



**PROCESSO Nº: 33910.015195/2024-64**  
**NOTA TÉCNICA Nº 33/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO**

**INTERESSADOS:**

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

**1. ASSUNTO**

1.1. Trata-se de **Nota Técnica de Recomendação Final – NTRF**, que tem por objetivo apresentar:

- I - as recomendações finais para as Propostas de Atualização do Rol – PARs elegíveis vinculadas às Unidades de Análise Técnica - UATs nº 118, nº 119 e nº 120, para fins de deliberação quanto à atualização do Rol;
- II - o relatório de consolidação da participação social ampliada (Consulta Pública nº 132/2024 e Audiência Pública nº 44/2024);
- III - os relatórios finais da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar - COSAÚDE, elaborados em sua 31ª Reunião Técnica – RT; e
- IV - a versão final da minuta de resolução normativa para atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

**2. CONTEXTO**

2.1. O rito processual de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde é regulamentado pelas disposições da Lei nº 9.656/1998 (alterada pela Lei nº 14.307/2022) e da Resolução Normativa - RN nº 555/2022.

2.2. A presente NTRF trata do resultado da etapa de avaliação final das PARs elegíveis vinculadas às UATs nº 118 (SEI nº 29679897), nº 119 (SEI nº 29686737) e nº 120 (SEI nº 29686865), e visa apresentar os itens dispostos nos artigos 29 e 30 da RN nº 555/2022, conforme segue:

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

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

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

**3. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR**

3.1. Em consonância com as etapas do rito processual de atualização do Rol, após uma análise de elegibilidade positiva, foram elaborados pela ANS estudos técnicos (Relatório de Análise Crítica – RAC) para as PARs elegíveis vinculadas às UATs nº 118 (SEI nº 29679906), nº 119 (SEI nº 29686794) e nº 120 (SEI nº 29687368), seguidos pela discussão inicial das tecnologias na RT da COSAÚDE nº 29 realizada nos dias 21/05/2024 (<https://www.youtube.com/watch?v=bi8fk3t93z0>) e 22/05/2024 (<https://www.youtube.com/watch?v=YMycG9zZPv0>), com produção dos relatórios preliminares da comissão, UATs nº 118 (SEI nº 29680338), nº 119 (SEI nº 29686811) e nº 120 (SEI nº 29687276), em observância ao § 3º do art. 10-D, da Lei nº 9.656/1998.

3.2. Ato contínuo, as Recomendações Técnicas Preliminares – RP para as UATs nº 118, nº 119 e nº 120 foram apresentadas à DICOL para apreciação e deliberação mediante Nota Técnica de Recomendação Preliminar - NTRP, NOTA TÉCNICA Nº 27/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO (SEI nº 29697553), conforme quadro nº 1.

**QUADRO Nº 1: RECOMENDAÇÕES PRELIMINARES PARA AS UATs Nº 118, Nº 119 E Nº 120, CONFORME NOTA TÉCNICA Nº 27/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO**

PROTOCOLO	PROPONENTE	UAT <sup>1</sup>	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR
2023.2.000167	Astrazeneca do Brasil Ltda.	118	Tezepelumabe	Tratamento complementar da asma alérgica grave	Favorável
2023.2.000168	Astrazeneca do Brasil Ltda.	119	Tezepelumabe	Tratamento complementar da asma eosinofílica grave	Favorável
2023.2.000169	Glaxosmithkline Brasil Ltda.	120	Belimumabe	Tratamento de pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão	Desfavorável

<sup>1</sup>UAT - Unidade de Análise Técnica

3.3. Apreciada a NTRP, foi aprovada pela DICOL, em sua 4ª Reunião Extraordinária, realizada em 29/05/2024, a submissão das recomendações preliminares para as UATs nº 118, nº 119 e nº 120 aos mecanismos de participação social ampliada, Consulta Pública - CP (nº 132/2024) e Audiência Pública (nº 44/2024), em cumprimento aos incisos III e IV, do §11, do art. 10, da Lei nº 9.656/1998.

#### 4. PARTICIPAÇÃO SOCIAL AMPLIADA

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

4.2. A Consulta Pública - CP relacionada às recomendações preliminares para as UATs nº 118, nº 119 e nº 120, CP nº 132/2024, foi realizada no período de 06/06/2024 a 25/06/2024, conforme publicação no Diário Oficial da União (DOU) nº 106, Seção 1, pág. 78, de 05/06/2024 (SEI nº 29736089).

4.3. Toda documentação relacionada à CP nº 132/2024, inclusive a planilha (SEI nº 29861876) com as contribuições recebidas pela Agência, está disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-132>.

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

#### QUADRO Nº 2: DISTRIBUIÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES DA CP Nº 132/2024

UAT <sup>1</sup>	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	Nº DE CONTRIBUIÇÕES	CONCORDÂNCIAS	DISCORDÂNCIAS	CONCORDÂNCIAS/DISCORDÂNCIAS PARCIAIS
118	Tezepelumabe	Tratamento complementar da asma alérgica grave	Favorável	1154	1136 (98,44%)	9 (0,78%)	9 (0,78%)
119	Tezepelumabe	Tratamento complementar da asma eosinofílica grave	Favorável	298	284 (95,30%)	10 (3,36%)	4 (1,34%)
120	Belimumabe	Tratamento de pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão	Desfavorável	1263	1246 (98,65%)	12 (0,95%)	5 (0,40%)

<sup>1</sup>UAT - Unidade de Análise Técnica

4.5. Conforme arcabouço legal vigente, as Audiências Públicas - AP devem ocorrer nos casos previstos no inciso IV, do parágrafo 11, do art. 10 da Lei nº 9.656/1998. Neste sentido, a audiência pública para a recomendação preliminar desfavorável vinculada à UAT nº 120, AP nº 44/2024, foi realizada em 12/06/2024, conforme publicação no Diário Oficial da União (DOU) nº 108, Seção 3, pág. 125 de 07/06/2024 (SEI nº 29756138).

4.6. Após análise das contribuições da CP e da AP, foi elaborado o **Relatório de Consolidação da Participação Social Ampliada**, que integra esta NTRF e comporta os relatórios de consulta pública elaborados para as UATs em pauta nesta NT, nº 118 (SEI nº 29960062), nº 119 (SEI nº 29960098) e nº 120 (SEI nº 29945636); e o relatório da AP nº 44/2024 (SEI nº 29799037).

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

## 5. COSAÚDE

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

5.2. Concluídas as apresentações dos relatórios, foram feitas novas discussões sobre as tecnologias e, em observância ao inciso V, do parágrafo 11, do art. 10, da Lei nº 9.656/1998, foram elaborados os relatórios com os aportes finais da COSAÚDE para as UATs nº 118 (SEI nº 29994826), nº 119 (SEI nº 29994841) e nº 120 (SEI nº 29994860), que integram esta NTRF.

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

## 6. RECOMENDAÇÃO FINAL

6.1. Por todo o exposto, consolidadas as contribuições dos mecanismos de participação social dirigida (RT preliminar e final da COSAÚDE) e ampliada (Consulta Pública e Audiência Pública), e concluídos os estudos técnicos das tecnologias, o quadro nº 3 apresenta as recomendações finais, devidamente motivadas, para as UATs nº 118, nº 119 e nº 120.

6.2. Em relação ao quadro nº 1 desta NT, que trata da etapa de avaliação preliminar, cabe esclarecer que houve mudança na recomendação técnica para UAT nº 120.

6.3. Para esta UAT, além dos aspectos clínicos apresentados na motivação e que constam do quadro nº 3, foi realizada uma análise comparativa com as 10 tecnologias de maior impacto orçamentário já analisadas pela equipe técnica da ANS desde 2022. Foi identificado que o impacto orçamentário incremental (IOI) da incorporação de Belimumabe ao Rol, estimado em R\$ 187 milhões ao ano (na média dos cenários de difusão projetados), é o 4º maior dentre as tecnologias analisadas (incorporadas ou não) e o 2º maior impacto dentre as tecnologias já incorporadas.

6.4. Não obstante, a comparação permitiu observar que 7 das 10 tecnologias (incorporadas ou não), têm custo anual de tratamento superior ao de Belimumabe e, ao se considerar somente as tecnologias incorporadas, 4 delas têm custo anual de tratamento superior ao do medicamento em pauta.

6.5. Ocorre que Belimumabe satisfaz a uma necessidade não atendida, sem tecnologias comparadoras que possam ser utilizadas na avaliação de impacto orçamentário, com o potencial de contemplar o atendimento a um número maior de pacientes. Nesse sentido, os cenários de difusão da tecnologia projetados nos estudos de AIO variaram de 30% a 70% e de 50% a 100% da população elegível, estimando-se assim que 2.411 pessoas possam efetivamente utilizar o medicamento. Esta é a maior população estimada após aplicadas as taxas de difusão dentre as 5 tecnologias com maior impacto orçamentário já incorporadas ao rol desde 2022.

**QUADRO Nº 3: RECOMENDAÇÕES FINAIS PARA AS UAT Nº 118, Nº 119 E Nº 120**

UAT¹	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO FINAL	MOTIVAÇÃO
118	Tezepelumabe	Tratamento complementar da asma alérgica grave	Favorável	A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do tezepelumabe para tratamento da asma alérgica grave em comparação ao dupilumabe e omalizumabe, opções disponíveis no Rol, é baseada em três revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta. De acordo com as evidências, o tezepelumabe apresentou um perfil de eficácia e segurança predominantemente semelhante ao dupilumabe e omalizumabe, sem diferenças estatisticamente significativas para a população geral e para o subgrupo de asma alérgica grave no desfecho de taxa anual de exacerbação. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos. A participação social não alterou as estimativas e conclusões relativas às evidências clínicas. Em comparação com as opções já disponíveis no Rol, tezepelumabe apresenta custo anual de tratamento menor do que de seus comparadores no primeiro ano de tratamento e custo anual equivalente a dupilumabe nos anos subsequentes. O estudo de impacto orçamentário considerou a população-alvo de cerca de 14.143 pacientes ao ano, em média, e estimou economia anual média que variou de R\$ 5,6 milhões a R\$ 22,1 milhões, conforme os cenários de difusão da tecnologia.
119	Tezepelumabe	Tratamento complementar	Favorável	Conforme o RAC², a evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do tezepelumabe para tratamento da asma eosinofílica grave é

UAT <sup>1</sup>	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO FINAL	MOTIVAÇÃO
		da asma eosinofílica grave		baseada em quatro revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta. Apesar das fragilidades nas evidências clínicas advindas de comparações indiretas, em síntese, os achados sugerem que tezepelumabe apresenta um perfil de eficácia e segurança semelhante ao de seus comparadores (mepolizumabe, benralizumabe ou dupilumabe) no tratamento da asma eosinofílica grave. A participação social não alterou as estimativas e conclusões relativas às evidências clínicas. Em comparação com as opções já disponíveis no Rol, tezepelumabe apresenta custo anual de tratamento menor do que dupilumabe e mepolizumabe e maior do que benralizumabe no primeiro ano de tratamento. Nos anos subsequentes, é observado custo anual equivalente ao de dupilumabe. O estudo de impacto orçamentário considerou a população-alvo de cerca de 8.977 pacientes ao ano, em média, e estimou gasto anual médio que variou de R\$ 2,4 milhões a R\$ 7,3 milhões, conforme os cenários de difusão da tecnologia.
120	Belimumabe	Tratamento de pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão	Favorável	<p>Conforme o RAC, a melhor evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do belimumabe para o tratamento complementar de pacientes com nefrite lúpica ativa em uso de terapia padrão é baseada no ECR BLISS-LN e em dois estudos observacionais post-hoc (com análises de subgrupos) decorrentes deste mesmo estudo.</p> <p>No ECR BLISS-LN, com duração de dois anos, foi realizada a comparação entre belimumabe + terapia padrão e placebo + terapia padrão. O estudo incluiu pacientes com nefrite lúpica ativa, comprovada por biópsia, classes III (com ou sem achados combinados de classe V), IV (com ou sem achados combinados de classe V) e V pura, de acordo com a classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia e da Sociedade de Patologia Renal (que categoriza a nefrite lúpica em seis diferentes classes histológicas, de I a VI). Conforme avaliação, o estudo BLISS – LN foi bem delineado e apresenta baixo risco de viés. Quando adicionado ao tratamento padrão, os achados do estudo BLISS-LN sugerem que o belimumabe pode trazer benefícios, com certeza da evidência moderada a alta, para desfechos substitutos como eficácia primária de resposta renal, resposta renal completa, tempo até um evento renal e tempo até um primeiro flare grave, com perfil de eventos adversos semelhantes ao tratamento padrão. Por sua vez, os estudos com as análises de subgrupos apontam, em síntese, que esses benefícios são encontrados em pacientes com classes histológicas III e IV de nefrite lúpica, não tendo sido encontrados benefícios do uso complementar do belimumabe em pacientes com classe V pura. É importante ressaltar que no estudo BLISS o belimumabe foi adicionado à terapia padrão nos primeiros 60 dias do tratamento de indução e que não foram incluídos no estudo participantes com falha terapêutica prévia à terapia de indução com ciclofosfamida ou micofenolato. A nefrite lúpica é uma das manifestações mais graves do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Essa condição é considerada um fator de risco para desenvolvimento de insuficiência renal crônica (IRC) e doença renal em estágio terminal em pacientes com LES. Tendo em vista sua complexidade, a condição clínica demanda acompanhamento de especialistas, monitoramento clínico apurado, e, em especial, ajustes terapêuticos em momento oportuno para evitar complicações graves da doença. Portanto, considerando os resultados dos estudos clínicos, que há necessidades em saúde não atendidas no tratamento da nefrite lúpica, as relevantes contribuições da participação social dirigida e ampliada, e que foi possível melhor delineamento da população de pacientes com nefrite lúpica ativa que poderá ser beneficiada pela adição do belimumabe ao tratamento padrão, cabe alteração da recomendação preliminar desfavorável. A avaliação econômica apontou para uma razão de custo-efetividade incremental (RCUI) de R\$ 139 mil por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). Quanto ao impacto orçamentário incremental médio por ano, foi estimado entre R\$ 149,7 milhões e R\$ 224 milhões, conforme os cenários de difusão da tecnologia.</p> <p>Belimumabe tem custo anual de tratamento calculado em R\$ 70.241,31 e é voltado ao atendimento de uma população-alvo média de 3.845 pessoas ao ano. Ao se considerar a média das taxas de difusão adotadas</p>

UAT <sup>1</sup>	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO FINAL	MOTIVAÇÃO
				no estudo, um expressivo grupo de 2.411 pessoas poderá vir a se beneficiar do medicamento.

<sup>1</sup>UAT - Unidade de Análise Técnica; <sup>2</sup>RAC - Relatório de Análise Crítica.

## 7. MINUTA DE RESOLUÇÃO NORMATIVA

7.1. Em observância ao inciso III do art. 29 da RN nº 555/2022, a versão final da minuta de resolução normativa para atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde encontra-se anexada ao presente processo (SEI nº 30112319).

## 8. VACÂNCIA DA NORMA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 9. CONCLUSÃO

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

a) apreciação do **relatório de consolidação das contribuições da participação social ampliada** (Consulta Pública nº 132/2024 e Audiência Pública nº 44/2024);

b) apreciação dos **relatórios finais da COSAÚDE** para as UATs nº 118, nº 119 e nº 120;

c) apreciação e deliberação quanto às **recomendações finais** desta área técnica para as UATs nº 118, nº 119 e nº 120, conforme quadro nº 3 desta NTRF; e

d) apreciação e deliberação quanto à **versão final da minuta de resolução normativa** para atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

9.2. À consideração superior.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cecilia de Sa Campello Faveret, Coordenador(a) de Avaliação Econômica em Saúde**, em 25/07/2024, às 20:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **MILTON DAYRELL LUCAS FILHO, Gerente de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde (Substituto)**, em 25/07/2024, às 20:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Marques Martins, Gerente-Geral de Regulação Assistencial**, em 25/07/2024, às 20:19, 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 25/07/2024, às 20:21, 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 **30058038** e o código CRC **439D181E**.

## RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

<b>Nº da UAT:</b>	118
<b>Classificação:</b>	Ordinária
<b>Unidade cadastral:</b>	TECIND
<b>Tecnologia em saúde:</b>	Tezepelumabe
<b>Indicação de uso:</b>	Tratamento complementar da asma alérgica grave
<b>Tipo de tecnologia em saúde:</b>	Medicamento
<b>Tipo de PAR:</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
<b>Procedimento/evento em saúde no Rol:</b>	TERAPIA IMUNOBIOLOGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
<b>Nº da DUT:</b>	65
<b>Nº do Protocolo</b>	2023.2.000167
<b>Recomendação Preliminar da ANS</b>	Favorável
<b>Motivação para a recomendação preliminar</b>	<p>A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do tezepelumabe para tratamento da asma alérgica grave é baseada em três revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta. De acordo com as evidências, o tezepelumabe apresentou um perfil de eficácia e segurança predominantemente semelhante a dupilumabe e omalizumabe, eminentemente sem diferenças estatisticamente significativas para a população geral e para o subgrupo de asma alérgica grave no desfecho de taxa anual de exacerbação. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos. Em comparação com as opções já disponíveis no Rol, o tezepelumabe apresenta um custo anual de tratamento menor do que seus comparadores no primeiro ano de tratamento, e nos anos subsequentes um custo anual equivalente ao de dupilumabe. O estudo de impacto orçamentário considerou o atendimento de cerca de 14.143 pacientes ao ano, em média, e estimou economia anual média que variou de R\$ 5,6 milhões a R\$ 22,1 milhões, conforme os cenários de difusão da tecnologia.</p>

**Legendas:**

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE**
**CONSULTA PÚBLICA Nº 132: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. TECNOLOGIA E RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	
<b>Nº UAT</b>	118
<b>Proponente</b>	AstraZeneca do Brasil Ltda.
<b>Tipo de PAR</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
<b>Tecnologia em saúde</b>	Tezepelumabe
<b>Indicação de uso</b>	Tratamento complementar da asma alérgica grave
<b>Recomendação Preliminar</b>	Favorável

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT- Unidade de Análise Técnica

**2. VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES**
**2.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião, antes da análise dos aportes:**

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	1243	98,42
Discordo da incorporação	9	0,71
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	11	0,87
<b>Total</b>	<b>1263</b>	<b>100</b>

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

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	1136	98,44
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	9	0,78
Discordo da incorporação	9	0,78
<b>Total</b>	<b>1154</b>	<b>100</b>

Observações quanto ao ajuste da quantidade de contribuições:

Após análise dos aportes, foram identificadas 109 contribuições referentes à outra tecnologia em análise na Consulta Pública (CP) nº 132: belimumabe para tratamento de pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão. Dessa forma, tais contribuições foram desconsideradas do quantitativo analisado no presente relatório, por

não estarem relacionadas ao escopo ora analisado – ou seja, tezepelumabe para tratamento complementar da asma alérgica grave.

Adicionalmente, ajustou-se a classificação de duas contribuições que foram originalmente assinaladas como discordantes da incorporação, porém apresentaram argumentos totalmente favoráveis ao tezepelumabe. Para fins de análise, tais opiniões foram consideradas como “Concordo com a incorporação”.

Quanto às contribuições assinaladas como “concordo/discordo parcialmente da incorporação”, duas mencionaram apenas aspectos favoráveis e uma outra apresentou somente argumentos contrários à incorporação do tezepelumabe. Nestes casos, não ficaram explícitos os julgamentos de concordância/discordância parcial. Como não foi possível validar sua classificação, tais opiniões foram mantidas conforme indicado pelo participante.

Sendo assim, totalizaram-se 1.154 contribuições após a análise dos aportes, das quais 1.136 (98,44%) foram a favor da incorporação, nove (0,78%) contrárias à incorporação e outras nove (0,78%) indicaram concordar/discordar parcialmente.

Além de justificativas a favor do tezepelumabe para tratamento complementar da asma alérgica grave, muitas contribuições não especificaram o fenótipo da doença, citaram a asma eosinofílica grave ou mencionaram tanto a asma grave alérgica quanto a eosinofílica.

Ademais, foram identificadas repetições textuais, bem como contribuições que não fundamentaram sua justificativa – campo sem preenchimento, com respostas inespecíficas (tais como: sinal gráfico de ponto final e texto aleatório) ou sem argumentos (por exemplo: “concordo” e “concordo totalmente”).

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

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	466	40,38
Conselho Profissional	213	18,46
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	142	12,31
Paciente	127	11,01
Interessado no tema	43	3,73
Sociedade médica	39	3,38
Grupos/associação/organização de pacientes	16	1,39
Empresa/Indústria	11	0,95
Consultoria	10	0,87
Instituição acadêmica	10	0,87
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	4	0,35
Entidade representativa de operadoras	4	0,35
Instituição de saúde	4	0,35
Operadora	3	0,26
Órgão de defesa do consumidor	3	0,26
Prestador	2	0,17
Outro	57	4,94
<b>Total</b>	<b>1154</b>	<b>100</b>

### 3. RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

#### Concordantes com a incorporação

- A asma é uma doença crônica e sem cura.
- Mecanismo de ação e comodidade terapêutica do tezepelumabe.
- Benefícios clínicos e psicossociais ao paciente – redução das exacerbações e suas complicações, incluindo a necessidade de ida a emergências e de hospitalizações; melhora da função pulmonar; controle dos sintomas da asma; redução ou retirada da corticoterapia; diminuição do absenteísmo no trabalho e escola; atuação em outras doenças comumente associadas; perfil de segurança; aumento da qualidade de vida do paciente e de sua adesão ao tratamento.
- Eficácia e segurança do tezepelumabe no tratamento complementar da asma grave, segundo evidências científicas, agências regulatórias e de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), além de diretrizes de sociedades médicas internacionais e nacionais.
- Necessidade não atendida de tratamento.
- Acesso ao medicamento.
- Direito à saúde.
- Ampliação de opções terapêuticas a custos semelhantes.
- Competitividade comercial entre diferentes indústrias farmacêuticas, com negociações mais vantajosas para o sistema de saúde.

#### Discordantes com a incorporação

- Perfil de eficácia e segurança semelhante aos demais imunobiológicos disponíveis no rol da ANS para tratamento complementar da asma grave.
- Não se trata de uma necessidade de tratamento não atendida.
- Ausência de ensaios clínicos randomizados de comparação direta e especificamente delineados para a população que compreende os critérios para a cobertura obrigatória do tratamento da asma grave com imunobiológicos.
- As evidências sobre eficácia e segurança do tezepelumabe em relação aos demais imunobiológicos são baseadas em revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta e possuem qualidade baixa/muito baixa.
- Experiências internacionais de recomendação a favor da incorporação do tezepelumabe apenas após negociação do preço e com restrições para o uso do medicamento.
- Horizonte tecnológico com outros medicamentos em fase de estudos clínicos.
- Economia superestimada pelo horizonte curto de análise.

### 4. ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

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

*A favor da incorporação:*

1. *“O medicamento é o primeiro e único agente imunobiológico a ter como alvo a TSLP, no topo da cascata inflamatória, reduzindo múltiplos fatores de inflamação, como contagem de eosinófilos no sangue periférico, determinação dos eosinófilos na submucosa das vias aéreas, IgE sérica total, fração exalada de óxido nítrico (FeNO) e hiperresponsividade das vias aéreas.4-9 Dessa forma, tezepelumabe é o primeiro e único agente biológico que trata todos os fenótipos da doença*

(eosinofílico e não eosinofílico, alérgicos e não alérgicos) e independentemente de biomarcadores clássicos na inflamação da doença [...]” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

2. “[...] apresenta um robusto programa clínico, denominado PATHFINDER, que incluiu 5 estudos pivotais que corroboram com a eficácia, segurança e mecanismo do medicamento. [...] Nestes estudos, o imunobiológico demonstrou redução significativa das exacerbações, hospitalizações relacionadas à exacerbação, melhora inicial e sustentada da função pulmonar, controle da asma e qualidade de vida, e perfil de segurança sem diferenças clinicamente significativas vs placebo [...]” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
3. “[...] Com relação às comparações indiretas entre tezepelumabe, dupilumabe e omalizumabe, tezepelumabe apresentou resultados numericamente superiores, porém sem diferenças estatisticamente significativas na análise de todos os pacientes, sem diferenciar por subgrupo.15-17 Os estudos de revisão sistemática com NMA indicaram que tezepelumabe teve a melhor Curva de Classificação Acumulativa (SUCRA) no que tange à eficácia na redução de taxas de exacerbação, de acordo com Ando e Menzies-Gow.16,17 Isso posiciona tezepelumabe como o tratamento com maior probabilidade de ser o mais eficaz. É importante apontar que a eficácia de tezepelumabe em reduzir as exacerbações foi consistentemente superior a placebo independentemente do nível basal de eosinófilos, enquanto dupilumabe e omalizumabe apresentam inconsistências nos grupos com contagem mais baixa de eosinófilos (inferior a 300 células/ $\mu$ L). [...] em nenhuma comparação indireta, mesmo com qualidade metodológica e qualidade de evidência baixas, sugerem que tezepelumabe seja inferior aos medicamentos já reembolsados no sistema privado de saúde. [...] Os resultados [de Phinyo et al, 2023] demonstram favorabilidade de dupilumabe em comparação com o tezepelumabe, para os desfechos de redução da dose de CO. Contudo, esse estudo inclui apenas o estudo clínico randomizado (ECR) SOURCE de tezepelumabe que inclui um baixo número de pacientes (n=150), possui qualidade metodológica baixa e qualidade de evidência muito baixa.18,19 Dessa forma, os resultados de eficácia comparativa devem ser interpretados com cautela. Na análise post-hoc dos estudos NAVIGATOR (n=1.061) e PATHWAY (n=550) os pacientes que utilizavam CO tezepelumabe tiveram redução na dosagem de CO.20 Adicionalmente, dois estudos clínicos estão sendo realizados (WAYFINDER e SUNRISE) com resultados preliminares positivos para diminuição do uso de CO [...]” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
4. “[...] sua comodidade posológica em comparação com dupilumabe e omalizumabe oferece benefícios de adesão ao tratamento em uma condição crônica e sem cura, como a asma.26 A presença de tezepelumabe em diretrizes clínicas nacionais e internacionais, juntamente com recomendações de importantes agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), reforça ainda mais a sua relevância [...]” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
5. “[...] encontramos uma parcela de pacientes que não respondem adequadamente as medidas usuais. Esta parcela apesar de pequena determinam importante impacto à saúde pública, com gastos com internações, visitas em emergências, absenteísmo ao trabalho e escola, além de sofrimento individual bastante significativo. Além disso o não controle destes pacientes determina potencial dano estrutural e irreversível às vias aéreas [...]” – Profissional da saúde
6. “[...] Controla os sintomas da asma: O Tezspire ajuda a controlar os sintomas da asma, como falta de ar, tosse, chiado no peito e aperto no peito, proporcionando alívio e melhorando a qualidade de vida. Reduz a necessidade de corticosteroides orais: Em alguns casos, o Tezspire pode reduzir ou eliminar a necessidade de corticosteroides orais, que podem ter efeitos colaterais graves a longo prazo. Efeito rápido e duradouro: O Tezspire começa a agir rapidamente, geralmente

*dentro de algumas semanas, e seus efeitos podem durar até 12 semanas após a aplicação. Perfil de segurança favorável: O Tezspire apresenta um perfil de segurança favorável, com efeitos colaterais geralmente leves e transitórios [...]* – Profissional da saúde

7. *“[...] Há diversas terapia disponíveis, mas naqueles pacientes que não respondem adequadamente, se faz necessário o uso de imunobiológicos, que além de controlar os sintomas de asma, tb tem efeito importante sobre outras patologias associadas como rinite, pólipos e, alergias dermatológicas, etc por atuar no topo d cascata inflamatória/alérgica.”* – Profissional da saúde
8. *“[...] o tezepelumabe é imunobiológico importante para início de tratamento dos pacientes com AG independente de biomarcadores (eosinófilos séricos, IgE total e FeNO); aqueles que não se encaixam nos critérios dos outros imunobiológicos disponíveis; ou, aqueles que não responderam ao tratamento prévio com outro imunobiológico.”* – Profissional da saúde
9. *“Ainda temos grupos mais vulneráveis, principalmente crianças que necessitam de tratamento adequado”* – Profissional da saúde
10. *“[...] Possui comodidade posológica a cada 4 semanas e sem dose de ataque, não tem variação no cronograma de aplicação, a dose não depende do peso do paciente e de biomarcadores [...]* – Profissional da saúde
11. *“[...] O tezepelumabe pode atender parte da população com asma grave alérgica não elegível (seja pelos valores elevados de IgE total ou pelo peso corporal) ou sem resposta clínica satisfatória ao omalizumabe; [...] uma alternativa para os pacientes com contagem de eosinófilos sanguíneos superior a 1.500 células/mm<sup>3</sup>, com contraindicação para o uso de dupilumabe, ou sem resposta clínica satisfatória a esse biológico; [...] apresenta posologia única de aplicação de 210mg a cada 4 semanas. Sua posologia é mais cômoda do que a dupilumabe e do omalizumabe (aplicação a cada 2 semana do dupilumabe e a cada 2 ou 4 semanas do omalizumabe); [...] indicado para o tratamento da asma grave por recomendações nacionais e internacionais.”* – Sociedade Médica
12. *“[...] O imunobiológico tezepelumabe apresenta estudos robustos de segurança, tolerabilidade e eficácia no tratamento de asmáticos independente do perfil de eosinófilos e Imunoglobulinas, por ser um bloqueador de uma alarmina que age no início da cascata imunológica da asma traz um efeito mais abrangente no controle da Asma Grave em associação as já existentes medicações inalatórias com corticoide e broncodilatador. Portanto levando o controle da Asma, evitando afastamento de produtividade dos pacientes, evitando e economizando os altos custos com várias consultas em unidades de emergência e internações em UTI e o mais importante trazendo qualidade de vida para os pacientes e evitando mortalidade desnecessária tendo uma medicação que efetivamente leva a o controle da Asma.”* – Sociedade Médica
13. *“[...] uso aprovado pela ANVISA e, desde 2022, é recomendado pela GINA para o tratamento de todos os fenótipos (eosinofílico e não eosinofílico, alérgicos e não alérgicos) e independentemente de biomarcadores (eosinófilos sanguíneos, FeNO, IgE) [...]* – Sociedade Médica
14. *“Segundo as maiores diretrizes brasileiras (ASBAI, Sociedade de Pneumologia) e internacionais (GINA), nesse perfil de pacientes, a introdução de terapia imunobiológica reduz exacerbações, internações, uso de corticoide oral e reduz perda de função pulmonar. Os dados são confirmados por estudos de vida real e nossa experiência clínica atual. O imunobiológico em questão (tezepelumabe) tem diferenciais de atuar em uma via diferente da dos demais medicamentos atualmente existente e disponíveis. A quantidade de pacientes que não respondem a determinado imunobiológico e precisam trocar existe, e termos disponível mais um imunobiológico que age por vias diferentes da fisiopatologia da asma grave é fundamental. E*

*sabemos dos impactos diretos e indiretos da asma grave na vida de um paciente e seus familiares. A asma grave não adequadamente tratada traz comorbidades, risco de morte e custos importantes para pacientes e os sistemas de saúde, com internações em UTI e impactos em produtividade.” – Conselho Profissional*

15. *“[...] possibilita a redução na quantidade de medicações sobrepostas, muitas vezes inalatórias, que muitos pacientes não conseguem fazer o uso adequado (Por ex: pacientes com cognição reduzida, com capacidade de inalação prejudicada, ou mesmo pacientes de polifarmácia, que fazem uso de muitas medicações e acabam esquecendo) [...]” – Conselho Profissional*
16. *“A incorporação de um medicamento com melhor espectro de ação e comodidade posologia vai trazer não só adesão ao tratamento como melhor resultado e menos custo ao sistema como um todo. Hoje o que existe disponível possui uma posologia mais difícil e mais idas aos centros de aplicação [...]” – Consultoria*

**Contra a incorporação:**

1. *“Avaliando as evidências disponíveis, notamos a ausência de estudos comparativos diretos entre as alternativas terapêuticas. A qualidade da evidência encontrada é baixa e os estudos pivotais fornecidos pelo solicitante são comparados com placebo e não respondem à pergunta PICO da UAT. Apesar de estarem disponíveis, há anos, outros anticorpos monoclonais para o tratamento da asma grave, o estudo financiado pelo fabricante comparou a droga ao placebo, deixando a população do grupo comparador à mercê de exacerbações da doença, em uma injustificada situação de risco. Nas comparações indiretas entre os medicamentos, a certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos, e mesmo assim o tezepelumabe não foi superior aos comparadores [...]” – Operadora*
2. *“A evidência demonstrada em estudo ainda são categorizadas de baixa evidência, não houve estudos comparativos com as medicações disponíveis e vinculadas ao ROL como Dupilumabe e Omalizumabe, não se trata de uma necessidade não atendida, pois no ROL já temos a cobertura de duas medicações. [...] não há evidências de benefícios adicionais [...]” – Operadora*
3. *“[...] dupilumabe (Dupixent®) também atende os dois fenótipos da asma grave, visto que através de seu mecanismo de ação inibe as citocinas centrais da inflamação do tipo-2 (IL-4 e IL-13), inibindo assim a via alérgica e a via eosinofílica.[...] Indicado para população a partir de 6 anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada, que estão inadequadamente controlados, apesar de doses elevadas de corticosteroide inalatório, associado a outro medicamento para tratamento de manutenção. Para a população acima de 12 anos, dupilumabe também é indicado como terapia de manutenção para pacientes com asma grave e que são dependentes de corticosteroide oral, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação do tipo 2 [...] Diversos estudos de vida real avaliam a efetividade dos imunobiológicos em asma grave disponíveis no sistema de saúde suplementar atual. [...] Mesmo que a definição de respondedores aos 4 imunobiológicos na asma grave não seja clara e consistente, ao analisar diversos estudos de vida real [1-4] é comprovado que a maioria dos pacientes são respondedores aos tratamentos disponíveis [...]” – Empresa/Indústria*

**Análise:**

Entre as contribuições que abordaram aspectos relacionados à eficácia, efetividade e segurança, foram identificados os seguintes benefícios clínicos e psicossociais do tezepelumabe para tratamento complementar da asma grave: redução das exacerbações e suas complicações, incluindo a

necessidade de ida a emergências e de hospitalizações (inclusive em UTI); melhora da função pulmonar; controle dos sintomas da asma (como falta de ar, tosse, chiado no peito e aperto no peito); redução ou retirada da corticoterapia; diminuição do absenteísmo no trabalho e escola; atuação em outras doenças comumente associadas (como rinite, pólipos nasais e alergias dermatológicas); perfil de segurança; aumento da qualidade de vida do paciente e de sua adesão ao tratamento.

Ademais, o tezepelumabe foi destacado como uma nova abordagem terapêutica para a asma grave, atuando sobre a citocina linfopietina estromal tímica (TSLP), no início da cascata inflamatória, reduzindo múltiplos fatores de inflamação das vias aéreas e a hiperresponsividade brônquica. Dessa forma, abrange uma gama mais ampla de pacientes, independente de biomarcadores e fenótipos da asma. Outros aspectos mencionados foram a maior praticidade para prescrição médica e comodidade posológica do tezepelumabe (uma injeção de 210 mg a cada quatro semanas).

Conforme a DUT nº 65.10 da Resolução Normativa (RN) nº 465/2021 e a RN nº 550/2022, para o tratamento complementar da asma alérgica grave, tem-se a cobertura obrigatória dos imunobiológicos omalizumabe (anti-IgE) e dupilumabe (anti-IL4R $\alpha$ ). O dupilumabe está, ainda, incluído no rol da ANS para o tratamento da asma eosinofílica grave (DUT 65.9).

Segundo a bula, no que se refere a pacientes com 12 anos ou mais de idade, o dupilumabe é indicado como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou fração exalada de óxido nítrico (FeNO) aumentada, que estão inadequadamente controlados, apesar de doses elevadas de corticoide inalatório, associado a outro medicamento para tratamento de manutenção. Também é indicado como terapia de manutenção para pacientes com asma grave e que são dependentes de corticoide oral (CO), independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação do tipo 2 – aspecto importante, considerando que muitos pacientes em uso de CO de manutenção possuem inflamação do tipo 2 subjacente, porém com biomarcadores suprimidos.

A posologia de omalizumabe (75 a 600 mg em uma a quatro injeções), detalhada na bula, é definida pelo nível de IgE antes do início do tratamento e pelo peso corpóreo do paciente – caso esteja fora dos limites da tabela de dose, este medicamento não é indicado. Para o dupilumabe, conforme bula, em pacientes com asma grave e que estão fazendo uso de CO ou pacientes com asma grave e dermatite atópica moderada a grave como comorbidade ou adultos com rinossinusite crônica grave com pólipos nasal como comorbidade, recomenda-se uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrada a cada duas semanas de forma subcutânea. Nos demais casos, a dose inicial recomendada é de 400 mg (duas injeções de 200 mg), seguida de 200 mg administrada a cada duas semanas.

A maioria dos respondentes não indicou referência de estudos subsidiando suas contribuições à consulta pública. Entre as citações ou referências reportadas, não foram encontradas evidências clínicas adicionais às identificadas na elaboração do relatório de análise crítica (RAC) da UAT 118. Trata-se de publicações já abordadas no RAC ou que não contemplaram a PICOT de interesse.

Conforme detalhado no RAC da UAT 118, as evidências clínicas sobre o tezepelumabe para o tratamento da asma alérgica grave, comparado ao dupilumabe e omalizumabe, foram provenientes de três revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta: Menzies-Gow et al. (2022)<sup>1</sup>, Ando et al. (2022)<sup>2</sup> e Phinyo et al. (2023)<sup>3</sup>. Esses três medicamentos tiveram um perfil de eficácia e segurança semelhante no tratamento da asma grave não controlada, sem diferenças significativas – tanto na população geral quanto nos subgrupos segundo a contagem de eosinófilos no sangue – para os desfechos de taxa anual de exacerbação, taxa anual de exacerbação com necessidade de ida ao hospital ou pronto-socorro, função pulmonar (alteração no volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador – VERF1 pré-BD), controle dos sintomas (mudança no *Asthma Control*

*Questionnaire – ACQ*), redução da dose de CO, qualidade de vida (mudança no escore *Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ*) e eventos adversos gerais.

Quanto às diferenças significativas encontradas em tais revisões sistemáticas, o tezepelumabe apresentou maior eficácia na redução da taxa anual de exacerbações em relação ao: 1) dupilumabe, no subgrupo de pacientes com eosinófilos abaixo de 150 células/ $\mu$ L (RT: 0,531; ICr 95%: 0,302 a 0,939); 2) omalizumabe, no subgrupo de pacientes com eosinófilos igual ou superior a 150 células/ $\mu$ L (RT 0,63; IC 95%: 0,43 a 0,94). Em pacientes com asma dependente de CO, o dupilumabe foi superior ao tezepelumabe na redução da dose de CO (OR: 2,54; IC 95%: 1,12 a 5,73). Os únicos achados voltados especificamente a pacientes com asma alérgica grave foram advindos de uma análise de subgrupo para o desfecho de taxa anual de exacerbação, a qual não encontrou diferença significativa do tezepelumabe comparado ao dupilumabe e ao omalizumabe. Dessa forma, observa-se que as evidências das comparações indiretas corroboram benefícios clínicos apontados nos estudos primários sobre o tezepelumabe<sup>4-9</sup>, contudo, predominantemente sem diferenças significativas em relação aos outros dois imunobiológicos. A confiança nas estimativas foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos.

No que se refere ao SUCRA, o tezepelumabe predominantemente apresentou os maiores valores para os desfechos de eficácia e segurança – ou seja, configura como o tratamento com maior probabilidade de ser o mais eficaz e seguro quando comparado ao dupilumabe e ao omalizumabe. No entanto, tais achados não devem ser interpretados isoladamente. É necessário ponderar a significância clínica e estatística, bem como as incertezas associadas às estimativas.

Entre os estudos citados na presente CP para o embasamento das justificativas a favor do tezepelumabe, estão o PATHWAY (n=550, ECR fase II)<sup>4</sup>, o NAVIGATOR (n=1.061, ECR fase III)<sup>5,6</sup>, o CASCADE (n=116, ECR fase II)<sup>7</sup>, o SOURCE (n=150, ECR fase III)<sup>8</sup> e o DESTINATION (n=1.059, estudo de extensão de fase III)<sup>9</sup>, os quais avaliaram o tezepelumabe para o tratamento complementar de pacientes com asma grave. Dessa forma, além do uso de seus tratamentos de base para a asma (como corticoides inalatórios e broncodilatadores), os participantes receberam tezepelumabe ou placebo por injeção subcutânea.

Os ensaios clínicos PATHWAY, NAVIGATOR e SOURCE foram contemplados nas revisões sistemáticas incluídas no RAC da UAT 118. Os demais foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade (o CASCADE avaliou o mecanismo de ação do tezepelumabe, seus efeitos nas células inflamatórias, remodelação e hiperresponsividade das vias aéreas, enquanto o DESTINATION trata-se de um estudo de extensão avaliando a segurança do tezepelumabe em participantes do NAVIGATOR e do SOURCE).

Adicionalmente, foram mencionados na consulta pública dois ensaios clínicos em andamento compreendendo a eficácia do tezepelumabe na redução do uso de CO: o WAYFINDER (n previsto=300, EC aberto de braço único, fase IIIb)<sup>10-12</sup> e o SUNRISE (n previsto= 207, fase III, randomizado e placebo-controlado)<sup>13,14</sup>, com início em 2022 e término previsto em 2024 e 2025, respectivamente. Resultados preliminares do WAYFINDER (n=84) sugerem que os participantes tratados com tezepelumabe podem obter as reduções estabelecidas pelo protocolo na dose de manutenção de CO, mantendo o controle da asma – 90,6% (29/32) dos participantes com dose de manutenção de CO  $\leq$  5 mg/dia na semana 20 no estudo<sup>12</sup>.

Contudo, além de serem resultados interinos e sem o alcance do tamanho amostral previsto no WAYFINDER, não fornecem estimativas em relação ao placebo ou outro comparador ativo. Por outro lado, apesar de não atenderem aos critérios de elegibilidade considerados no RAC, os resultados do WAYFINDER e do SUNRISE devem trazer novas evidências quanto ao desfecho em questão,

possibilitando a atualização da comparação indireta do tezepelumabe com os imunobiológicos de interesse.

No subgrupo de pacientes do PATHWAY que manteve o uso de CO ao longo do estudo, o tratamento com tezepelumabe (n=9) reduziu as exacerbações de asma em 75% (IC de 95%: 11% a 93%) quando comparado ao placebo (n=14)<sup>4</sup>. Em relação ao NAVIGATOR, 100 pacientes continuaram com tratamento de manutenção com CO (n=49 e 51, para o grupo tezepelumabe e placebo, respectivamente). Pacientes que receberam o tezepelumabe tiveram uma taxa anual de exacerbação menor do que aqueles do grupo placebo, porém sem significância estatística (2,12 vs 2,94; redução de 28% [IC 95%: -26 a 59])<sup>5</sup>. Também foram observadas melhorias clinicamente significativas na função pulmonar, qualidade de vida e controle dos sintomas da asma entre aqueles tratados com tezepelumabe comparados aos que receberam placebo<sup>6</sup>. Por outro lado, tais ensaios possuem limitações no que diz respeito ao tamanho amostral do subgrupo com uso de CO e à investigação específica do desfecho de redução da dose de CO. Atualmente, as evidências sobre a redução do uso de CO comparando a eficácia e segurança de medicamentos biológicos em pacientes com asma dependentes de CO são provenientes de Phinyo *et al.* (2023)<sup>3</sup>. Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise de comparação indireta, na qual foram incluídos os estudos SOURCE<sup>8</sup> e VENTURE<sup>15</sup> – ECRs com desenho específico para esta população, que avaliaram o tratamento com o tezepelumabe e o dupilumabe, respectivamente. Assim como para os demais desfechos, a qualidade da evidência para a redução do uso de CO foi muito baixa, ou seja, a confiança na estimativa do efeito é muito limitada, havendo importante grau de incerteza nos achados.

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

*A favor da incorporação:*

1. *“A AstraZeneca conduziu a análise econômica comparativa entre tezepelumabe, omalizumabe e dupilumabe com um horizonte temporal de um ano devido a diversos fatores. Dentre os motivos de se utilizar um ano, podemos citar que neste período há diferenças significativas nos custos e que é o universo temporal, no qual podemos afirmar com segurança que a maioria dos paciente se manterá em tratamento [...] Além disso, nos anos subsequentes, não se observam diferenças de custos entre tezepelumabe e dupilumabe que alterem substancialmente o caráter econômico da incorporação de tezepelumabe no sistema privado de saúde” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
2. *“Em comparação com as opções já disponíveis no Rol, o tezepelumabe apresenta um custo anual de tratamento menor do que seus comparadores no primeiro ano de tratamento, e nos anos subsequentes um custo anual equivalente ao de dupilumabe. O estudo de impacto orçamentário considerou o atendimento de cerca de 14.143 pacientes ao ano, em média, e estimou economia anual média que variou de R\$ 5,6 milhões a R\$ 22,1 milhões, conforme os cenários de difusão da tecnologia” – Grupos/associação/organização de pacientes*
3. *“Ao reduzir o número de exacerbações asmáticas e melhorar o controle dos sintomas, Tezepelumabe tem o potencial de reduzir significativamente a carga da doença para os pacientes, incluindo hospitalizações frequentes, visitas ao pronto-socorro e dias perdidos no trabalho ou na escola. Isso não só melhora a vida dos pacientes, mas também pode levar a economias substanciais no sistema de saúde.” – Profissional de saúde*

*Contra a incorporação:*

1. *“Em relação à análise econômica, o solicitante apresentou inicialmente um custo anual de tratamento com omalizumabe de R\$188.692, conforme dados dos estudos INNOVATE e eXpeRience [...] Posteriormente, o solicitante submeteu um novo cálculo utilizando dados de Magro et al. (2022), resultando em um custo anual de R\$127.562 para omalizumabe. Considerando que o custo anual apresentado para tezepelumabe é de R\$122.558, o impacto financeiro pode variar entre uma economia e um custo incremental, dependendo da fonte de dados utilizada. Essas inconsistências, junto com a submissão de novos dados, evidenciam incertezas significativas no cálculo do impacto orçamentário” – Operadora*
2. *“[...] ao desconsiderar as diferenças de doses nos períodos de manutenção, que possui impacto substancial no modelo, no qual não haveria diferença de custos entre tezepelumabe e dupilumabe, mas seria mantida a diferença de custos entre tezepelumabe e omalizumabe (-R\$ 5.075,44). O horizonte temporal adotado pelo proponente foi de 1 ano, que restringe a comparação dos custos de tratamento do primeiro ano e desconsidera possíveis diferenças nas doses de manutenção dos anos subsequentes [...] O impacto incremental em cinco anos apresentado pelo proponente variou entre -R\$ 2,3 bilhões a -R\$2,5 bilhões, sendo a economia superestimada. Ao serem comparados os valores de IO recalculados pelos pareceristas da ANS, observa-se uma diferença na magnitude, podendo variar de uma redução de custos de R\$ 28 milhões a R\$ 111 milhões ao final de cinco anos, aproximadamente. Tal diferença é consistente com a nova estimativa de população-alvo e atualização de custos de tratamentos.” – Entidade representativa de operadoras*
3. *“Dupilumabe é administrado por via subcutânea, sendo uma dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg) ou 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguidas da dose de 200 mg ou 300 mg, a cada duas semanas (14 dias) para pacientes acima de 12 anos.[1] Sendo assim, considerando que o ano possui 52 semanas, cada paciente acima de 12 anos utilizará 27 seringas-preenchidas no 1º ano (incluindo a dose inicial) e 26 seringas-preenchidas nos anos subsequentes [...] Já na coorte advinda dos estudos ISAR (2015-2020) e CHRONICLE (2018-2020), 3531 pacientes de mais de 11 países foram avaliados. Destes, 79% se mantiveram com o mesmo imunobiológico devido à boa resposta, sendo feita a troca de imunobiológico em apenas 11% dos casos [...] Concluindo, mesmo que a definição de respondedores aos imunobiológicos na asma grave não seja clara e consistente, ao analisar diversos estudos de vida real é comprovado que a maioria dos pacientes são respondedores aos tratamentos disponíveis.” – Empresa/Indústria*

**Análise:**

No que diz respeito aos aspectos econômicos, a maioria das contribuições favoráveis à incorporação ressaltou os benefícios de ampliação das opções terapêuticas disponíveis com custos semelhantes e sua consistência com as reduções de exacerbações e hospitalizações.

Em sua contribuição específica, o proponente destaca os aspectos de custo-efetividade e impacto orçamentário inicialmente apresentados, manifesta seu apoio à recomendação inicial sobre a incorporação da tecnologia, assim como apresenta alguns argumentos em relação aos pontos críticos levantados no parecer inicial. Apesar disso, não houve por parte do proponente a submissão de uma nova versão dos modelos econômicos ou de suas estimativas. Dentre os pontos ressaltados, destaca-se o argumento em relação ao uso de um horizonte temporal curto no modelo de custo-minimização. O proponente argumenta ter sua escolha pautada em uma garantia de adesão ao tratamento e no fato de que as diferenças de doses nos anos subsequentes teriam pouco impacto na análise. Contudo, como demonstrado no parecer inicial, tais escolhas tinham impactos significativos nas diferenças de custos, sugerindo a necessidade de revisão das estimativas apresentadas. Dessa forma, suas estimativas de economia inicialmente apresentadas não puderam ser validadas.

Ao serem consideradas as contribuições desfavoráveis à incorporação do tezepelumabe, foram ressaltados os pontos críticos apresentados no parecer, com destaque para a divergência dos regimes de doses do omalizumabe, dos custos de tratamento variáveis a partir do primeiro ano, impactados pelo horizonte curto da análise, assim como a diferença do tamanho da população estimada, o que poderia levar a uma superestimativa da economia esperada. É importante destacar uma das considerações específicas sobre os regimes de doses do omalizumabe apresentada à ANS na ocasião da 29ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (COSAÚDE). Primeiramente, informa-se que a tabela de doses apresentada no relatório do proponente foi substituída ao longo do processo, dado que havia de fato um erro nas suas estimativas. Todavia, essa não foi a tabela final considerada na análise, a qual trazia um valor médio anual de R\$ 127 mil com uso de omalizumabe, em vez dos R\$ 188 mil iniciais. O proponente atualizou apenas sua planilha de análise e não seu relatório, o que pode ter dificultado a análise crítica desta nova estimativa por outros interessados.

Esta nova proposta encaminhada pelo proponente adotou uma fonte de distribuição de doses mais recente, pautada em estudo de simulação com características clínicas da coorte brasileira ProAr. Tal estimativa de distribuição de doses, publicada por Magro *et al.* (2022)<sup>16</sup>, possui diferenças importantes em relação à proposta anterior por conter parcelas significativas de pacientes com doses maiores daquelas adotadas nos estudos clínicos Innovate/eXperience. Enquanto a distribuição prévia se limitava a dose máxima de 375mg a cada 2 semanas, a nova proposta possui 11,7%, 4,7% e 4,0% pacientes em uso de doses maiores, de 450mg, 525mg e 600mg a cada 2 semanas, respectivamente. Tal distribuição é consistente com um custo médio anual de R\$ 127 mil com uso de omalizumabe na versão atualizada do proponente. Como conclusão, destaca-se que a distribuição de doses do omalizumabe é um ponto de alta incerteza do modelo.

Especialmente em relação à contribuição do fabricante de um dos comparadores, foram ratificadas as necessidades de correção do número de doses anuais adotadas pelo proponente, assim como foram apresentadas evidências de suporte à resposta aos tratamentos com imunobiológicos. Todos os argumentos são consistentes com os dados apresentados no parecer inicial, não havendo novas evidências que sugerissem interpretações diferentes às do parecer apresentado.

#### 4.3. Outros assuntos

A favor da incorporação:

1. *“Por ser tratar de uma doença crônica, nós, pacientes asmáticos, necessitamos de uma integração mais importante com novas tecnologias e inovações para que possamos ter uma melhor qualidade de vida e viver de uma forma mais completa e feliz. E sem dúvida e por experiência, os Imunológicos fazem isso muito bem.” – Paciente*
2. *“Já estou utilizando o quarto Imunobiológico diferente, mesmo assim continuo dependendo de corticóide oral, tendo crises e internações recentes [...]” – Paciente*
3. *Tenho asma grave de difícil controle com rinosinusite crônica com pólipos nasais, com esse novo tratamento tem uma resposta rápida e eficiente ajudando no controle das crises e diminuindo o uso de corticoide e internações.” – Paciente*
4. *“Eu consegui a muito custo tratamento para minha asma e polipose com este tipo de remédio. É uma despesa enorme que tenho, mas sem isso eu não teria a qualidade de vida que tenho hoje. Passei anos sem conseguir dormir, diversas doenças decorrentes de outros tratamentos que não funcionavam, como por exemplo pneumonia etc. Apenas corticoides tinham algum efeito, mas*

*sabemos que não podemos tomar indefinidamente este tipo de remédio pela quantidade de efeitos colaterais [...]*” – Paciente

5. *“[...] Paciente que possuem essa doença precisam ter disponível diversos tipos de medicamentos para ver qual é o melhor para o seu tratamento. Existem muitos pacientes que tem plano de saúde (pela empresa que trabalha) mas se o médico passar esse tipo de medicamento, ele não consegue tirar dinheiro da sua renda para pagar.”* – Familiar, amigo ou cuidador de paciente
6. *“[...] É de alto custo, e muitos pacientes não possuem condição de manter o tratamento, retrocedendo então na condição, sem o uso desse medicamento.”* – Paciente
7. *“Muitas pessoas precisam do medicamento para sobreviver e não tem condições de entrar com meios judiciais para isso.”* – Familiar, amigo ou cuidador de paciente
8. *“A Saúde é um direito de todos, isso é bem claro em nossa Constituição Cidadã devido a isso, todos e todas que precisarem de cuidados, devem ter esses garantidos!”* – Familiar, amigo ou cuidador de paciente
9. *“[...] Pacientes com esse diagnóstico enfrentam sintomas debilitantes que comprometem gravemente a qualidade de vida e, em muitos casos, não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais. A falta de controle da doença leva a frequentes internações hospitalares, aumento da morbidade e, infelizmente, a uma taxa elevada de mortalidade [...]*” – Grupos/associação/organização de pacientes
10. *“[...] A asma é uma condição que afeta muitas pessoas, e ainda há uma camada dessa população desassistida pelas atuais opções de medicamentos. Acreditamos que dar opções de terapias aos médicos e pacientes é fundamental para um tratamento humanizado e que proporcione o melhor atendimento possível às pessoas que vivem com doenças crônicas. Ressaltamos, no entanto, que este possível avanço no uso terapêutico não estará completo até que o tezepelumabe seja também apreciado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e incorporado ao sistema público, e assim acessível a todos os brasileiros.”* – Grupos/associação/organização de pacientes
11. *“[...] A incorporação do tezepelumabe no rol da ANS é uma decisão que se alinha com os princípios de eficácia, melhoria da qualidade de vida, eficiência econômica e equidade. Ao garantir que pacientes com asma grave tenham acesso a um tratamento eficaz, a ANS estará contribuindo para um sistema de saúde mais justo e sustentável, beneficiando não apenas os pacientes, mas a sociedade como um todo.”* – Profissional da saúde
12. *“[...] a incorporação de tezepelumabe não apenas traz economia para o sistema suplementar de saúde do país, mas também promove uma competição comercial saudável entre diferentes indústrias farmacêuticas, levando a negociações mais vantajosas para o sistema de saúde como um todo.”* – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

**Formatado:** Cor da fonte: Automática

**Formatado:** Fonte: Itálico, Cor da fonte: Automática

**Contra a incorporação:**

1. *“[...] Agências de ATS emitiram recomendações favoráveis à incorporação do tezepelumabe, porém, apenas após negociação considerável do preço, um cenário que não reflete a realidade da ANS. Além disso, diversas restrições para o uso do medicamento foram colocadas pelo NICE, CADTH e SNC. Ademais, ressalta-se que há no horizonte tecnológico outros medicamentos em fase de estudos clínicos para essa mesma indicação, assim, considera-se a incorporação do tezepelumabe no rol da ANS uma decisão precipitada, que poderá abrir precedente histórico para que outras tecnologias sejam incorporadas no rol mesmo sem comprovação de ganho em relação*

*as alternativas terapêuticas já disponíveis e com importante incremento de custos ao sistema.” – Operadora*

**Análise:**

Dentre as contribuições recebidas no âmbito de experiências e opiniões na perspectiva da sociedade, conforme corroborado pelas justificativas destacadas acima, foram identificados os seguintes argumentos adicionais a favor da incorporação do tezepelumabe para indicação proposta:

- Caráter crônico da asma, com comprometimentos físicos e psicossociais, impactando na qualidade de vida dos pacientes e familiares.
- Importância da ampliação das opções terapêuticas, fornecendo uma opção adicional de imunobiológico para o tratamento de pacientes com asma grave.
- Facilitação do acesso ao tratamento, tendo em vista o alto custo do medicamento e desafios da judicialização.

Tais contribuições evidenciam a preocupação dos respondentes com a ampliação dos medicamentos para asma grave cobertos pelos planos de saúde, de modo a incluir o tezepelumabe, evitando a necessidade de judicialização e favorecendo seu acesso aos beneficiários do sistema de saúde suplementar.

Ademais, foi destacado que a incorporação do tezepelumabe no rol da ANS promoverá a competitividade comercial entre diferentes indústrias farmacêuticas, possibilitando negociações mais vantajosas para todo o sistema de saúde.

Entre os argumentos contra a recomendação preliminar, foram citadas experiências internacionais de recomendação a favor da incorporação do tezepelumabe apenas após negociação do preço e com restrições para o uso do medicamento. Além disso, foi apontada a presença de outros medicamentos em fase de estudos clínicos no horizonte tecnológico em questão.

## 5. OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Sem comentários adicionais.

## REFERÊNCIAS

1. Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P, et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ* 2022;25:679–90. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2074195>.
2. Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, Sagara H. Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cells* 2022;11:819. <https://doi.org/10.3390/cells11050819>.
3. Phinyo P, Krikerati T, Vichara-Anont I, Thongngarm T. Efficacy and Safety of Biologics for Oral Corticosteroid-Dependent Asthma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J*

- Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Nov 14:S2213-2198(23)01249-7. doi: 10.1016/j.jaip.2023.11.007.
4. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine* 2017;377:936–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>.
  5. Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnarambil S, Kaur P, et al. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res* 2020;21:266. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01526-6>.
  6. Menzies-Gow A, Brightling CE, Ambrose CS, et al. Effect of tezepelumab in oral corticosteroid-dependent patients with severe asthma: results from the phase 3 NAVIGATOR study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2021;203:A1442.
  7. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:1299–312. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00226-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00226-5).
  8. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022;10:650–60. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00537-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00537-3).
  9. Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, Bowen K, Hellqvist Å, Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res* 2020;21:279. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01541-7>.
  10. AstraZeneca. Study to evaluate efficacy and safety of tezepelumabe in reducing oral corticosteroid use in adult patients with severe asthma (WAYFINDER). *ClinicalTrials.gov* website. Accessed March 23, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05274815>.
  11. Menzies-Gow A, Gurnell M, Lugogo NI, Heaney Lg, Korn S, Salapa Kk, Ackert JI, Martin N, Cook W. WAYFINDER: a phase 3b, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroids (OCS) use in OCS-dependent patients with severe asthma. *Allergy and Airway* 2022; 162: A14 - A16.
  12. Jackson DJ, Lugogo N, Gurnell M, et al. S65 Tezepelumab reduced OCS use in OCS-dependent patients with severe asthma: phase 3b WAYFINDER study interim results. *Thorax* 2023;78:A49.
  13. AstraZeneca; Amgen. Tezepelumabe efficacy and safety in reducing oral corticosteroids in adults with oral corticosteroid dependent asthma (SUNRISE). *ClinicalTrials.gov* website. Accessed June 16, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05398263>.
  14. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Martin N, Cook B, Kabelis P et al. SUNRISE: A Phase 3, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing OCS Use in OCS-dependent Patients With Severe Asthma (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207:A1295.
  15. Rabe, K.F.; Nair, P.; Brusselle, G.; Maspero, J.F.; Castro, M.; Sher, L.; Zhu, H.; Hamilton, J.D.; Swanson, B.N.; Khan, A., et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018, 378, 2475–2485, doi:10.1056/NEJMoa1804093.
  16. Magro et al. Comparação dos custos de dupilumabe e omalizumabe para o tratamento de pacientes com asma alérgica grave na perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro. *J Bras Econ Saúde* 2022;14(3):247-52.



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

## Relatório Final da COSAÚDE – Tezepelumabe para tratamento de asma alérgica grave (UAT 118)

No dia 17 de julho de 2024, na 31ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a análise das contribuições da Consulta Pública n.º 132, em relação à proposta de atualização do Rol para o *tezepelumabe para tratamento de asma alérgica grave*.

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

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

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

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

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

- A Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde) não identificou novas evidências e mantém a recomendação de não incorporação do medicamento considerando a ausência de evidência comparativa com os medicamentos já disponíveis no rol e que nas análises comparativas indiretas os dados são imprecisos e sem diferença estatisticamente significativa com qualidade de baixa a muito baixa. Ressalta-se que existe tratamento ativo para essa indicação. A submissão foi ampla e não identificou uma população específica para o uso do medicamento. Faz-se necessário a avaliação minuciosa do impacto orçamentário estimado frente a probabilidade de custos incrementais;
- Haja vista não ter havido nenhuma alteração após as contribuições da consulta pública, a União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) mantém sua posição contrária à incorporação do Tezepelumabe no Tratamento da asma alérgica grave, nesse momento. Não existem estudos comparativos diretos e a qualidade metodológica dos estudos é baixa ou muito baixa. Ademais não está claro se incorrerá em custos incrementais;
- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Associação Brasileira de Alergologia e imunologia ASBAI e Sociedade Brasileira de Pneumologia e

- Tisiologia SBPT e da Associação Brasileira de Medicina de Emergência ABRAMEDE e é favorável à incorporação da tecnologia;
- Conselho Federal de Odontologia (CFO) e Associação Brasileira de Alzheimer e Doenças Similares (ABRAZ) manifestam posição favorável à incorporação;
  - A Associação Brasileira de Asmáticos (ABRA), é favorável à INCORPORAÇÃO do medicamento TEZEPELUMABE para Asma Alérgica Grave;
  - O Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) endossa a posição da Associação Médica Brasileira (AMB) e Associação Brasileira de Alergologia e imunologia ASBAI e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia SBPT e é favorável à incorporação da tecnologia;
  - O Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) se manifesta favorável a incorporação da tecnologia;
  - Por todos os dados e informações apresentadas o Conselho Nacional de Saúde (CNS) entende que a tecnologia deve ser incorporada;
  - Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE) - Não tivemos novas contribuições ou dados durante a consulta pública que permitissem reverter posicionamento anterior desfavorável, acompanhado Unimed do Brasil, União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) e Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde);
  - Associação Médica Brasileira (AMB) E Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) são favoráveis a incorporação do Tezepelumabe para asma grave alérgica pelo fato desse imunobiológico ser eficaz e seguro, com diferente mecanismo de ação, sendo uma opção para pacientes não elegíveis ou não respondedores ao Omalizumabe e Dupilumabe. Além disso, sua posologia é mais cômoda e seu custo é menor e irá aumentar a competitividade;
  - A Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) segue com o posicionamento contrário a incorporação pela indisponibilidade dos estudos comparativos, bem como o risco de incremento de custo pois a economia não está evidenciada de forma clara;
  - A Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA), diante da Consulta Pública e reitera e endossa a posição da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), favorável à incorporação da tecnologia;
  - A Unimed do Brasil mantém seu posicionamento contrário à incorporação de Tezepelumabe vista a existência de medicamentos semelhantes no rol e não havendo evidências de que esta nova tecnologia traga benefícios a pacientes falhados aos demais imunobiológicos já incorporados;
  - Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) acompanhamos posicionamento da Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE).

**ANEXOS:**

**Apresentações**

**Lista de presença**

**UAT 118**

**TEZPELUMABE PARA O TRATAMENTO DA ASMA ALÉRGICA GRAVE**

**PARTICIPAÇÃO SOCIAL**  
**CONSULTA PÚBLICA Nº 132/2024**

**31ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**17/07/2024**

- **Protocolo:** 2023.2.000167
- **Proponente:** ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA.
- **Nº UAT:** 118
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Tezepelumabe (imunobiológico)
- **Indicação de uso:** Cobertura obrigatória para o tratamento complementar da asma alérgica grave para pacientes com 12 anos ou mais, quando preenchidos todos os seguintes critérios (DUT 65.10):
  - a. asma não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta 2 agonista de longa duração;
  - b. evidência de sensibilização a pelo menos um aeroalérgeno perene documentada por teste cutâneo de puntura ou dosagem de IgE sérica específica in vitro;
  - c. IgE sérica total, antes do início do tratamento, maior ou igual a 30 UI/ml; e
  - d. uso contínuo de corticoide oral para controle da asma nos últimos 6 meses ou 3 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano.
- **Comparadores disponíveis no Rol:** Dupilumabe e Omalizumabe.

- **Recomendação Preliminar:** Favorável, conforme Nota Técnica de Recomendação Preliminar – NTRP nº 27/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO, processo SEI 33910.015195/2024-64.

- **Motivação:**

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do tezepelumabe para tratamento da asma alérgica grave é baseada em três revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta. De acordo com as evidências, o tezepelumabe apresentou um perfil de eficácia e segurança predominantemente semelhante a dupilumabe e omalizumabe, eminentemente sem diferenças estatisticamente significativas para a população geral e para o subgrupo de asma alérgica grave no desfecho de taxa anual de exacerbação. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos. Em comparação com as opções já disponíveis no Rol, o tezepelumabe apresenta um custo anual de tratamento menor do que seus comparadores no primeiro ano de tratamento, e nos anos subsequentes um custo anual equivalente ao de dupilumabe. O estudo de impacto orçamentário considerou o atendimento de cerca de 14.143 pacientes ao ano, em média, e estimou economia anual média que variou de R\$ 5,6 milhões a R\$ 22,1 milhões, conforme os cenários de difusão da tecnologia.

**Consulta Pública nº 132/2024:** Recebimento de contribuições da sociedade entre **06/06/2024 a 25/06/2024**. O dossiê do proponente, o estudo técnico elaborado pela ANS (Relatório de Análise Crítica - RAC), o relatório preliminar da COSAÚDE e a NTRP estão disponíveis para consulta na página da CP.

**Link:** [https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consulta-publica-132?\\_authenticator=38000c130cd1a2f8e5b23638c56e0d0905f28636](https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consulta-publica-132?_authenticator=38000c130cd1a2f8e5b23638c56e0d0905f28636)





# CONSULTA PÚBLICA Nº 132/2024



☐ Quantidade de contribuições por tipo de opinião, antes da análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	1243	98,42
Discordo da incorporação	9	0,71
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	11	0,87
<b>Total</b>	<b>1263</b>	<b>100</b>

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

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	1136	98,44
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	9	0,78
Discordo da incorporação	9	0,78
<b>Total</b>	<b>1154</b>	<b>100</b>

☐ Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	466	40,38
Conselho Profissional	213	18,46
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	142	12,31
Paciente	127	11,01
Interessado no tema	43	3,73
Sociedade médica	39	3,38
Grupos/associação/organização de pacientes	16	1,39
Empresa/Indústria	11	0,95
Consultoria	10	0,87
Instituição acadêmica	10	0,87
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	4	0,35
Entidade representativa de operadoras	4	0,35
Instituição de saúde	4	0,35
Operadora	3	0,26
Órgão de defesa do consumidor	3	0,26
Prestador	2	0,17
Outro	57	4,94
<b>Total</b>	<b>1154</b>	<b>100</b>

## Argumentos que concordam com a incorporação da tecnologia:

- Doença crônica e sem cura.
- Mecanismo de ação e comodidade terapêutica do tezepelumabe.
- Benefícios clínicos e psicossociais ao paciente.
- Eficácia e segurança do tezepelumabe no tratamento complementar da asma grave.
- Necessidade não atendida de tratamento.
- Acesso ao medicamento.
- Direito à saúde.
- Ampliação de opções terapêuticas a custos semelhantes.
- Competitividade comercial entre diferentes indústrias farmacêuticas, com negociações mais vantajosas para o sistema de saúde.

## Argumentos que discordam da incorporação da tecnologia:

- Perfil de eficácia e segurança semelhante aos demais imunobiológicos disponíveis no rol.
- Não se trata de uma necessidade de tratamento não atendida.
- Ausência de ensaios clínicos randomizados de comparação direta e especificamente delineados para a população que compreende os critérios para a cobertura obrigatória do tratamento da asma grave com imunobiológicos.
- As evidências sobre eficácia e segurança baseadas em revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta e possuem qualidade baixa/muito baixa.
- Experiências internacionais de recomendação a favor da incorporação do tezepelumabe apenas após negociação do preço e com restrições para o uso do medicamento.
- Horizonte tecnológico com outros medicamentos em fase de estudos clínicos.
- Economia superestimada pelo horizonte curto de análise.

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

### ▪ Concordam com a incorporação da tecnologia

- “[...] O tezepelumabe pode atender parte da população com asma grave alérgica não elegível (seja pelos valores elevados de IgE total ou pelo peso corporal) ou sem resposta clínica satisfatória ao omalizumabe; [...] uma alternativa para os pacientes com contagem de eosinófilos sanguíneos superior a 1.500 células/mm<sup>3</sup>, com contraindicação para o uso de dupilumabe, ou sem resposta clínica satisfatória a esse biológico; [...] apresenta posologia única de aplicação de 210mg a cada 4 semanas. Sua posologia é mais cômoda do que a dupilumabe e do omalizumabe (aplicação a cada 2 semana do dupilumabe e a cada 2 ou 4 semanas do omalizumabe); [...] indicado para o tratamento da asma grave por recomendações nacionais e internacionais.” – Sociedade Médica

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

### ▪ Concordam com a incorporação da tecnologia

- *“Segundo as maiores diretrizes brasileiras (ASBAI, Sociedade de Pneumologia) e internacionais (GINA), nesse perfil de pacientes, a introdução de terapia imunobiológica reduz exacerbações, internações, uso de corticóide oral e reduz perda de função pulmonar. Os dados são confirmados por estudos de vida real e nossa experiência clínica atual. O imunobiológico em questão (tezepelumabe) tem diferenciais de atuar em uma via diferente da dos demais medicamentos atualmente existente e disponíveis. A quantidade de pacientes que não respondem a determinado imunobiológico e precisam trocar existe, e termos disponível mais um imunobiológico que age por vias diferentes da fisiopatologia da asma grave é fundamental. E sabemos dos impactos diretos e indiretos da asma grave na vida de um paciente e seus familiares. A asma grave não adequadamente tratada traz comorbidades, risco de morte e custos importantes para pacientes e os sistemas de saúde, com internações em UTI e impactos em produtividade.” –*

Conselho Profissional

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

### ▪ Discordam da incorporação da tecnologia

- *“Avaliando as evidências disponíveis, notamos a ausência de estudos comparativos diretos entre as alternativas terapêuticas. A qualidade da evidência encontrada é baixa e os estudos pivotais fornecidos pelo solicitante são comparados com placebo e não respondem à pergunta PICO da UAT. Apesar de estarem disponíveis, há anos, outros anticorpos monoclonais para o tratamento da asma grave, o estudo financiado pelo fabricante comparou a droga ao placebo, deixando a população do grupo comparador à mercê de exacerbações da doença, em uma injustificada situação de risco. Nas comparações indiretas entre os medicamentos, a certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos, e mesmo assim o tezepelumabe não foi superior aos comparadores [...]”*

Operadora

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

#### ▪ Discordam da incorporação da tecnologia

- “[...] dupilumabe (Dupixent®) também atende os dois fenótipos da asma grave, visto que através de seu mecanismo de ação inibe as citocinas centrais da inflamação do tipo-2 (IL-4 e IL-13), inibindo assim a via alérgica e a via eosinofílica.[...] Indicado para população a partir de 6 anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada, que estão inadequadamente controlados, apesar de doses elevadas de corticosteroide inalatório, associado a outro medicamento para tratamento de manutenção. Para a população acima de 12 anos, dupilumabe também é indicado como terapia de manutenção para pacientes com asma grave e que são dependentes de corticosteroide oral, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação do tipo 2 [...] Diversos estudos de vida real avaliam a efetividade dos imunobiológicos em asma grave disponíveis no sistema de saúde suplementar atual. [...] Mesmo que a definição de respondedores aos 4 imunobiológicos na asma grave não seja clara e consistente, ao analisar diversos estudos de vida real [1-4] é comprovado que a maioria dos pacientes são respondedores aos tratamentos disponíveis [...]” – Empresa/Indústria

## ❑ Contribuições na perspectiva da sociedade e/ou do paciente:

- *“Por ser tratar de uma doença crônica, nós, pacientes asmáticos, necessitamos de uma integração mais importante com novas tecnologias e inovações para que possamos ter uma melhor qualidade de vida e viver de uma forma mais completa e feliz. E sem dúvida e por experiência, os Imunológicos fazem isso muito bem.” – Paciente*
- *“Já estou utilizando o quarto Imunobiológico diferente, mesmo assim continuo dependendo de corticóide oral, tendo crises e internações recentes [...]” – Paciente*
- *“Eu consegui a muito custo tratamento para minha asma e polipose com este tipo de remédio. É uma despesa enorme que tenho, mas sem isso eu não teria a qualidade de vida que tenho hoje. Passei anos sem conseguir dormir, diversas doenças decorrentes de outros tratamentos que não funcionavam, como por exemplo pneumonia etc. Apenas corticoides tinham algum efeito, mas sabemos que não podemos tomar indefinidamente este tipo de remédio pela quantidade de efeitos colaterais [...]” – Paciente*

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

### ▪ Análise

- A maioria dos respondentes não indicou referência de estudos subsidiando suas contribuições à consulta pública. Entre as citações ou referências reportadas, não foram encontradas evidências clínicas adicionais às identificadas na elaboração do relatório de análise crítica (RAC) da UAT 118. Trata-se de publicações já abordadas no RAC ou que não contemplaram a PICOT de interesse.
- Conforme detalhado no RAC, as evidências clínicas sobre o tezepelumabe para o tratamento da asma alérgica grave, comparado ao dupilumabe e omalizumabe, foram provenientes de três revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta: Menzies-Gow et al. (2022)<sup>1</sup>, Ando et al. (2022)<sup>2</sup> e Phinyo et al. (2023)<sup>3</sup>. **Esses três medicamentos tiveram um perfil de eficácia e segurança semelhante no tratamento da asma grave não controlada.**

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

### ➤ Em relação aos desfechos **sem diferenças estatisticamente significativas** :

- População geral e nos subgrupos segundo a contagem de eosinófilos no sangue – taxa anual de exacerbação, taxa anual de exacerbação com necessidade de ida ao hospital ou pronto-socorro, função pulmonar (alteração no volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador – VERF1 pré-BD), controle dos sintomas (mudança no Asthma Control Questionnaire – ACQ), redução da dose de CO, qualidade de vida (mudança no escore Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ) e eventos adversos gerais.

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

- Quanto às **diferenças significativas**, o tezepelumabe apresentou em relação ao:
  - 1) dupilumabe, no subgrupo de pacientes com eosinófilos abaixo de 150 células/ $\mu\text{L}$  (RT: 0,531; ICr 95%: 0,302 a 0,939);
  - 2) omalizumabe, no subgrupo de pacientes com eosinófilos igual ou superior a 150 células/ $\mu\text{L}$  (RT 0,63; IC 95%: 0,43 a 0,94).
  - Em pacientes com **asma dependente de CO**:
    - Dupilumabe foi superior ao tezepelumabe na redução da dose de CO (OR: 2,54; IC 95%: 1,12 a 5,73).
- Os únicos achados **voltados especificamente a pacientes com asma alérgica grave** foram advindos de uma análise de subgrupo para o desfecho de taxa anual de exacerbação, a qual não encontrou diferença significativa do tezepelumabe comparado ao dupilumabe e ao omalizumabe. A confiança nas estimativas foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos.

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

- **Quanto ao SUCRA**, o tezepelumabe predominantemente apresentou os maiores valores para os desfechos de eficácia e segurança – ou seja, configura como o tratamento com maior probabilidade de ser o mais eficaz e seguro quando comparado ao dupilumabe e ao omalizumabe. No entanto, tais achados não devem ser interpretados isoladamente. É necessário ponderar a significância clínica e estatística, bem como as incertezas associadas às estimativas.

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

### ▪ Concordam com a incorporação

- *“Em comparação com as opções já disponíveis no Rol, o tezepelumabe apresenta um custo anual de tratamento menor do que seus comparadores no primeiro ano de tratamento, e nos anos subsequentes um custo anual equivalente ao de dupilumabe. O estudo de impacto orçamentário considerou o atendimento de cerca de 14.143 pacientes ao ano, em média, e estimou economia anual média que variou de R\$ 5,6 milhões a R\$ 22,1 milhões, conforme os cenários de difusão da tecnologia” – Grupos/associação/organização de pacientes*
- *“Ao reduzir o número de exacerbações asmáticas e melhorar o controle dos sintomas, Tezepelumabe tem o potencial de reduzir significativamente a carga da doença para os pacientes, incluindo hospitalizações frequentes, visitas ao pronto-socorro e dias perdidos no trabalho ou na escola. Isso não só melhora a vida dos pacientes, mas também pode levar a economias substanciais no sistema de saúde.” – Profissional de saúde*

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

### ▪ Discordam da incorporação da tecnologia

- *“Em relação à análise econômica, o solicitante apresentou inicialmente um custo anual de tratamento com omalizumabe de R\$188.692, conforme dados dos estudos INNOVATE e eXpeRience [...] Posteriormente, o solicitante submeteu um novo cálculo utilizando dados de Magro et al. (2022), resultando em um custo anual de R\$127.562 para omalizumabe. Considerando que o custo anual apresentado para tezepelumabe é de R\$122.558, o impacto financeiro pode variar entre uma economia e um custo incremental, dependendo da fonte de dados utilizada. Essas inconsistências, junto com a submissão de novos dados, evidenciam incertezas significativas no cálculo do impacto orçamentário” – Operadora*
- *“Dupilumabe é administrado por via subcutânea, sendo uma dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg) ou 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguidas da dose de 200 mg ou 300 mg, a cada duas semanas (14 dias) para pacientes acima de 12 anos.[1] Sendo assim, considerando que o ano possui 52 semanas, cada paciente acima de 12 anos utilizará 27 seringas-preenchidas no 1º ano (incluindo a dose inicial) e 26 seringas-preenchidas nos anos subsequentes [...] Já na coorte advindas dos estudos ISAR (2015-2020) e CHRONICLE (2018-2020), 3531 pacientes de mais de 11 países foram avaliados. Destes, 79% se mantiveram com o mesmo imunobiológico devido à boa resposta, sendo feita a troca de imunobiológico em apenas 11% dos casos [...] Concluindo, mesmo que a definição de respondedores aos imunobiológicos na asma grave não seja clara e consistente, ao analisar diversos estudos de vida real é comprovado que a maioria dos pacientes são respondedores aos tratamentos disponíveis.” – Empresa/Indústria*

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

### Análise

#### Contribuições a favor da incorporação:

- A maioria das contribuições favoráveis à incorporação ressaltou os benefícios de ampliação das opções terapêuticas disponíveis com custos semelhantes e sua consistência com as reduções de exacerbações e hospitalizações.

#### Contribuições contra a incorporação:

- Ao serem consideradas as contribuições desfavoráveis à incorporação do tezepelumabe, foram ressaltados os pontos críticos apresentados no parecer, com destaque para a divergência dos regimes de doses do omalizumabe, dos custos de tratamento variáveis a partir do primeiro ano, impactados pelo horizonte curto da análise, assim como a diferença do tamanho da população estimada, o que poderia levar a uma superestimativa da economia esperada. Especialmente em relação à contribuição do fabricante de um dos comparadores, foram ratificadas as necessidades de correção do número de doses anuais adotadas pelo proponente, assim como foram apresentadas evidências de suporte à resposta aos tratamentos com imunobiológicos. Todos os argumentos são consistentes com os dados apresentados no parecer inicial, não havendo novas evidências que sugerissem interpretações diferentes às do parecer apresentado.

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

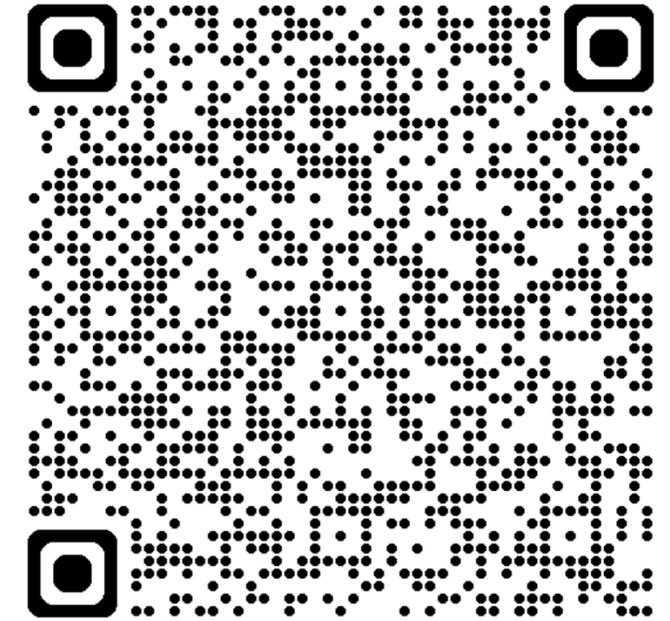
### Contribuições contra a incorporação (continuação):

- Destacam-se considerações específicas sobre os regimes de doses do omalizumabe apresentada à ANS na ocasião da 29ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (COSAÚDE). Primeiramente, informa-se que a tabela de doses apresentada no relatório do proponente foi substituída ao longo do processo, dado que havia de fato um erro nas suas estimativas. Todavia, essa não foi a tabela final considerada na análise, a qual trazia um valor médio anual de R\$ 127 mil com uso de omalizumabe, em vez dos R\$ 188 mil iniciais. O proponente atualizou apenas sua planilha de análise e não seu relatório, o que pode ter dificultado a análise crítica desta nova estimativa por outros interessados. Esta nova proposta encaminhada pelo proponente adotou uma fonte de distribuição de doses mais recente, pautada em estudo de simulação com características clínicas da coorte brasileira ProAr. Tal estimativa de distribuição de doses, publicada por Magro et al. (2022)<sup>16</sup>, possui diferenças importantes em relação à proposta anterior por conter parcelas significativas de pacientes com doses maiores daquelas adotadas nos estudos clínicos Innovate/eXperience. Enquanto a distribuição prévia se limitava a dose máxima de 375mg a cada 2 semanas, a nova proposta possui 11,7%, 4,7% e 4,0% pacientes em uso de doses maiores, de 450mg, 525mg e 600mg a cada 2 semanas, respectivamente. Tal distribuição é consistente com um custo médio anual de R\$ 127 mil com uso de omalizumabe na versão atualizada do proponente. Como conclusão, destaca-se que a distribuição de doses do omalizumabe é um ponto de alta incerteza do modelo.

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

### Consultas Públicas encerradas:

[Consulta Pública - CP nº 132 tem como objetivo receber contribuições relacionadas às propostas de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde — Agência Nacional de Saúde Suplementar \(www.gov.br\)](#)





 DISQUE ANS  
0800 701 9656

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

 Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105

---

 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)  [@ANS\\_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)  [company/ans\\_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)  [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)  [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)



## 31ª Reunião Técnica da COSAÚDE

## 17/07/2024

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANETE MARIA GAMA	ANS
3	ANGELA HONDA DE SOUZA	FUNDAÇÃO PROAR E UNIFESP REPRESENTANDO CDD CRÔNICOS DO DIA A DIA
4	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
5	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
6	CAÍQUE LOPES DIAS	ASTRAZENECA DO BRASIL
7	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
8	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
9	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
10	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
11	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
12	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS
13	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CFO
14	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
15	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
16	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
17	FARADIBA SARQUIS SERPA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA
18	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
19	FERNANDO CESAR VICENTE DE PAULA	CMB
20	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
21	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED
22	HAMILTON ROCHA JÚNIOR	ABRAMEDE
23	HELGA REGINA BRESCIANI	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM -

		COFEN.
24	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
25	ISABELLA V DE OLIVEIRA	UNIDAS
26	JEANE MACHADO	ANS
27	JOSÉ EDUARD DELFINI CANÇADO	AMB/SBPT
28	JOSÉ EDUARDO DELFINI CANÇADO	AMB/SBPT
29	JOSÉ ROBERTO MEGDA FILHO	ABRA
30	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA)
31	LUCIENE ANGELINI	ASTRAZENECA BRASIL
32	LUÍS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
33	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE
34	MARTA SUNDFELD	ANS
35	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
36	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
37	NELSON A MUSSOLINI	CNS - 2º SUPLENTE
38	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
39	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
40	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
41	VANIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS

## RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

<b>Nº da UAT:</b>	119
<b>Classificação:</b>	Ordinária
<b>Unidade cadastral:</b>	TECIND
<b>Tecnologia em saúde:</b>	Tezepelumabe
<b>Indicação de uso:</b>	Tratamento complementar da asma eosinofílica grave
<b>Tipo de tecnologia em saúde:</b>	Medicamento
<b>Tipo de PAR:</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
<b>Procedimento/evento em saúde no Rol:</b>	TERAPIA IMUNOBIOLOGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
<b>Nº da DUT:</b>	65
<b>Nº do Protocolo</b>	2023.2.000168
<b>Recomendação Preliminar da ANS</b>	Favorável
<b>Motivação para a recomendação preliminar</b>	<p>Conforme o RAC, a evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do tezepelumabe para tratamento da asma eosinofílica grave é baseada em quatro revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta. Apesar das fragilidades nas evidências clínicas advindas de comparações indiretas, em síntese, os achados sugerem que tezepelumabe apresenta um perfil de eficácia e segurança semelhante ao de seus comparadores (mepolizumabe, benralizumabe ou dupilumabe) no tratamento da asma eosinofílica grave, podendo trazer benefícios para a redução da taxa de exacerbações, quando comparado a benralizumabe. Para asma eosinofílica, a certeza da evidência foi classificada como baixa para a maioria dos desfechos (exceto para a taxa de exacerbação na comparação entre tezepelumabe e benralizumabe, com certeza moderada). Em comparação com as opções já disponíveis no Rol, tezepelumabe apresenta um custo anual de tratamento menor do que dupilumabe e mepolizumabe e maior do que benralizumabe no primeiro ano de tratamento. Nos anos subsequentes, é observado um custo anual equivalente ao de dupilumabe. O estudo de impacto orçamentário considerou o atendimento de cerca de 8.977 pacientes ao ano, em média, e estimou gasto anual médio que variou de R\$ 2,4 milhões a R\$ 7,3 milhões, conforme os cenários de difusão da tecnologia.</p>

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE**
**CONSULTA PÚBLICA Nº 132: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

<b>1. TECNOLOGIA E RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR</b>	
<b>Nº UAT</b>	119
<b>Proponente</b>	AstraZeneca do Brasil Ltda.
<b>Tipo de PAR</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
<b>Tecnologia em saúde</b>	Tezepelumabe
<b>Indicação de uso</b>	Tratamento complementar da asma eosinofílica grave
<b>Recomendação Preliminar</b>	Favorável

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT- Unidade de Análise Técnica

**2. VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES**
**2.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião, antes da análise dos aportes:**

<b>Opinião</b>	<b>Qtd.</b>	<b>%</b>
Concordo com a incorporação	284	95,30%
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	4	1,34%
Discordo da incorporação	10	3,36%
<b>Total</b>	<b>298</b>	<b>100</b>

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

<b>Opinião</b>	<b>Qtd.</b>	<b>%</b>
Concordo com a incorporação	284	95,30%
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	4	1,34%
Discordo da incorporação	10	3,36%
<b>Total</b>	<b>298</b>	<b>100</b>

Observações quanto ao ajuste da quantidade de contribuições:

A quantidade de contribuições por tipo de opinião antes e após a análise dos aportes foi correspondente (n=298), ou seja: 284 a favor da incorporação, dez contrárias à incorporação e quatro indicando concordar/discordar parcialmente.

Além de justificativas a favor do tezepelumabe para tratamento complementar da asma eosinofílica grave, muitas contribuições não especificaram o fenótipo da doença, citaram a asma alérgica grave ou mencionaram tanto a asma grave eosinofílica quanto a alérgica.

Ademais, foram identificadas repetições textuais, bem como contribuições que não fundamentaram sua justificativa (resposta com texto aleatório ou sem argumentos – por exemplo: “teste”, “concordo” e “porque sim”).

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

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	128	42,95%
Conselho Profissional	40	13,42%
Sociedade médica	27	9,06%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	24	8,05%
Paciente	17	5,70%
Interessado no tema	12	4,03%
Grupos/associação/organização de pacientes	11	3,69%
Operadora	6	2,01%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	5	1,68%
Empresa/Indústria	5	1,68%
Entidade representativa de operadoras	5	1,68%
Consultoria	4	1,34%
Instituição acadêmica	3	1,01%
Instituição de saúde	3	1,01%
Órgão de defesa do consumidor	1	0,34%
Órgão governamental	1	0,34%
Outro	6	2,01%
<b>Total</b>	<b>298</b>	<b>100</b>

## 3. RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

### Concordantes com a incorporação

- A asma é uma doença crônica e sem cura.
- Mecanismo de ação e comodidade terapêutica do tezepelumabe.
- Benefícios clínicos e psicossociais ao paciente – redução das exacerbações e suas complicações, incluindo a necessidade de ida a emergências e de hospitalizações; melhora da função pulmonar; controle dos sintomas da asma; redução ou retirada da corticoterapia; diminuição do absenteísmo no trabalho e escola; atuação em outras doenças comumente associadas; perfil de segurança; aumento da qualidade de vida do paciente e de sua adesão ao tratamento.
- Eficácia e segurança do tezepelumabe no tratamento complementar da asma grave, segundo evidências científicas, agências regulatórias e de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), além de diretrizes de sociedades médicas internacionais e nacionais.
- Necessidade não atendida de tratamento.
- Acesso ao medicamento.

- Ampliação de cobertura a custos semelhantes.
- Competitividade comercial entre diferentes indústrias farmacêuticas, com negociações mais vantajosas para o sistema de saúde.

#### **Discordantes com a incorporação**

- Perfil de eficácia e segurança semelhante aos demais imunobiológicos disponíveis no rol da ANS para tratamento complementar da asma grave.
- Não se trata de uma necessidade de tratamento não atendida.
- Ausência de ensaios clínicos randomizados de comparação direta e especificamente delineados para a população que compreende os critérios para a cobertura obrigatória do tratamento da asma grave com imunobiológicos.
- As evidências sobre eficácia e segurança do tezepelumabe em relação aos demais imunobiológicos são baseadas em revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta e possuem qualidade muito baixa a moderada.
- Experiências internacionais de recomendação a favor da incorporação do tezepelumabe apenas após negociação do preço e com restrições para o uso do medicamento.
- Horizonte tecnológico com outros medicamentos em fase de estudos clínicos.
- Economia de recursos potencialmente superestimada.

## **4. ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES**

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

*A favor da incorporação:*

1. *“O medicamento é o primeiro e único agente imunobiológico a ter como alvo a TSLP, no topo da cascata inflamatória, reduzindo múltiplos fatores de inflamação, como contagem de eosinófilos no sangue periférico, determinação dos eosinófilos na submucosa das vias aéreas, IgE sérica total, fração exalada de óxido nítrico (FeNO) e hiperresponsividade das vias aéreas.4-9 Dessa forma, tezepelumabe é o primeiro e único agente biológico que trata todos os fenótipos da doença (eosinofílico e não eosinofílico, alérgicos e não alérgicos) e independentemente de biomarcadores clássicos na inflamação da doença [...]” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
2. *“[...] apresenta um robusto programa clínico, denominado PATHFINDER, que incluiu 5 estudos pivotais que corroboram com a eficácia, segurança e mecanismo do medicamento. [...] Nestes estudos, o imunobiológico demonstrou redução significativa das exacerbações, hospitalizações relacionadas à exacerbação, melhora inicial e sustentada da função pulmonar, controle da asma e qualidade de vida, e perfil de segurança sem diferenças clinicamente significativas vs placebo [...]” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
3. *“[...] Com relação às comparações indiretas entre tezepelumabe, benralizumabe, mepolizumabe e dupilumabe, tezepelumabe reduziu significativamente a taxa de exacerbações anuais em comparação com benralizumabe (RT 0,63; ICr 0,46 a 0,85; qualidade de evidência moderada). Comparado a dupilumabe e mepolizumabe, tezepelumabe foi numericamente superior, mas os resultados não foram estatisticamente significativos (teze vs. dupi: RT 0,95; ICr 0,62 a 1,45; teze vs. mepo: RT 0,82; ICr 0,43 a 1,50; ambos com qualidade de evidência baixa). [...] tezepelumabe teve a melhor Curva de Classificação Acumulativa (SUCRA) no que tange à eficácia na redução de taxas de exacerbação, de acordo com Nopsopon, Ando e Menzies-Gow.17-19 Isso posiciona*

tezepelumabe como o tratamento com maior probabilidade de ser o mais eficaz. É importante destacar que segundo Korn et al. de 2023, tezepelumabe é o único imunobiológico consistentemente eficaz em grupos com baixas contagens de eosinófilos (contagens inferiores a 300 células/ $\mu$ L). [...] em nenhuma comparação indireta, mesmo com qualidade metodológica e qualidade de evidência baixas, sugerem que tezepelumabe seja inferior aos medicamentos já reembolsado no sistema privado de saúde. [...] Os resultados [de Phinyo et al., 2023] demonstram favorabilidade de dupilumabe em comparação com o tezepelumabe, para os desfechos de redução da dose de CO. Contudo, esse estudo inclui apenas o estudo clínico randomizado (ECR) SOURCE de tezepelumabe que inclui um baixo número de pacientes (n=150), possui qualidade metodológica baixa e qualidade de evidência muito baixa.<sup>20,21</sup> Dessa forma, os resultados de eficácia comparativa devem ser interpretados com cautela. Na análise post-hoc dos estudos NAVIGATOR (n=1.061) e PATHWAY (n=550) os pacientes que utilizavam CO tezepelumabe tiveram redução na dosagem de CO.<sup>22</sup> Adicionalmente, dois estudos clínicos estão sendo realizados (WAYFINDER e SUNRISE) com resultados preliminares positivos para diminuição do uso de CO.<sup>23,24</sup> Uma análise parcial do WAYFINDER - um estudo de Fase IIIb, multicêntrico, de braço único em andamento, de avaliação da eficácia e segurança do tezepelumabe na redução do uso de CO [...]” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

4. “[...] sua comodidade posológica em comparação com dupilumabe e omalizumabe oferece benefícios de adesão ao tratamento em uma condição crônica e sem cura, como a asma.<sup>26</sup> A presença de tezepelumabe em diretrizes clínicas nacionais e internacionais, juntamente com recomendações de importantes agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), reforça ainda mais a sua relevância [...]” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
5. “[...] Esta condição afeta uma fração significativa dos pacientes asmáticos, que frequentemente experimentam exacerbações severas, hospitalizações e uma qualidade de vida consideravelmente prejudicada. [...] A carga da doença não se limita aos sintomas respiratórios, mas também inclui impactos psicossociais, como ansiedade e depressão, devido à natureza imprevisível e debilitante das exacerbações asmáticas. [...] Ao contrário de outros tratamentos biológicos que se concentram em bloquear citocinas específicas como IL-5 ou IL-4/IL-13, o tezepelumab atua em um nível superior da cascata inflamatória, proporcionando uma abordagem mais abrangente e potencialmente mais eficaz. Além disso, o tezepelumab demonstrou eficácia em pacientes que não respondem adequadamente a outros biológicos, como mepolizumabe e benralizumabe, tornando-se uma opção valiosa para aqueles com necessidades não atendidas pelos tratamentos existentes. A sua eficácia em reduzir a necessidade de corticosteroides orais também é um benefício importante, considerando os efeitos colaterais significativos associados ao uso prolongado desses medicamentos [...]” – Sociedade Médica
6. “[...] uso aprovado pela ANVISA e, desde 2022, é recomendado pela GINA para o tratamento de todos os fenótipos (eosinofílico e não eosinofílico, alérgicos e não alérgicos) e independentemente de biomarcadores (eosinófilos sanguíneos, FeNO, IgE) [...]” – Sociedade Médica
7. “[...] Segundo as maiores diretrizes brasileiras e internacionais, nesse perfil de pacientes, a introdução de terapia imunobiológica reduz exacerbações, internações, uso de corticóide oral e reduz perda de função pulmonar. Os dados são confirmados por estudos de vida real e nossa experiência clínica atual [...]” – Conselho profissional
8. “Pacientes com asma grave eosinofílica tem péssima qualidade de vida , apresentam exacerbações frequentes com muitas idas às emergências , várias internações hospitalares , mais frequentemente acabam em UTI [...]” – Conselho profissional

9. “[...] Os imunobiológicos, como o Tezepelumabe (ANTI-TSLP), representam uma abordagem inovadora no tratamento de doenças associadas ao endótipo inflamatório tipo 2, caracterizado por altos níveis de citocinas tipo 2 (como IL-4, IL-5 e IL-13). Essas doenças incluem condições como asma grave, dermatite atópica, rinosinusite crônica com polipose nasal, entre outras [...]” – Conselho profissional
10. “[...] Ao reduzir o número de exacerbações asmáticas e melhorar o controle dos sintomas, Tezepelumabe tem o potencial de reduzir significativamente a carga da doença para os pacientes, incluindo hospitalizações frequentes, visitas ao pronto-socorro e dias perdidos no trabalho ou na escola [...]” – Profissional de saúde
11. “[...] melhorar convivência do paciente com sua doença, priorizando a menor quantidade de medicações inalatórias e corticoterapia.” – Profissional de saúde
12. “[...] Possui comodidade posológica a cada 4 semanas e sem dose de ataque, não tem variação no cronograma de aplicação, a dose não depende do peso do paciente e de biomarcadores [...]” – Profissional da saúde
13. “[...] precisamos mais opções de terapia alvo, para faixas etárias menores, e que contemplem os distintos mecanismos imunológicos ainda não especificamente tratados pelos imunobiológicos disponíveis até o momento.” – Profissional de saúde
14. “[...] ampliaria o arsenal terapêutico disponível para médicos e pacientes. Além disso, ofereceria uma nova opção de negociação para as operadoras, garantindo maior flexibilidade no tratamento e possibilitando a busca por alternativas que atendam melhor às necessidades individuais dos pacientes, resultando em melhores desfechos clínicos.” – Profissional de saúde
15. “A incorporação de um medicamento com melhor espectro de ação e comodidade posologia vai trazer não só adesão ao tratamento como melhor resultado e menos custo ao sistema como um todo. Hoje o que existe disponível possui uma posologia mais difícil e mais idas aos centros de aplicação [...]” – Consultoria

**Contra a incorporação:**

1. “[...] em pacientes com asma dependente de corticoide oral, quando comparados ao tezepelumabe, o benralizumabe e o dupilumabe tiveram melhores resultados na redução da dose de corticoide oral [OR 3,20 (IC 95%: 1,34 a 7,60) e OR 3,22 (IC 95%: 1,35 a 7,68), na comparação com benralizumabe de 4 e 8 semanas, respectivamente; e, OR 2,54 (IC 95%: 1,12 a 5,73) para o dupilumabe], com baixa qualidade da evidência. Também foi verificado resultado significativo para o benralizumabe em 8 semanas na redução da taxa anual de exacerbação (OR: 0,43; IC 95%: 0,21 a 0,90), com baixa qualidade da evidência. Nenhum ECR comparou diretamente o tezepelumabe aos demais imunobiológicos. Também não foram encontrados resultados comparativos do tezepelumabe com o mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe para os desfechos de mortalidade e eventos adversos graves. O mesmo ocorreu nas estimativas comparando o tezepelumabe com o mepolizumabe (população geral ou subgrupo) no que se refere à qualidade de vida relacionada à saúde (alteração no escore AQLQ). Para os eventos adversos, não estavam disponíveis resultados específicos para pacientes com asma eosinofílica. Além da ausência de evidências de ensaios clínicos head-to-head, destaca-se que a confiança nas evidências provenientes das comparações indiretas reportadas nas revisões sistemáticas variou de muito baixa a moderada para todos os desfechos, conforme descrito no relatório de avaliação crítica (RAC) da ANS. Por fim, ressalta-se a ausência de uma única revisão contemplando todas as evidências quanto à população e desfechos de interesse [...]. O principal motivo se deve à falta

*de achados nesta população específica, considerando todos os critérios da DUT 65.9 - ASMA EOSINOFÍLICA GRAVE [...]” – Entidade representativa de operadoras*

2. *“[...] Estão disponíveis três medicamentos imunobiológicos para o tratamento da asma eosinofílica grave no Rol da ANS: mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe. [...] notamos a ausência de estudos comparativos diretos entre as alternativas terapêuticas. Apesar de estarem disponíveis, há anos, outros anticorpos monoclonais para o tratamento da asma grave, o estudo financiado pelo fabricante comparou a droga ao placebo, deixando a população do grupo comparador à mercê de exacerbações da doença, em uma injustificada situação de risco. Em uma das revisões sistemáticas, o tezepelumabe somente foi melhor na redução da taxa anualizada de exacerbações que o placebo ou o benralizumabe considerando toda a população, e na população com eosinófilos acima de 300 cel/mm<sup>3</sup>. Nas comparações indiretas entre os medicamentos a certeza da evidência foi considerada baixa para a maioria dos desfechos, e mesmo assim o tezepelumabe não foi superior aos comparadores. Além disso, foi encontrada uma maior incidência de distúrbios cardíacos como eventos adversos graves dos pacientes que utilizaram a medicação [...]” – Operadora*
3. *“[...] os desfechos alcançados nos estudos clínicos de dupilumabe ratificam sua robustez e benefício clínico, tanto na asma alérgica grave, quanto na asma eosinofílica grave [...]” – Empresa/Indústria*
4. *“[...] Mesmo que a definição de respondedores aos 4 imunobiológicos na asma grave não seja clara e consistente, ao analisar diversos estudos de vida real [1-4] é comprovado que a maioria dos pacientes são respondedores aos tratamentos disponíveis [...]” – Empresa/Indústria*

#### **Análise:**

Entre as contribuições que abordaram aspectos relacionados à eficácia, efetividade e segurança, foram identificados os seguintes benefícios clínicos e psicossociais do tezepelumabe para tratamento complementar da asma grave: redução das exacerbações e suas complicações, incluindo a necessidade de ida a emergências e de hospitalizações (inclusive em UTI); melhora da função pulmonar; controle dos sintomas da asma; redução ou retirada da corticoterapia; diminuição do absenteísmo no trabalho e escola; atuação em outras doenças comumente associadas (como dermatite atópica, rinosinusite crônica com polipose nasal); perfil de segurança; aumento da qualidade de vida do paciente e de sua adesão ao tratamento.

Ademais, o tezepelumabe foi destacado como uma nova abordagem terapêutica para a asma grave, atuando sobre a citocina linfopoiética estromal tímica (TSLP), no início da cascata inflamatória, reduzindo múltiplos fatores de inflamação das vias aéreas e a hiperresponsividade brônquica. Dessa forma, abrange uma gama mais ampla de pacientes, independente de biomarcadores e fenótipos da asma. Outros aspectos mencionados foram a maior praticidade para prescrição médica e comodidade posológica do tezepelumabe (uma injeção de 210 mg a cada quatro semanas).

Conforme a DUT nº DUT 65.9 da Resolução Normativa (RN) nº 465/2021 e a RN nº 550/2022, para o tratamento complementar da asma eosinofílica grave, tem-se a cobertura obrigatória do mepolizumabe (anti IL-5), benralizumabe (anti IL-5R $\alpha$ ) e dupilumabe (anti-IL4R $\alpha$ ). O dupilumabe está, ainda, incluído no rol da ANS para o tratamento da asma alérgica grave (DUT 65.10).

Segundo a bula, no que se refere a pacientes com 12 anos ou mais de idade, o dupilumabe é indicado para pacientes com 12 anos ou mais de idade, como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou fração exalada de óxido nítrico (FeNO) aumentada, que estão inadequadamente controlados, apesar de doses elevadas de corticoide inalatório, associado a outro medicamento para tratamento de

manutenção. Também é indicado como terapia de manutenção para pacientes com asma grave e que são dependentes de corticoide oral (CO), independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação do tipo 2 – aspecto importante, considerando que muitos pacientes em uso de CO de manutenção possuem inflamação do tipo 2 subjacente, porém com biomarcadores suprimidos.

Todos esses três imunobiológicos apresentam uso subcutâneo, com a seguinte posologia, detalhada em bula: mepolizumabe 100 mg a cada 4 semanas; e, benralizumabe 30 mg a cada 4 semanas nas 3 primeiras doses e depois a cada 8 semanas. Para o dupilumabe, em pacientes com asma grave e que estão fazendo uso de CO ou pacientes com asma grave e dermatite atópica moderada a grave como comorbidade ou adultos com rinosinusite crônica grave com pólipos nasais como comorbidade, recomenda-se uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrada a cada duas semanas de forma subcutânea. Nos demais casos, a dose inicial recomendada é de 400 mg (duas injeções de 200 mg), seguida de 200 mg administrada a cada duas semanas.

A maioria dos respondentes não indicou referência de estudos subsidiando suas contribuições à consulta pública. Entre as citações ou referências reportadas, não foram encontradas evidências clínicas adicionais às identificadas na elaboração do relatório de análise crítica (RAC) da UAT 119. Trata-se de publicações já abordadas no RAC ou que não contemplaram a PICOT de interesse.

Conforme detalhado no RAC da UAT 119, as evidências clínicas sobre o tezepelumabe para o tratamento da asma eosinofílica grave, comparado ao mepolizumabe, benralizumabe ou dupilumabe, foram provenientes de quatro revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta: Menzies-Gow et al. (2022)<sup>1</sup>, Ando et al. (2022)<sup>2</sup>, Nopsopon et al. (2023)<sup>3</sup> e Phinyo et al. (2023)<sup>4</sup>. Esses quatro medicamentos tiveram um perfil de eficácia e segurança predominantemente semelhante no tratamento da asma grave não controlada, sem diferenças significativas – tanto na população geral quanto no subgrupo com asma eosinofílica (eosinófilos  $\geq$  300 células/ $\mu$ L) – para os desfechos de taxa anual de exacerbação, taxa anual de exacerbação com necessidade de ida ao hospital ou pronto-socorro, função pulmonar (alteração no volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador – VERF1 pré-BD), controle dos sintomas (mudança no *Asthma Control Questionnaire* – ACQ), redução da dose de CO, qualidade de vida (mudança no escore *Asthma Quality of Life Questionnaire* – AQLQ) e eventos adversos gerais.

Quanto às diferenças significativas encontradas em tais revisões sistemáticas, o tezepelumabe apresentou maior eficácia na redução da taxa anual de exacerbações em pacientes com asma eosinofílica grave quando comparado ao benralizumabe (RT: 0,63; IC 95%: 0,46 a 0,85), com qualidade da evidência moderada. Particularmente em pacientes com asma dependente de corticoide oral, quando comparados ao tezepelumabe, o benralizumabe e o dupilumabe tiveram melhores resultados na redução da dose de corticoide oral [OR 3,20 (IC 95%: 1,34 a 7,60) e OR 3,22 (IC 95%: 1,35 a 7,68), na comparação com benralizumabe 4 semanas e 8 semanas, respectivamente; e, OR 2,54 (IC 95%: 1,12 a 5,73) para o dupilumabe], com qualidade da evidência baixa. Também foi verificado resultado significativo para o benralizumabe 8 semanas, na redução da taxa anual de exacerbação (OR: 0,43; IC 95%: 0,21 a 0,90) – qualidade da evidência baixa. Dessa forma, observa-se que as evidências das comparações indiretas corroboram benefícios clínicos apontados nos estudos primários sobre o tezepelumabe<sup>5-10</sup>, contudo, predominantemente sem diferenças significativas em relação aos outros três imunobiológicos.

No que se refere ao SUCRA, o tezepelumabe predominantemente apresentou os maiores valores para os desfechos de eficácia e segurança – ou seja, configura como o tratamento com maior probabilidade de ser o mais eficaz e seguro quando comparado ao mepolizumabe, ao benralizumabe

e ao dupilumabe. No entanto, tais achados não devem ser interpretados isoladamente. É necessário ponderar a significância clínica e estatística, bem como as incertezas associadas às estimativas.

Entre os estudos citados na presente consulta pública para o embasamento das justificativas a favor do tezepelumabe, estão o PATHWAY (n=550, ECR fase II)<sup>5</sup>, o NAVIGATOR (n=1.061, ECR fase III)<sup>6,7</sup>, o CASCADE (n=116, ECR fase II)<sup>8</sup>, o SOURCE (n=150, ECR fase III)<sup>9</sup> e o DESTINATION (n=1.059, estudo de extensão de fase III)<sup>10</sup>, os quais avaliaram o tezepelumabe para o tratamento complementar de pacientes com asma grave. Dessa forma, além do uso de seus tratamentos de base para a asma (como corticoides inalatórios e broncodilatadores), os participantes receberam tezepelumabe ou placebo por injeção subcutânea.

Os ensaios clínicos PATHWAY, NAVIGATOR e SOURCE foram contemplados nas revisões sistemáticas incluídas no RAC da UAT 119. Os demais foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade (o CASCADE avaliou o mecanismo de ação do tezepelumabe, seus efeitos nas células inflamatórias, remodelação e hiperresponsividade das vias aéreas, enquanto o DESTINATION tratou-se de um estudo de extensão avaliando a segurança do tezepelumabe em participantes do NAVIGATOR e do SOURCE).

Adicionalmente, foram mencionados na consulta pública dois ensaios clínicos em andamento compreendendo a eficácia do tezepelumabe na redução do uso de CO: o WAYFINDER (n previsto=300, EC aberto de braço único, fase IIIb)<sup>11-13</sup> e o SUNRISE (n previsto= 207, fase III, randomizado e placebo-controlado)<sup>14,15</sup>, com início em 2022 e término previsto em 2024 e 2025, respectivamente. Resultados preliminares do WAYFINDER (n=84) sugerem que os participantes tratados com tezepelumabe podem obter as reduções estabelecidas pelo protocolo na dose de manutenção de CO, mantendo o controle da asma – 90,6% (29/32) dos participantes com dose de manutenção de CO  $\leq$  5 mg/dia na semana 20 no estudo<sup>13</sup>.

Contudo, além de serem resultados interinos e sem o alcance do tamanho amostral previsto no WAYFINDER, não fornecem estimativas em relação ao placebo ou outro comparador ativo. Por outro lado, apesar de não atenderem aos critérios de elegibilidade considerados no RAC, os resultados do WAYFINDER e do SUNRISE devem trazer novas evidências quanto ao desfecho em questão, possibilitando a atualização da comparação indireta do tezepelumabe com os imunobiológicos de interesse.

No subgrupo de pacientes do PATHWAY que manteve o uso de CO ao longo do estudo, o tratamento com tezepelumabe (n=9) reduziu as exacerbações de asma em 75% (IC de 95%: 11% a 93%) quando comparado ao placebo (n=14)<sup>5</sup>. Em relação ao NAVIGATOR, 100 pacientes continuaram com tratamento de manutenção com CO (n=49 e 51, para o grupo tezepelumabe e placebo, respectivamente). Pacientes que receberam o tezepelumabe tiveram uma taxa anual de exacerbação menor do que aqueles do grupo placebo, porém sem significância estatística (2,12 vs 2,94; redução de 28% [IC 95%: -26 a 59])<sup>7</sup>. Também foram observadas melhorias clinicamente significativas na função pulmonar, qualidade de vida e controle dos sintomas da asma entre aqueles tratados com tezepelumabe comparados aos que receberam placebo<sup>7</sup>. Por outro lado, tais ensaios possuem limitações no que diz respeito ao tamanho amostral do subgrupo com uso de CO e à investigação específica do desfecho de redução da dose de CO.

Atualmente, as evidências sobre a redução do uso de CO comparando a eficácia e segurança de medicamentos biológicos em pacientes com asma dependentes de CO são provenientes de Phinyo *et al.* (2023)<sup>4</sup>. Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise de comparação indireta, na qual foram incluídos os estudos SOURCE<sup>9</sup>; SIRIUS<sup>16</sup> e Nair *et al.* (2009)<sup>17</sup>; ZONDA<sup>18</sup>; e, VENTURE<sup>19</sup> – ECRs com desenho específico para esta população, que avaliaram o tratamento com o tezepelumabe, o mepolizumabe, o benralizumabe e o dupilumabe, respectivamente. A qualidade da evidência para a

redução do uso de CO variou de baixa a muito baixa, ou seja, a confiança na estimativa do efeito é limitada ou muito limitada, refletindo preocupações devido à incerteza dos achados.

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

*A favor da incorporação:*

1. *“Dentre os motivos de se utilizar um ano, podemos citar que um ano é o período em que há diferenças significativas nos custos e que é o período em que podemos afirmar com segurança que a maioria dos paciente se manterá em tratamento [...] Além disso, nos anos subsequentes, não se observam diferenças de custos entre tezepelumabe e dupilumabe que alterem substancialmente o caráter econômico da incorporação de tezepelumabe no sistema privado de saúde [...] A análise de custo-minimização entre tezepelumabe e benralizumabe deve ser considerada de forma conservadora, uma vez que existe uma revisão sistemática que aponta para a superioridade de tezepelumabe em relação a benralizumabe no desfecho da taxa de exacerbações anuais (RT 0,63; ICr 0,46 a 0,85; qualidade de evidência moderada) [...] Em relação ao modelo de impacto orçamentário, vale ressaltar que a análise da ANS não considera a entrada de novos pacientes nos anos subsequentes que trarão um custo maior para benralizumabe e dupilumabe devido as doses de indução de ambos os medicamentos [...]” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
2. *“Entendemos a necessidade de uma análise criteriosa baseada em evidências científicas e econômicas. Contudo, reforçamos que o impacto positivo na vida dos pacientes e na redução dos custos associados ao tratamento de complicações graves justifica plenamente a incorporação do Tezepelumabe. A disponibilidade deste medicamento não só proporcionará um alívio significativo aos pacientes e suas famílias, mas também representará um avanço substancial no manejo da asma grave no Brasil.” – Grupos/associação/organização de pacientes*

*Contra a incorporação:*

1. *“[...] o solicitante realizou uma análise de custo minimização, sem comprovação de não inferioridade aos demais comparadores e com um horizonte temporal de 1 ano que seria inadequado para uma avaliação mais fidedigna. Refazendo a avaliação, considerando diferenças de custo de tratamento no primeiro ano e nos demais e com os mesmos parâmetros de população, market share atual, custos unitários e doses anuais utilizados pelo demandante observamos que: em um cenário com market share conservador (5% no primeiro ano, chegando a 25% no quinto ano), o custo incremental seria de R\$ 7.353.903,97. Já em um cenário com market share agressivo (7,5% ao ano, chegando a 37,5% no quinto ano), o custo incremental seria de R\$ 10.808.812,12” – Operadora*
2. *“[...] foram identificados pontos críticos, ao desconsiderar as diferenças de doses nos períodos de manutenção, que possui impacto substancial no modelo, no qual a diferença de custos entre tezepelumabe e benralizumabe poderia chegar a R\$ 17 mil por paciente quando comparados os tratamentos com tezepelumabe e benralizumabe, sugerindo que benralizumabe seja na verdade a opção mais custo-econômica” – Operadora*
3. *“Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado. Após revisão e proposição de novo modelo de IO elaborado pelos pareceristas da ANS, a estimativa é de impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 24.406.116,47 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 05 anos. Esse resultado difere substancialmente do modelo apresentado*

*pelo proponente, no qual foi apresentado uma economia de R\$ 2.371.888,00 em 5 anos.” - Entidade representativa de operadoras*

4. *“[...] Já na coorte advindas dos estudos ISAR (2015-2020) e CHRONICLE (2018-2020), 3531 pacientes de mais de 11 países foram avaliados. Destes, 79% se mantiveram com o mesmo imunobiológico devido à boa resposta, sendo feita a troca de imunobiológico em apenas 11% dos casos [...] Concluindo, mesmo que a definição de respondedores aos imunobiológicos na asma grave não seja clara e consistente, ao analisar diversos estudos de vida real é comprovado que a maioria dos pacientes são respondedores aos tratamentos disponíveis.” – Empresa/Indústria*

#### **Análise:**

No que diz respeito aos aspectos econômicos, a maioria das contribuições favoráveis à incorporação ressaltou os benefícios de ampliação das opções terapêuticas disponíveis com custos semelhantes e sua consistência com as reduções de exacerbações e hospitalizações.

Em sua contribuição específica, o proponente destaca os aspectos de custo-efetividade e impacto orçamentário inicialmente apresentados, manifesta seu apoio à recomendação inicial sobre a incorporação da tecnologia, assim como apresenta alguns argumentos em relação aos pontos críticos levantados no parecer inicial. Apesar disso, não houve por parte do proponente a submissão de uma nova versão dos modelos econômicos ou de suas estimativas. Em relação ao tratamento da asma eosinofílica, o demandante reforça que sua escolha pelo modelo de custo-minimização seria uma abordagem conservadora, dado ter suporte em evidências que poderiam sugerir sua superioridade. Em relação ao uso de um horizonte temporal curto no modelo de custo-minimização, o proponente argumenta ter sua escolha pautada em uma garantia de adesão ao tratamento e no fato de que as diferenças de doses nos anos subsequentes teriam pouco impacto na análise. Contudo, como demonstrado no parecer inicial, tais escolhas tinham impactos significativos nas diferenças de custos, sugerindo a necessidade de revisão das estimativas apresentadas. Dessa forma, suas estimativas de economia inicialmente apresentadas não puderam ser validadas.

Ao serem consideradas as contribuições desfavoráveis à incorporação do tezepelumabe, foram ressaltados os pontos críticos apresentados no parecer, com destaque para a divergência dos regimes de doses dos comparadores, dos custos de tratamento variáveis a partir do primeiro ano, impactados pelo horizonte curto da análise, assim como a diferença do tamanho da população estimada, o que poderia levar a uma superestimativa da economia esperada. Especialmente em relação à contribuição do fabricante de um dos comparadores, foram apresentadas evidências de suporte à resposta aos tratamentos com imunobiológicos. Tais argumentos são consistentes com os dados apresentados no parecer inicial, não havendo novas evidências que sugerissem interpretações diferentes à do parecer apresentado.

#### **4.3. Outros assuntos**

*A favor da incorporação:*

1. *“[...] A asma é uma doença inflamatória crônica e que gera várias crises prejudicando a qualidade de vida de pacientes e familiares prejudicando o desempenho escolar, profissional e gerando custos diretos e indiretos com faltas na escola, trabalho, idas ao pronto atendimento e até mesmo internações e em alguns casos é responsável por levar o paciente a óbito” – Familiar, amigo ou cuidador de paciente*

2. “[...] Por ser de alto custo não está acessível a grande parte da população. Acredito que a inclusão deste medicamento ANS fará muita diferença na vida das pessoas.” – Familiar, amigo ou cuidador de paciente
3. “[...] Paciente que possuem essa doença precisam ter disponível diversos tipos de medicamentos para ver qual é o melhor para o seu tratamento. Existem muitos pacientes que tem plano de saúde ( pela empresa que trabalha) mas se o médico passar esse tipo de medicamento, ele não consegue tirar dinheiro da sua renda para pagar.” – Familiar, amigo ou cuidador de paciente
4. “Sou portadora de asma grave e só eu sei o sofrimento que passo, algo que seja positivo pra ajudar o paciente deve ser liberado” – Paciente
5. “[...] importância da ampliação de opções para o tratamento, uma vez que cada pessoa responde de uma forma a determinado medicamento.” – Paciente
6. “Por eu ter uma asma mista já utilizei omalizumabe e não deu certo . Meu médico mudou para dupilumabe, depois mepolizumabe e minha asma mesmo assim não está controlada. Concordo em aprovar tezepelumabe porque é uma opção que acredito poder me ajudar a ter uma melhor qualidade de vida e também sobre vida [...]” – Paciente
7. “[...] Pacientes com esse diagnóstico enfrentam sintomas debilitantes que comprometem gravemente a qualidade de vida e, em muitos casos, não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais. A falta de controle da doença leva a frequentes internações hospitalares, aumento da morbidade e, infelizmente, a uma taxa elevada de mortalidade [...]” – Grupos/associação/organização de pacientes
8. “[...] A asma é uma condição que afeta muitas pessoas, e ainda há uma camada dessa população desassistida pelas atuais opções de medicamentos. Acreditamos que dar opções de terapias aos médicos e pacientes é fundamental para um tratamento humanizado e que proporcione o melhor atendimento possível às pessoas que vivem com doenças crônicas. Ressaltamos, no entanto, que este possível avanço no uso terapêutico não estará completo até que o tezepelumabe seja também apreciado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e incorporado ao sistema público, e assim acessível a todos os brasileiros.” – Grupos/associação/organização de pacientes
9. “[...] A incorporação do tezepelumabe no rol da ANS é uma decisão que se alinha com os princípios de eficácia, melhoria da qualidade de vida, eficiência econômica e equidade. Ao garantir que pacientes com asma grave tenham acesso a um tratamento eficaz, a ANS estará contribuindo para um sistema de saúde mais justo e sustentável, beneficiando não apenas os pacientes, mas a sociedade como um todo.” – Profissional da saúde
10. “[...] a incorporação de tezepelumabe não apenas traz economia para o sistema suplementar de saúde do país, mas também promove uma competição comercial saudável entre diferentes indústrias farmacêuticas, levando a negociações mais vantajosas para o sistema de saúde como um todo.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

**Contra a incorporação:**

1. “[...] Agências de ATS emitiram recomendações favoráveis à incorporação do tezepelumabe, porém, apenas após negociação considerável do preço, um cenário que não reflete a realidade da ANS. Além disso, diversas restrições para o uso do medicamento foram colocadas pelo NICE, CADTH e SNC. Ademais, ressalta-se que há no horizonte tecnológico outros medicamentos em fase de estudos clínicos para essa mesma indicação, assim, considera-se a incorporação do

*tezepelumabe no rol da ANS uma decisão precipitada, que poderá abrir precedente histórico para que outras tecnologias sejam incorporadas no rol mesmo sem comprovação de ganho em relação as alternativas terapêuticas já disponíveis e com importante incremento de custos ao sistema.” – Operadora*

**Análise:**

Dentre as contribuições recebidas no âmbito de experiências e opiniões na perspectiva da sociedade, conforme corroborado pelas justificativas destacadas acima, foram identificados os seguintes argumentos adicionais a favor da incorporação do tezepelumabe para indicação proposta:

- Caráter crônico da asma, com comprometimentos físicos e psicossociais, impactando na qualidade de vida dos pacientes e familiares.
- Importância da ampliação das opções terapêuticas, fornecendo uma opção adicional de imunobiológico para o tratamento de pacientes com asma grave.
- Facilitação do acesso ao tratamento, tendo em vista o alto custo do medicamento.

Tais contribuições evidenciam a preocupação dos respondentes com a ampliação dos medicamentos para asma grave cobertos pelos planos de saúde, de modo a incluir o tezepelumabe, favorecendo seu acesso aos beneficiários do sistema de saúde suplementar.

Ademais, foi destacado que a incorporação do tezepelumabe no rol da ANS promoverá a competitividade comercial entre diferentes indústrias farmacêuticas, possibilitando negociações mais vantajosas para todo o sistema de saúde.

Entre os argumentos contra a recomendação preliminar, foram citadas experiências internacionais de recomendação a favor da incorporação do tezepelumabe apenas após negociação do preço e com restrições para o uso do medicamento. Além disso, foi mencionada a presença de outros medicamentos em fase de estudos clínicos no horizonte tecnológico em questão.

## 5. OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Sem comentários adicionais.

## REFERÊNCIAS

1. Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P, et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ* 2022;25:679–90. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2074195>.
2. Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, Sagara H. Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cells* 2022;11:819. <https://doi.org/10.3390/cells11050819>.
3. Nopsopon T, Lassiter G, Chen M-L, Alexander GC, Keet C, Hong H, et al. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A

- Bayesian network meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2023;151:747–55. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.021>.
4. Phinyo P, Krikeerati T, Vichara-Anont I, Thongngarm T. Efficacy and Safety of Biologics for Oral Corticosteroid-Dependent Asthma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 Nov 14:S2213-2198(23)01249-7. doi: 10.1016/j.jaip.2023.11.007.
  5. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine* 2017;377:936–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>.
  6. Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnarambil S, Kaur P, et al. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res* 2020;21:266. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01526-6>.
  7. Menzies-Gow A, Brightling CE, Ambrose CS, et al. Effect of tezepelumab in oral corticosteroid-dependent patients with severe asthma: results from the phase 3 NAVIGATOR study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2021;203:A1442.
  8. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:1299–312. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00226-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00226-5).
  9. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022;10:650–60. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00537-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00537-3).
  10. Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, Bowen K, Hellqvist Å, Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res* 2020;21:279. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01541-7>.
  11. AstraZeneca. Study to evaluate efficacy and safety of tezepelumabe in reducing oral corticosteroid use in adult patients with severe asthma (WAYFINDER). *ClinicalTrials.gov* website. Accessed March 23, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05274815>.
  12. Menzies-Gow A, Gurnell M, Lugogo NI, Heaney Lg, Korn S, Salapa Kk, Ackert JI, Martin N, Cook W. WAYFINDER: a phase 3b, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroids (OCS) use in OCS-dependent patients with severe asthma. *Allergy and Airway* 2022; 162: A14 - A16.
  13. Jackson DJ, Lugogo N, Gurnell M, et al. S65 Tezepelumab reduced OCS use in OCS-dependent patients with severe asthma: phase 3b WAYFINDER study interim results. *Thorax* 2023;78:A49.
  14. AstraZeneca; Amgen. Tezepelumabe efficacy and safety in reducing oral corticosteroids in adults with oral corticosteroid dependent asthma (SUNRISE). *ClinicalTrials.gov* website. Accessed June 16, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05398263>.
  15. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Martin N, Cook B, Kabelis P et al. SUNRISE: A Phase 3, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing OCS Use in OCS-dependent Patients With Severe Asthma (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207:A1295.
  16. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.

17. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93.
18. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
19. Rabe, K.F.; Nair, P.; Brusselle, G.; Maspero, J.F.; Castro, M.; Sher, L.; Zhu, H.; Hamilton, J.D.; Swanson, B.N.; Khan, A., et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018, 378, 2475–2485, doi:10.1056/NEJMoa1804093.

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

## **Relatório Final da COSAÚDE – Tezepelumabe para tratamento de asma eosinofílica grave (UAT 119)**

No dia 17 de julho de 2024, na 31ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a análise das contribuições da Consulta Pública n.º 132, em relação à proposta de atualização do Rol para o *Tezepelumabe para tratamento de asma eosinofílica grave*.

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

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

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

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

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

- Pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) somos favoráveis à incorporação, pois contribui para a sustentabilidade do sistema, evitando hospitalização, que de fato é o maior custo da saúde suplementar. Tecnologia efetiva e necessária, como bem apresentaram os especialistas;
- A Associação Brasileira de Asmáticos (ABRA), é favorável à INCORPORAÇÃO do medicamento TEZEPELUMABE para o tratamento da Asma Grave Eosinofílica;
- O Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) concorda com o Conselho Nacional de Saúde (CNS) e é favorável a incorporação;
- A Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA), diante da Consulta Pública e dos impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes, endossa a posição das sociedades médicas, favorável à incorporação;
- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Associação Brasileira de Alergologia e imunologia ASBAI e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia SBPT e da Associação Brasileira de Medicina de Emergência ABRAEDE e é favorável à incorporação da tecnologia;
- O MTE chancela a recomendação da Associação Brasileira de Alergologia e imunologia (ASBAI), da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e da Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAEDE), sendo favorável à incorporação da tecnologia aos pacientes elegíveis;

- A Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde) não identificou novas evidências e mantém a recomendação de não incorporação do medicamento considerando a ausência de evidência comparativa com os medicamentos já disponível no rol e que nas análises comparativas indiretas os dados são imprecisos e sem diferença estatisticamente significativa com qualidade de baixa a muito baixa. Além disso, o estudo de impacto orçamentário estimou gasto anual médio que variou de R\$ 2,4 milhões a R\$ 7,3 milhões, conforme os cenários de difusão da tecnologia;
- A Unimed do Brasil é desfavorável e acompanha a Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde);
- Conselho Federal de Odontologia (CFO) manifesta favorável à incorporação;
- A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e Associação Médica Brasileira (AMB) são favoráveis a incorporação do Tezepelumabe para asma grave eosinofílica;
- Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE) - Não tivemos novas evidências ou dados durante a consulta pública que permitissem reverter posicionamento anterior desfavorável, acompanhando Unimed do Brasil e Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde);
- Após avaliar as contribuições da consulta pública, a União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) mantém sua posição contrária à incorporação do Tezepelumabe no tratamento da asma Eosinofílica grave, nesse momento. Isso porque não existem estudos comparativos diretos e a qualidade metodológica dos estudos existentes é baixa ou criticamente baixa.
- A Associação Brasileira de Alzheimer e Doenças Similares (ABRAZ) é favorável principalmente pelo aumento do arsenal terapêutico;
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) acompanha posicionamento da Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE) e da Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde).

## **ANEXOS:**

### **Apresentações**

### **Lista de presença**

**UAT 119**

**TEZPELUMABE PARA O TRATAMENTO DA ASMA GRAVE EOSINOFÍLICA**

**PARTICIPAÇÃO SOCIAL**  
**CONSULTA PÚBLICA Nº 132/2024**

**31ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**17/07/2024**

- **Protocolo:** 2023.2.000168
- **Proponente:** ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA.
- **Nº UAT:** 119
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Tezepelumabe (imunobiológico)
- **Indicação de uso, conforme dossiê:** Para pacientes com asma eosinofílica grave, com idade igual ou maior que 12 anos, de acordo com os critérios de elegibilidade adotados na atual Diretriz de Utilização - DUT nº 65.9 do procedimento “TERAPIA IMUNOBIOLOGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)” do Rol.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** Mepolizumabe, Benralizumabe, Dupilumabe, listados na atual DUT nº 65.9 do procedimento “TERAPIA IMUNOBIOLOGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)”.

## 65.9 ASMA EOSINOFÍLICA GRAVE

1. Cobertura obrigatória dos medicamentos Benralizumabe ou Mepolizumabe ou Dupilumabe para o tratamento complementar da asma eosinofílica grave, quando preenchidos todos os seguintes critérios:
  - a. asma não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta 2 agonista de longa duração; e
  - b. contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/microlitro nos últimos 12 meses; e
  - c. uso contínuo de corticoide oral para controle da asma nos últimos 6 meses ou 3 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano.

- **Recomendação Preliminar:** Favorável, conforme Nota Técnica de Recomendação Preliminar – NTRP nº 27/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO, processo SEI 33910.015195/2024-64.

- **Motivação:**

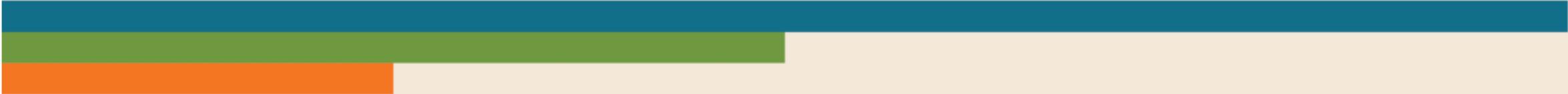
Conforme o RAC, a evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do tezepelumabe para tratamento da asma eosinofílica grave é baseada em quatro revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta. Apesar das fragilidades nas evidências clínicas advindas de comparações indiretas, em síntese, os achados sugerem que tezepelumabe apresenta um perfil de eficácia e segurança semelhante ao de seus comparadores (mepolizumabe, benralizumabe ou dupilumabe) no tratamento da asma eosinofílica grave, podendo trazer benefícios para a redução da taxa de exacerbações, quando comparado a benralizumabe. Para asma eosinofílica, a certeza da evidência foi classificada como baixa para a maioria dos desfechos (exceto para a taxa de exacerbação na comparação entre tezepelumabe e benralizumabe, com certeza moderada).

Em comparação com as opções já disponíveis no Rol, tezepelumabe apresenta um custo anual de tratamento menor do que dupilumabe e mepolizumabe e maior do que benralizumabe no primeiro ano de tratamento. Nos anos subsequentes, é observado um custo anual equivalente ao de dupilumabe. O estudo de impacto orçamentário considerou o atendimento de cerca de 8.977 pacientes ao ano, em média, e estimou gasto anual médio que variou de R\$ 2,4 milhões a R\$ 7,3 milhões, conforme os cenários de difusão da tecnologia.

**Consulta Pública nº 132/2024:** Recebimento de contribuições da sociedade entre **06/06/2024 a 25/06/2024**. O dossiê do proponente, o estudo técnico elaborado pela ANS (Relatório de Análise Crítica - RAC), o relatório preliminar da COSAÚDE e a NTRP estão disponíveis para consulta na página da CP.

**Link:** [https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consulta-publica-132?\\_authenticator=38000c130cd1a2f8e5b23638c56e0d0905f28636](https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consulta-publica-132?_authenticator=38000c130cd1a2f8e5b23638c56e0d0905f28636)





# CONSULTA PÚBLICA Nº 132/2024



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

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	284	95,30%
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	4	1,34%
Discordo da incorporação	10	3,36%
Total	298	100

Não foram necessários ajustes nos aportes.

☐ Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	128	42,95%
Conselho Profissional	40	13,42%
Sociedade médica	27	9,06%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	24	8,05%
Paciente	17	5,70%
Interessado no tema	12	4,03%
Grupos/associação/organização de pacientes	11	3,69%
Operadora	6	2,01%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	5	1,68%
Empresa/Indústria	5	1,68%
Entidade representativa de operadoras	5	1,68%
Consultoria	4	1,34%
Instituição acadêmica	3	1,01%
Instituição de saúde	3	1,01%
Órgão de defesa do consumidor	1	0,34%
Órgão governamental	1	0,34%
Outro	6	2,01%
<b>Total</b>	<b>298</b>	<b>100</b>

## Argumentos que concordam com a incorporação da tecnologia:

- Doença crônica e sem cura.
- Mecanismo de ação e comodidade terapêutica do tezepelumabe.
- Benefícios clínicos e psicossociais ao paciente ;
- Eficácia e segurança do tezepelumabe no tratamento complementar da asma grave, segundo evidências científicas, agências regulatórias e de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), além de diretrizes de sociedades médicas internacionais e nacionais.
- Necessidade não atendida de tratamento.
- Acesso ao medicamento.
- Ampliação de cobertura a custos semelhantes.
- Competitividade comercial.

## Argumentos que discordam da incorporação da tecnologia:

- Perfil de eficácia e segurança semelhante aos demais imunobiológicos disponíveis no rol da ANS para tratamento complementar da asma grave.
- Não se trata de uma necessidade de tratamento não atendida.
- Ausência de ensaios clínicos randomizados de comparação direta e especificamente delineados para a população que compreende os critérios para a cobertura obrigatória do tratamento da asma grave com imunobiológicos.
- As evidências sobre eficácia e segurança do tezepelumabe em relação aos demais imunobiológicos são baseadas em revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta e possuem qualidade muito baixa a moderada.
- Experiências internacionais de recomendação a favor da incorporação do tezepelumabe apenas após negociação do preço e com restrições para o uso do medicamento.
- Horizonte tecnológico com outros medicamentos em fase de estudos clínicos.
- Economia de recursos potencialmente superestimada.

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

### ▪ Concordam com a incorporação da tecnologia

- “[...] Com relação às comparações indiretas entre tezepelumabe, benralizumabe, mepolizumabe e dupilumabe, tezepelumabe reduziu significativamente a taxa de exacerbações anuais em comparação com benralizumabe (RT 0,63; ICr 0,46 a 0,85; qualidade de evidência moderada). Comparado a dupilumabe e mepolizumabe, tezepelumabe foi numericamente superior, mas os resultados não foram estatisticamente significativos (teze vs. dupi: RT 0,95; ICr 0,62 a 1,45; teze vs. mepo: RT 0,82; ICr 0,43 a 1,50; ambos com qualidade de evidência baixa). [...] tezepelumabe teve a melhor Curva de Classificação Acumulativa (SUCRA) no que tange à eficácia na redução de taxas de exacerbação, de acordo com Nopsopon, Ando e Menzies-Gow.<sup>17-19</sup> Isso posiciona tezepelumabe como o tratamento com maior probabilidade de ser o mais eficaz. É importante destacar que segundo Korn et al. de 2023, tezepelumabe é o único imunobiológico consistentemente eficaz em grupos com baixas contagens de eosinófilos (contagens inferiores a 300 células/ $\mu$ L). [...] em nenhuma comparação indireta, mesmo com qualidade metodológica e qualidade de evidência baixas, sugerem que tezepelumabe seja inferior aos medicamentos já reembolsado no sistema privado de saúde. [...] Os resultados [de Phinyo et al., 2023] demonstram favorabilidade de dupilumabe em comparação com o tezepelumabe, para os desfechos de redução da dose de CO. Contudo, esse estudo inclui apenas o estudo clínico randomizado (ECR) SOURCE de tezepelumabe que inclui um baixo número de pacientes (n=150), possui qualidade metodológica baixa e qualidade de evidência muito baixa.<sup>20,21</sup> Dessa forma, os resultados de eficácia comparativa devem ser interpretados com cautela. [...] - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

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

### ▪ Concordam com a incorporação da tecnologia

- “[...] Possui comodidade posológica a cada 4 semanas e sem dose de ataque, não tem variação no cronograma de aplicação, a dose não depende do peso do paciente e de biomarcadores [...]” – Profissional da saúde
- “[...] precisamos mais opções de terapia alvo, para faixas etárias menores, e que contemplem os distintos mecanismos imunológicos ainda não especificamente tratados pelos imunobiológicos disponíveis até o momento.” – Profissional de saúde

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

### ▪ Discordam da incorporação da tecnologia

- “[...] em pacientes com asma dependente de corticoide oral, quando comparados ao tezepelumabe, o benralizumabe e o dupilumabe tiveram melhores resultados na redução da dose de corticoide oral [OR 3,20 (IC 95%: 1,34 a 7,60) e OR 3,22 (IC 95%: 1,35 a 7,68), na comparação com benralizumabe de 4 e 8 semanas, respectivamente; e, OR 2,54 (IC 95%: 1,12 a 5,73) para o dupilumabe], com baixa qualidade da evidência. Também foi verificado resultado significativo para o benralizumabe em 8 semanas na redução da taxa anual de exacerbação (OR: 0,43; IC 95%: 0,21 a 0,90), com baixa qualidade da evidência. Nenhum ECR comparou diretamente o tezepelumabe aos demais imunobiológicos. Também não foram encontrados resultados comparativos do tezepelumabe com o mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe para os desfechos de mortalidade e eventos adversos graves. O mesmo ocorreu nas estimativas comparando o tezepelumabe com o mepolizumabe (população geral ou subgrupo) no que se refere à qualidade de vida relacionada à saúde (alteração no escore AQLQ). Para os eventos adversos, não estavam disponíveis resultados específicos para pacientes com asma eosinofílica. Além da ausência de evidências de ensaios clínicos head-to-head, destaca-se que a confiança nas evidências provenientes das comparações indiretas reportadas nas revisões sistemáticas variou de muito baixa a moderada para todos os desfechos, conforme descrito no relatório de avaliação crítica (RAC) da ANS.[...] - Entidade representativa de operadoras

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

### ▪ Discordam da incorporação da tecnologia

*“[...] Estão disponíveis três medicamentos imunobiológicos para o tratamento da asma eosinofílica grave no Rol da ANS: mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe. [...] notamos a ausência de estudos comparativos diretos entre as alternativas terapêuticas. Apesar de estarem disponíveis, há anos, outros anticorpos monoclonais para o tratamento da asma grave, o estudo financiado pelo fabricante comparou a droga ao placebo, deixando a população do grupo comparador à mercê de exacerbações da doença, em uma injustificada situação de risco. Em uma das revisões sistemáticas, o tezepelumabe somente foi melhor na redução da taxa anualizada de exacerbações que o placebo ou o benralizumabe considerando toda a população, e na população com eosinófilos acima de 300 cel/mm<sup>3</sup>. Nas comparações indiretas entre os medicamentos a certeza da evidência foi considerada baixa para a maioria dos desfechos, e mesmo assim o tezepelumabe não foi superior aos comparadores. Além disso, foi encontrada uma maior incidência de distúrbios cardíacos como eventos adversos graves dos pacientes que utilizaram a medicação [...]” – Operadora*

## ❑ Contribuições na perspectiva da sociedade e do paciente:

- “[...] A asma é uma doença inflamatória crônica e que gera várias crises prejudicando a qualidade de vida de pacientes e familiares prejudicando o desempenho escolar, profissional e gerando custos diretos e indiretos com faltas na escola, trabalho, idas ao pronto atendimento e até mesmo internações e em alguns casos é responsável por levar o paciente a óbito” – Familiar, amigo ou cuidador de paciente
- “[...] Por ser de alto custo não está acessível a grande parte da população. Acredito que a inclusão deste medicamento ANS fará muita diferença na vida das pessoas.” – Familiar, amigo ou cuidador de paciente
- “Por eu ter uma asma mista já utilizei omalizumabe e não deu certo . Meu médico mudou para dupilumabe, depois mepolizumabe e minha asma mesmo assim não está controlada. Concordo em aprovar tezepelumabe porque é uma opção que acredito poder me ajudar a ter uma melhor qualidade de vida e também sobre vida [...]” – Paciente

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

### ▪ Análise

- A maioria dos respondentes não indicou referência de estudos subsidiando suas contribuições à consulta pública. Entre as citações ou referências reportadas, não foram encontradas evidências clínicas adicionais às identificadas na elaboração do relatório de análise crítica (RAC) da UAT 119. Trata-se de publicações já abordadas no RAC ou que não contemplaram a PICOT de interesse.
- Conforme detalhado no RAC da UAT 119, as evidências clínicas sobre o tezepelumabe para o tratamento da asma eosinofílica grave, comparado ao mepolizumabe, benralizumabe ou dupilumabe, foram provenientes de quatro revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta: Menzies-Gow et al. (2022)<sup>1</sup>, Ando et al. (2022)<sup>2</sup>, Nopsopon *et al.* (2023)<sup>3</sup> e Phinyo et al. (2023)<sup>4</sup>. **Esses quatro medicamentos tiveram um perfil de eficácia e segurança predominantemente semelhante no tratamento da asma grave não controlada.**

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

### ▪ Análise

#### ➤ Desfechos **sem diferenças estatisticamente significativas**:

- População geral e subgrupo com asma eosinofílica (eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ ) – taxa anual de exacerbação, taxa anual de exacerbação com necessidade de ida ao hospital ou pronto-socorro, função pulmonar (alteração no volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador – VEF1 pré-BD), controle dos sintomas (mudança no Asthma Control Questionnaire – ACQ), redução da dose de CO, qualidade de vida (mudança no escore Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ) e eventos adversos gerais.

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

### ➤ Quanto às diferenças significativas:

- Tezepelumabe apresentou maior eficácia na **redução da taxa anual de exacerbações** em pacientes com **asma eosinofílica grave** quando comparado ao benralizumabe (RT: 0,63; IC 95%: 0,46 a 0,85), com qualidade da evidência moderada.
- Em pacientes com **asma dependente de corticoide oral**, quando comparados ao tezepelumabe, o benralizumabe e o dupilumabe tiveram melhores resultados na **redução da dose de corticoide oral**:
  - OR 3,20 (IC 95%: 1,34 a 7,60) e OR 3,22 (IC 95%: 1,35 a 7,68) na comparação com benralizumabe 4 semanas e 8 semanas, respectivamente;
  - OR 2,54 (IC 95%: 1,12 a 5,73) para o dupilumabe, com qualidade da evidência baixa.
- Em pacientes com **asma dependente de corticoide oral**, Benralizumabe 8 semanas foi superior ao tezepelumabe na **redução da taxa anual de exacerbação** (OR: 0,43; IC 95%: 0,21 a 0,90) – qualidade da evidência baixa.

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

- **Quanto ao SUCRA**, o tezepelumabe predominantemente apresentou os maiores valores para os desfechos de eficácia e segurança – ou seja, configura como o tratamento com maior probabilidade de ser o mais eficaz e seguro quando comparado ao mepolizumabe, ao benralizumabe e ao dupilumabe. No entanto, tais achados não devem ser interpretados isoladamente. É necessário ponderar a significância clínica e estatística, bem como as incertezas associadas às estimativas.

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

- Atualmente, as evidências sobre a **redução do uso de CO** comparando a eficácia e segurança de medicamentos biológicos em pacientes com asma dependentes de CO são provenientes de Phinyo *et al.* (2023)<sup>4</sup>. Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise de comparação indireta, na qual foram incluídos os estudos SOURCE<sup>9</sup>; SIRIUS<sup>16</sup> e Nair *et al.* (2009)<sup>17</sup>; ZONDA<sup>18</sup>; e, VENTURE<sup>19</sup>– ECRs com desenho específico para esta população, que avaliaram o tratamento com o tezepelumabe, o mepolizumabe, o benralizumabe e o dupilumabe, respectivamente. A qualidade da evidência para a redução do uso de CO variou de baixa a muito baixa, ou seja, a confiança na estimativa do efeito é limitada ou muito limitada, refletindo preocupações devido à incerteza dos achados.

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

### ▪ Concordam com a incorporação

- *“Entendemos a necessidade de uma análise criteriosa baseada em evidências científicas e econômicas. Contudo, reforçamos que o impacto positivo na vida dos pacientes e na redução dos custos associados ao tratamento de complicações graves justifica plenamente a incorporação do Tezepelumabe. A disponibilidade deste medicamento não só proporcionará um alívio significativo aos pacientes e suas famílias, mas também representará um avanço substancial no manejo da asma grave no Brasil.” – Grupos/associação/organização de pacientes*

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

### ▪ Discordam da incorporação da tecnologia

- *“Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado. Após revisão e proposição de novo modelo de IO elaborado pelos pareceristas da ANS, a estimativa é de impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 24.406.116,47 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 05 anos. Esse resultado difere substancialmente do modelo apresentado pelo proponente, no qual foi apresentado uma economia de R\$ 2.371.888,00 em 5 anos.”* - Entidade representativa de operadoras
- *“[...] Já na coorte advindas dos estudos ISAR (2015-2020) e CHRONICLE (2018-2020), 3531 pacientes de mais de 11 países foram avaliados. Destes, 79% se mantiveram com o mesmo imunobiológico devido à boa resposta, sendo feita a troca de imunobiológico em apenas 11% dos casos [...] Concluindo, mesmo que a definição de respondedores aos imunobiológicos na asma grave não seja clara e consistente, ao analisar diversos estudos de vida real é comprovado que a maioria dos pacientes são respondedores aos tratamentos disponíveis.”* – Empresa/Indústria

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

### Análise

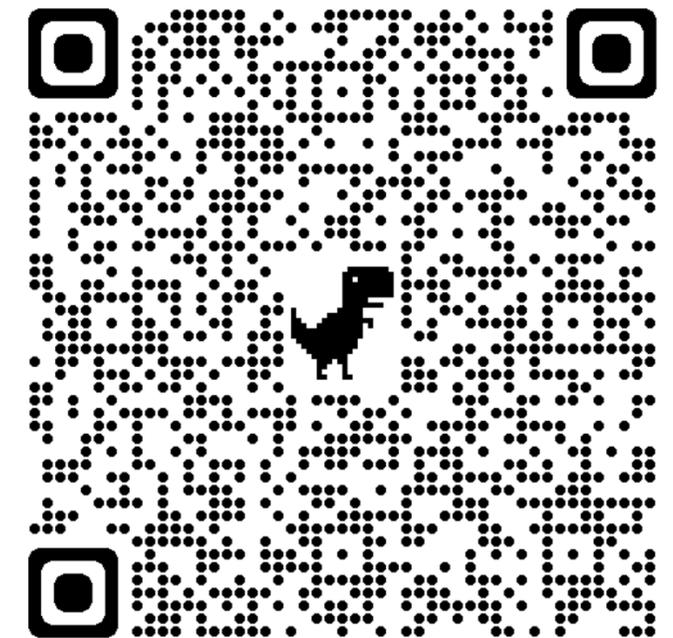
#### Contribuições a favor e contra a incorporação:

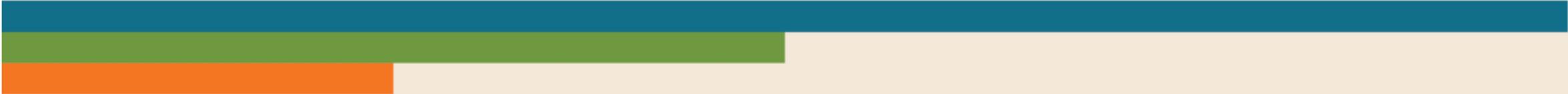
- A maioria das contribuições favoráveis à incorporação ressaltou os benefícios de ampliação das opções terapêuticas disponíveis com custos semelhantes e sua consistência com as reduções de exacerbações e hospitalizações.
- Sobre as contribuições desfavoráveis, foram ressaltados os pontos críticos apresentados no parecer, com destaque para a divergência dos regimes de doses dos comparadores, dos custos de tratamento variáveis a partir do primeiro ano, impactados pelo horizonte curto da análise, assim como a diferença do tamanho da população estimada, o que poderia levar a uma superestimativa da economia esperada. Especialmente em relação à contribuição do fabricante de um dos comparadores, foram apresentadas evidências de suporte à resposta aos tratamentos com imunobiológicos. Tais argumentos são consistentes com os dados apresentados no parecer inicial, não havendo novas evidências que sugerissem interpretações diferentes à do parecer apresentado.

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

### Consultas Públicas encerradas:

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





 DISQUE ANS  
0800 701 9656

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

 Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105

---

 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)  [@ANS\\_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)  [company/ans\\_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)  [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)  [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)



## 31ª Reunião Técnica da COSAÚDE

## 17/07/2024

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANETE MARIA GAMA	ANS
3	ANGELA HONDA DE SOUZA	FUNDAÇÃO PROAR E UNIFESP REPRESENTANDO CDD CRÔNICOS DO DIA A DIA
4	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
5	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
6	CAÍQUE LOPES DIAS	ASTRAZENECA DO BRASIL
7	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
8	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
9	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
10	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
11	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
12	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS
13	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CFO
14	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
15	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
16	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
17	FARADIBA SARQUIS SERPA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA
18	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
19	FERNANDO CESAR VICENTE DE PAULA	CMB
20	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
21	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED
22	HAMILTON ROCHA JÚNIOR	ABRAMEDE
23	HELGA REGINA BRESCIANI	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM -

		COFEN.
24	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
25	ISABELLA V DE OLIVEIRA	UNIDAS
26	JEANE MACHADO	ANS
27	JOSÉ EDUARD DELFINI CANÇADO	AMB/SBPT
28	JOSÉ EDUARDO DELFINI CANÇADO	AMB/SBPT
29	JOSÉ ROBERTO MEGDA FILHO	ABRA
30	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA)
31	LUCIENE ANGELINI	ASTRAZENECA BRASIL
32	LUÍS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
33	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE
34	MARTA SUNDFELD	ANS
35	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
36	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
37	NELSON A MUSSOLINI	CNS - 2º SUPLENTE
38	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
39	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
40	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
41	VANIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS

## RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

<b>Nº da UAT:</b>	120
<b>Classificação:</b>	Ordinária
<b>Unidade cadastral:</b>	TECIND
<b>Tecnologia em saúde:</b>	Belimumabe
<b>Indicação de uso:</b>	Tratamento de pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão
<b>Tipo de tecnologia em saúde:</b>	Medicamento
<b>Tipo de PAR:</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
<b>Procedimento/evento em saúde no Rol:</b>	-
<b>Nº da DUT:</b>	-
<b>Nº do Protocolo</b>	2023.2.000169
<b>Recomendação Preliminar da ANS</b>	Desfavorável
<b>Motivação para a recomendação preliminar</b>	<p>Conforme o RAC, a melhor evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do belimumabe para tratamento da nefrite lúpica é baseada no ECR BLISS-LN e em dois estudos observacionais post-hoc decorrentes deste mesmo estudo. Evidências de moderada a alta certeza sugerem que o belimumabe adicionado ao tratamento padrão pode trazer benefícios para desfechos como eficácia primária de resposta renal, resposta renal completa, tempo até evento renal e tempo até o primeiro flare grave, com perfil de eventos adversos semelhantes ao tratamento padrão. No entanto, considerando os critérios de inclusão e exclusão do ECR BLISS-LN, bem como os resultados das análises de subgrupos, ainda é necessária melhor caracterização da população de pacientes com nefrite lúpica ativa que, de fato, poderá ser beneficiada pela adição do belimumabe ao tratamento padrão, bem como melhor definição dos critérios para início e suspensão do tratamento com belimumabe. Nesse sentido, espera-se que por meio da participação social ampliada possam ser coletados subsídios que venham a auxiliar na construção de uma eventual diretriz de utilização para o medicamento, caso a recomendação preliminar desfavorável venha a ser revertida.</p> <p>A avaliação econômica apontou para uma razão de custo-efetividade incremental (RCUI) de R\$ 139 mil por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). Já o impacto orçamentário médio anual estimado, para uma população média de 3.845 pacientes, variou de R\$ 149,7 milhões a R\$ 224 milhões, conforme os cenários de difusão da tecnologia.</p>

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

## ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

### CONSULTA PÚBLICA Nº 132: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES

#### 1. TECNOLOGIA E RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

<b>Nº UAT</b>	120
<b>Proponente</b>	GlaxoSmithKline
<b>Tipo de PAR</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
<b>Tecnologia em saúde</b>	Belimumabe
<b>Indicação de uso</b>	Tratamento de pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão
<b>Recomendação Preliminar</b>	Desfavorável

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT- Unidade de Análise Técnica

#### 2. VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

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

<b>Opinião</b>	<b>Qtd.</b>	<b>%</b>
Concordo com a incorporação	1237	97,94%
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	10	0,79%
Discordo da incorporação	16	1,27%
<b>Total</b>	<b>1263</b>	<b>100,00%</b>

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

<b>Opinião</b>	<b>Qtd.</b>	<b>%</b>
Concordo com a incorporação	1246	98,65%
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	5	0,4%
Discordo da incorporação	12	0,95%
<b>Total</b>	<b>1263</b>	<b>100%</b>

Observações quanto ao ajuste da quantidade de contribuições:

Tendo em vista os argumentos apresentados pelos contribuintes, após análise dos pareceristas, 9 contribuições foram acrescidas às 1.237 contribuições a favor da incorporação, totalizando 1.246 contribuições “Concordo com a incorporação”. Dessas reclassificadas, 4 foram identificadas inicialmente como “Discordo da incorporação” e 05 como “Concordo/discordo parcialmente da incorporação”. Logo, após análise dos aportes, restaram 12 contribuições discordantes da incorporação.

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

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	334	26,44%
Paciente	266	21,06%
Interessado no tema	236	18,69%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	205	16,23%
Conselho Profissional	72	5,70%
Outro	49	3,88%
Grupos/associação/organização de pacientes	21	1,66%
Sociedade médica	16	1,27%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	14	1,11%
Consultoria	12	0,95%
Instituição acadêmica	9	0,71%
Operadora	9	0,71%
Instituição de saúde	6	0,48%
Prestador	5	0,40%
Empresa/Indústria	4	0,32%
Entidade representativa de operadoras	4	0,32%
Órgão de defesa do consumidor	1	0,08%
<b>Total</b>	<b>1263</b>	<b>100,00%</b>

### 3. RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

#### Concordantes

- Os dados das diretrizes internacionais (EULAR/KDIGO) recomendam o uso de belimumabe na população portadora de nefrite lúpica;
- O perfil de segurança do belimumabe é bem estabelecido;
- Menor toxicidade em comparação com alguns tratamentos imunossupressores tradicionais;
- A incorporação do belimumabe proporciona uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes;
- Estudos de custo-efetividade sugerem que a incorporação do belimumabe pode resultar em economia de custos para o sistema de saúde ao reduzir a carga econômica associada ao manejo de complicações graves da nefrite lúpica.

#### Discordantes

- Os tratamentos disponíveis são altamente efetivos, atendendo adequadamente às necessidades dos pacientes;
- A submissão do proponente está muito abrangente;
- O estudo principal, BLISS–LN, incluiu somente pacientes com determinadas classes de nefrite lúpica ativa;
- Não existem estudos controlados de mais de dois anos de duração;
- A razão de custo-efetividade incremental extrapola os limites de custo-efetividade utilizados na maioria dos países;
- Alto impacto orçamentário.

## 4. ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

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

A favor da incorporação:

1. *“Há evidências suficientes e um grupo de pacientes que não responde a terapia disponível.” – Profissional de saúde*
2. *“Lúpus, uma doença crônica, autoimune, que acomete, principalmente mulheres na idade reprodutiva. Seria mais uma opção para os pacientes com nefrite lúpica, uma manifestação com alta morbidade e mortalidade.” – Profissional de saúde*
3. *“Tratamento já existe há anos e ainda não foi incorporado ao sistema público, já aprovado vários países e faz jus ao uso, para poupar consumo de corticoide e seus efeitos colaterais.” - Sociedade médica*
4. *“O Lupus eritematoso sistêmico é uma doença crônica, com grande potencial de morbimortalidade, tanto pela própria atividade da doença quanto à eventos adversos do uso crônico da corticoterapia seu tratamento. Os pacientes necessitam da ampliação do arsenal terapêutico, com o objetivo de controle adequado da patologia sem a necessidade do uso prolongado de corticoterapia sistêmica. O belimumabe além de eficaz se mostra muito seguro nos pacientes lúpicos em uso de terapia padrão. Vale lembrar que na maioria dos casos trata-se de pacientes jovens, que cursam com graves complicações da doença.” - Conselho Profissional*
5. *“Pacientes com falha ao tratamento inicial à terapia padrão com micofenolato se beneficiam da associação do belimumabe (estudo BLYSS-LN), portanto a incorporação do medicamento ao SUS pode reduzir a progressão da doença e melhorar o prognóstico renal desses pacientes.” - Profissional de saúde*
6. *“Os dados das diretrizes internacionais ( EULAR / KDIGO ) recomendam o uso de Belimumab na população portadora de LES, com manifestação em Nefrite Lúpica, com evidência 1A...” - Empresa/Indústria*
7. *“Tratamento proposto pelas associações médicas mundiais - Recomendação EULAR/ACR (European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology)” - Profissional de saúde*
8. *“A nefrite lúpica ocorre como uma complicação comum do LES (cinco entre dez adultos) podendo causar danos permanentes aos rins com necessidade de diálise e transplante (FONTE Lupus Research Alliance, 2024). O Belimumabe é uma medicação aprovada internacionalmente especificamente para Nefrite Lúpica como tratamento com boa resposta e deve ser incorporada na lista da ANS pela sua demonstrada redução significativa do risco de eventos renais ou morte e exacerbação de nefrite lúpica na população em geral (FONTE Kidney Int. 2022 Feb;101(2):403-413. Epub 2021 Sep 22).” - Paciente*
9. *“Concordo com a incorporação do Belimumabe como terapia de tratamento da nefrite lúpica refratária que não responde a terapia convencional. Tal medicação já é liberada pelos órgãos*

internacionais como FDA (Estados Unidos) e EMA (Europa). Está mais do que na hora de termos outras opções terapêuticas para tratamento do lúpus no Brasil.” - Conselho profissional

10. “Evidências científicas 1. doi: 10.31138/mjr.130124.erm As recomendações da Aliança Europeia de Associações de Reumatologia (EULAR) para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES) tornaram-se uma “tradição” desde a sua primeira publicação em 2008, orientando os médicos que cuidam de pacientes com esta doença desafiadora. Na sua mais recente atualização em 2023, o respetivo primeiro Grupo de Trabalho foi alargado para incluir, pela primeira vez, renomados especialistas em lúpus de quatro continentes, num esforço para refletir a prática em todo o mundo. Para facilitar a divulgação das recomendações, estas foram encurtadas em relação às versões anteriores, contabilizando um total de 13 recomendações. Os destaques incluem reduções adicionais na dose de manutenção recomendada de glicocorticóides (GC), uma forte recomendação para o uso precoce de medicamentos imunossupressores convencionais e biológicos e o uso de terapias combinadas na nefrite lúpica (NL). 2. Kostopoulou M, Mukhtyar CB, Bertsias G, Boumpas DT, Fanouriakis A. Management of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review informing the 2023 update of the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2024 May 22;ard-2023-225319. doi: 10.1136/ard-2023-225319. Epub ahead of print. PMID: 38777375. 2.” - Profissional de saúde
11. “..... A GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA apresenta abaixo a descrição de cada um dos critérios: Proposta de DUT detalhada Benlysta® (belimumabe) no tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos) com nefrite lúpica ativa (classes III ou IV ± V) que estejam em uso de tratamento padrão (hidroxicloroquina, glicocorticoide e imunossupressor) sem resposta ao tratamento com imunossupressor e que preencham um dos critérios abaixo: A- Fase de indução: paciente não apresentar redução da proteinúria de 24 horas ≥ a 25% do valor basal em 3 meses ou redução ≥ a 50% em 6 meses; B- Fase de manutenção do tratamento: paciente não apresentar proteinúria < 0,8 g/dia em 12 meses após o uso da terapia padrão e/ou recidiva. Critérios de inclusão e tratamento da Nefrite Lúpica (NL) Ativa com Benlysta® (belimumabe) A- Fase de indução: hidroxicloroquina, altas doses de glicocorticoide e um imunossupressor (micofenolato de mofetila ou ciclofosfamida). Esta fase tem duração de 3 a 6 meses, dependendo do esquema de tratamento utilizado. Caso o paciente não apresente resposta renal ao tratamento (redução da proteinúria de 24 h ≥ 25% do valor basal em 3 meses ou redução ≥ 50% em 6 meses), pode-se acrescentar o belimumabe. (1,2) B- Fase de manutenção: hidroxicloroquina, baixas doses de glicocorticoide (5mg/dia) e imunossupressor (micofenolato de mofetila ou azatioprina). Havendo recidiva nessa fase e/ou o paciente não apresentar proteinúria < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; nefrite lúpica crônica (classe VI) e classe histológica V pura. Não é recomendado o uso de belimumabe no tratamento de nefrite lúpica para pacientes em diálise ou com taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, além daqueles com nefrite lúpica crônica. (3) Para pacientes que apresentem nefrite lúpica ativa classe histológica V pura, o benefício clínico de belimumabe associado à terapia padrão não foi estatisticamente significativo quando comparado ao grupo placebo associado à terapia padrão. (3) Critério para avaliação do benefício clínico Benlysta® (belimumabe) no tratamento da Nefrite Lúpica Ativa Após a adição do belimumabe à terapia padrão, considerar como respondedores os pacientes que apresentarem proteinúria < 0,7 – 0,8 g/dia após 12 meses de tratamento. (3–5) Critério do tempo de utilização do Benlysta® (belimumabe) no tratamento da Nefrite Lúpica Ativa: Para os pacientes respondedores ao belimumabe, a sua combinação com a terapia padrão deve ser mantida por pelo menos 3 anos após a resposta renal ser atingida. (2)” - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
12. “Comentário (2 de 10) Além dos pontos solicitado durante avaliação da UAT 120, a GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA gostaria de contribuir com os pontos adicionais descritos abaixo Contexto da doença: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune,

*multissistêmica, cujas manifestações clínicas, curso e gravidade variam amplamente. É caracterizado por períodos de recidiva e remissões. (1–5) A recidiva, também chamada de flare, leva a pior prognóstico, com maior mortalidade desses pacientes. (1) Além disso, o LES também está associado ao acúmulo progressivo de danos irreversíveis aos órgãos, o que também tem se mostrado um preditor de morbidade adicional e mortalidade precoce. (6) O envolvimento renal, denominado nefrite lúpica, é um importante fator de risco para maior morbimortalidade geral no LES. (7,8) A nefrite lúpica, uma forma de glomerulonefrite, constitui uma das manifestações mais graves e é uma das mais frequente do LES. Essa condição é considerada um fator de risco para desenvolvimento de insuficiência renal crônica (IRC) e doença renal em estágio terminal em pacientes com LES. (7,9,10) O aparecimento da nefrite lúpica pode ocorrer no início do curso do LES, geralmente nos primeiros cinco anos após o diagnóstico da doença. Entretanto, não é incomum que se desenvolva posteriormente. Em muitos casos, é através da caracterização da nefrite lúpica que se dá o diagnóstico de LES. (7,11) No entanto, é importante mencionar que a nefrite lúpica pode se apresentar com momentos de atividade e de cronicidade, o que impacta na escolha da terapêutica a ser seguida. (11) Dessa forma, faz-se necessário estabelecer os critérios clínicos de atividade da doença, descritos a seguir.” - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*

13. *“Comentário (3 de 10) Manifestações clínicas da nefrite lúpica e critérios de atividade clínico-laboratoriais Os achados clínicos e os parâmetros laboratoriais no paciente com nefrite lúpica podem abranger um amplo espectro. Em estágios iniciais da doença, os pacientes podem permanecer assintomáticos e apresentar apenas urinálise levemente anormal, com discreta proteinúria ou hematúria, ou comprometimento leve da função renal, o que pode ocasionar atrasos no diagnóstico. (7) Além de proteinúria presente em quase 100% dos pacientes com nefrite lúpica, alguns podem desenvolver hematúria microscópica (80%), anormalidades tubulares (70%), e hipertensão arterial (30%). (8) A urina espumosa ou a noctúria podem ser sinais precoces de proteinúria e indicar uma desregulação renal glomerular ou tubular. (8,12) Nesse sentido, deve-se considerar nefrite lúpica ativa em pacientes com LES que apresentem algum sinal de comprometimento renal, a saber: presença de hematúria glomerular e/ou sedimentos urinários (hemácias e/ou leucócitos na urina), proteinúria > 0,5 g/24 horas ou razão de proteína-creatinina na urina (uPCR) > 500 mg/g e redução inexplicável da taxa de filtração glomerular. (13) Tratamento da nefrite lúpica ativa classes III ou IV com ou sem envolvimento da classe V O tratamento da nefrite lúpica ativa deve ter como objetivo normalizar ou evitar o declínio progressivo da função renal, acompanhado por uma redução da proteinúria de 24 horas  $\geq$  25% do valor basal em 3 meses, redução  $\geq$  50% em 6 meses e alcançar uma proteinúria < 0,8g em 12 meses. (13,14) Os principais consensos sobre o tema recomendam que o tratamento seja dividido em duas fases, utilizando-se como terapia: • Fase de indução: hidroxicloroquina, pulsoterapia com metilprednisolona, seguido de corticosteroide oral, sempre associado a um imunossupressor (micofenolato de mofetila ou ciclofosfamida). Esta fase tem duração de 3 a 6 meses, dependendo do esquema de tratamento utilizado. Há, ainda, a possibilidade de associação de belimumabe ao micofenolato ou ciclofosfamida nessa fase, bem como a associação de inibidor de calcineurina ao micofenolato. (15–17) • Fase de manutenção: hidroxicloroquina, baixas doses de glicocorticoide (prednisona ou equivalente,  $\leq$  5 mg/dia) e imunossupressor (micofenolato ou azatioprina). Recomenda-se também manter o belimumabe ou inibidor de calcineurina à terapia padrão, casos estes tenham sido usados na fase de indução. Esta fase tem duração de pelo menos 3 anos após o alcance da resposta renal completa. (15–17) Mesmo com a terapia padrão atualmente preconizada, um estudo brasileiro recente demonstrou que 34,8% dos pacientes não atingem a resposta renal esperada em 6 meses. (18) Dessa forma, faz-se necessário a inclusão de nova alternativa terapêutica ao tratamento padrão para esse grupo de pacientes. Apesar da indicação de belimumabe no tratamento de pacientes com nefrite lúpica ativa já no início da fase de indução, segundo as recomendações do EULAR 2023 (15) e KDIGO 2024 (16), a GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA sugere um perfil mais específico de pacientes*

*elegíveis ao uso do medicamento conforme II Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico e tratamento da Nefrite Lúpica (17) e detalhado na DUT proposta.” - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*

14. *“A Sociedade Brasileira de Reumatologia, representada pela Comissão de Lúpus Eritematoso Sistêmico, respeitosamente vem à público participar de forma colaborativa para a consulta pública CP nº 132 referente à proposta de atualização do Rol de procedimentos e eventos em saúde para contribuir na incorporação da Unidade de Análise Técnica (UAT) 120 Belimumabe para tratamento de pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão, e esclarece que: A população de pacientes com Nefrite Lúpica que tem indicação para o tratamento com Belimumabe, diferente do que foi proposto no dossiê inicial apresentado, restringe-se aos pacientes com Nefrite Lúpica Ativa Classes III ou IV, podendo ou não estar associado à classe V, FAN e/ou anti-dsDNA positivos, que sejam refratários ao tratamento de indução com a utilização de Ciclofosfamida ou Micofenolato de Mofetila conforme Target Renal Response (TRR) (Figura 1). Nesses casos, o Belimumabe, quando indicado, deve ser sempre associado a terapia padrão (micofenolato ou ciclofosfamida Euro Lúpus). Além disso, apresenta benefícios naqueles pacientes com recidivas de doença frequente, necessidade de prevenção danos, manifestações não renais associadas, dificuldade diminuição da dose ou eventos adversos com uso crônico de glicocorticoesteroides e alto risco de progressão para doença renal crônica. A Nefrite Lúpica é definida com base na presença de uma ou mais das seguintes alterações: a) Proteinúria persistente caracterizada por proteinúria acima de 500mg em 24h ou razão de proteína/creatinina > 0,5; e/ou b) Sedimento urinário ativo caracterizado por hematúria com dismorfismo eritrocitário ou presença de hemoglobina, cilindros hemáticos, granulares, tubulares ou mistos na urina na ausência de infecção ou outra justificativa para essas alterações; e/ou c) Biópsia renal O tratamento complementar com Belimumabe associado à terapia padrão deve ser rigorosamente monitorado quanto à sua efetividade com avaliações da preservação da função renal e de acordo com a proteinúria, segundo a Target Renal response (TRR) do II Consenso para Diagnóstico e Tratamento da Nefrite Lúpica da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Para os pacientes com critérios de resposta ao belimumabe, a sua combinação com a terapia padrão pode ser mantida por pelo menos 3 anos após a resposta renal ser atingida. Desta forma, sugerimos a proposta de Diretriz de Utilização DUT 65 – TERAPIA IMUNOBIOLOGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUT NEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO) 65.X - LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO Cobertura obrigatória do medicamento belimumabe para o tratamento complementar de pacientes adultos (≥ 18 anos) com nefrite lúpica ativa (classes III ou IV ± V), FAN e/ou anti-dsDNA positivos, que estejam em uso de tratamento padrão (hidroxicloroquina, glicocorticoide e imunossupressor) e sejam refratários ao tratamento de indução com micofenolato ou ciclofosfamida (1). 1) Alvos de tratamento: considerar o paciente como respondedor aquele que, após a adição do belimumabe à terapia padrão, que apresentar pelo menos redução da proteinúria de 24h ≥ 25% do valor basal em 3 meses, redução de ≥ 50% em 6 meses e proteinúria ≤ 0,8g em 12 meses associado a melhora ou manutenção da função renal (10% no início do tratamento). Pacientes com proteinúria nefrótica no início podem precisar de mais 6 a 12 meses para atingir o alvo. Nesses pacientes, mudanças imediatas na terapia não são necessárias se houver melhora da proteinúria. Se houver piora clínica ou laboratorial dentro de 3 meses, uma mudança na terapia deve ser considerada (1, 3-5). Para os pacientes respondedores ao belimumabe, a sua combinação com a terapia padrão pode ser mantida por pelo menos 3 anos após a resposta renal ser atingida (1, 2). 2) Perfil de Pacientes com nefrite lúpica não elegíveis ao uso de belimumabe para nefrite lúpica: Pacientes em Diálise; TFG < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> ; nefrite lúpica em cronificação (classe VI) e classe histológica” – Sociedade Médica*
15. *“(…) A nefrite lúpica é uma complicação grave do lúpus eritematoso sistêmico, frequentemente associada a morbidade significativa e risco de progressão para insuficiência renal crônica. Nossas*

razões para apoiar essa incorporação incluem: 1. **\*\*Gravidade da Nefrite Lúpica\*\***: A nefrite lúpica pode levar à perda progressiva da função renal, com consequências devastadoras para a qualidade de vida dos pacientes. A disponibilidade de novas alternativas terapêuticas é crucial para melhorar os desfechos clínicos, já que apesar das opções terapêuticas existentes, muitos pacientes com nefrite lúpica não alcançam remissão completa ou apresentam recidivas frequentes. O belimumabe, como um inibidor do B-lymphocyte stimulator (BLyS), oferece uma abordagem distinta das demais para esta patologia. 2. **\*\*Minimização de Toxicidades\*\***: O belimumabe pode representar uma alternativa com perfil de segurança mais favorável em comparação com algumas terapias imunossupressoras tradicionais. A possibilidade de minimizar toxicidades é especialmente relevante para pacientes jovens, mulheres em idade fértil, com comorbidades ou que enfrentam riscos adicionais.” – Sociedade Médica

16. “A terapia de indução padrão no tratamento da nefrite lúpica (NL) alcança apenas 20% a 35% de uma resposta renal completa, após 6 a 12 meses do início. Destes, 20% a 35% recaem em 3 a 5 anos, indicando uma necessidade não atendida que em até 30% dos pacientes com NL pode resultar em doença renal crônica terminal (DRCT) com necessidade de diálise ou transplante renal. Estudo observacional, retrospectivo, conduzido nos Estados Unidos com dados de mundo real relativos ao custo do tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) no período de 01 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2015, anterior à aprovação do Belimumabe para NL (Dall’Era, Maria, et al. "Real-world treatment utilization and economic implications of lupus nephritis disease activity in the United States." *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 29.1 (2023): 36-45), destaca o custo médico mensal em saúde de \$18.084 com pacientes com LES e em DRCT, comparado àqueles em baixa atividade de doença cujo custo médico mensal foi de \$2.523. Evidencia-se, assim, a alta carga da doença ao indivíduo e ao sistema de saúde. O papel do belimumabe é adicional à terapia padrão existente na NL ativa de classe III ou IV (com ou sem classe V) ou NL de classe V pura, tendo sido sua eficácia e segurança demonstradas no estudo BLISS-LN. Neste, belimumabe foi iniciado em 82,5% e 57,6% dos pacientes dentro de 4 e 2 semanas do início da terapia de indução, respectivamente. A avaliação da agência canadense CADTH, portanto, foi favorável à adição do belimumabe à terapia padrão dentro de 60 dias de seu início para tratamento da NL classes III, IV e/ou V (<https://www.cadth.ca/belimumab-1> acessado em 20 de junho de 2024). Diante do custo atual da terapia biológica e da resposta adequada de 20% a 35% dos pacientes à terapia de indução padrão, sugerimos aguardar até 3 meses se há melhora gradual. Este período permite ao profissional especializado no tratamento da NL, como reumatologistas ou nefrologistas, observar resposta sem prolongar um tratamento ineficaz que resultará em danos renais. Se a resposta é inadequada após 2 a 3 meses, belimumabe deve ser iniciado. Se houver piora, ou não houver melhora evidente dentro de 2 a 4 semanas da terapia padrão, belimumabe deve ter início precoce, até 1 mês da indução com a terapia padrão (cenário da maioria dos pacientes no estudo BLISS-LN). Sugerimos, portanto, iniciar belimumabe nas seguintes situações: Falta de resposta clinicamente significativa ao tratamento padrão - redução de 25% na proteinúria após 2 a 3 meses de terapia, seguida de redução de 50% na proteinúria após 6 meses de terapia padrão; Quando houver piora rápida da condição do paciente ou ausência de melhora sob terapia padrão. A resposta ao tratamento deve ser avaliada 1 ano após o início do belimumabe, visto que no estudo BLISS-LN observou-se que a porcentagem de pacientes em ambos os grupos de tratamento que alcançaram o desfecho primário foi similar até a semana 20 após a randomização (n = 78, 35,0% em cada grupo de tratamento), divergindo posteriormente, com uma proporção maior de pacientes alcançando resposta renal eficaz primária no grupo que recebeu belimumabe, a partir da semana 24 até a semana 104. Uma vez identificados como respondedores, o tratamento com belimumabe deve ser mantido por 3 a 5 anos. Considera-se respondedor ao tratamento com belimumabe, o paciente que satisfaça todos os seguintes critérios: Redução dos glicocorticoides para  $\leq 7,5$  mg/dia após 12 meses de terapia; Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) que não seja mais de 20% abaixo do valor antes do surgimento da atividade renal ou  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> após 12 meses de terapia. Melhora na

*proteinúria, definida como: Proteinúria não superior a 0,7 g/24 horas após 12 meses de terapia, se a proteinúria basal for < 3,5 g/24 horas; Proteinúria não superior a 0,7 g/24 horas após 18 a 24 meses de terapia, se a proteinúria basal estiver na faixa nefrótica (ou seja, > 3,5 g/24 horas)."*  
– Profissional de Saúde

Contra a incorporação:

1. *"Sem evidências robustas de superioridade em relação aos tratamentos atuais." - Conselho Profissional*
2. *"...Avaliando as evidências disponíveis, concluímos que a submissão do proponente está muito abrangente, pois o estudo principal, BLISS –LN, incluiu somente pacientes com determinadas classes de NL ativa, em desacordo com o KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). É necessária melhor caracterização da população de pacientes com nefrite lúpica ativa que, de fato, poderá ser beneficiada pela adição do belimumabe ao tratamento padrão, bem como melhor definição dos critérios para início e suspensão do tratamento com belimumabe. Observamos que atualmente os tratamentos disponíveis proporcionam até 93% de Remissão Completa – RCC, ou seja, são altamente efetivos, atendendo adequadamente as necessidades dos pacientes. Não existem estudos controlados de mais de 2 anos de duração, o que é insuficiente para determinar se o belimumabe reduziria o uso de corticosteroides a longo prazo e/ou os efeitos adversos da exposição cumulativa aos mesmos. . Também é insuficiente para avaliar o efeito da prevenção de danos a órgãos a longo prazo." – Operadora*
3. *"... O ensaio pivotal BLISS-LN é o único ensaio clínico disponível que responde à pergunta PICO do proponente para a submissão, no qual incluiu pacientes com nefrite lúpica ativa classe III ou IV, sendo realizada a comparação entre belimumabe tratamento padrão versus placebo tratamento padrão. Em relação à população, o estudo BLISS-LN incluiu pacientes adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com nefrite lúpica ativa. Todavia, neste estudo, foram incluídos pacientes com nefrite lúpica classe III (NL focal) ou classe IV (NL difusa) com ou sem existência da classe V (NL membranosa). O estudo demonstrou que a adição de belimumabe ao tratamento padrão resultou em um benefício em relação ao grupo controle, para os desfechos compostos: resposta renal de eficácia primária (OR= 1,6; IC 95%: 1,0 – 2,3;  $p=0,03$ ); e resposta renal completa (OR= 1,7; IC 95%: 1,1 – 2,7;  $p=0,02$ ). Para o primeiro desfecho descrito, observamos que o intervalo de confiança pode alcançar a nulidade do efeito (OR=1,0). O tratamento com belimumabe resultou menos chances de experimentar o desfecho evento renal ou morte em relação ao grupo tratamento padrão (OR= 0,5; IC 95%: 0,3 – 0,8;  $p=0,001$ ). O estudo BLISS-LN não avalia o efeito da adição de belimumabe de acordo com a classe histológica, nível de proteinúria ou regime de tratamento. Os pareceristas da ANS ainda consideraram além da evidência principal, outros dois estudos post hoc que avaliaram o efeito do belimumabe por subgrupos de classe histológica, tratamento ou proteinúria, e na população do leste asiático. Contudo, inexistem estudos publicados que avaliem a progressão para terapia renal substitutiva, efeito na qualidade de vida e uso de corticosteroides ou imunossupressores. Em relação aos eventos adversos, os grupos intervenção e controle apresentaram similaridades nos resultados. Entretanto, os eventos adversos suicídio/automutilação, malignidades excluindo câncer de pele não melanoma - CPNM (1 carcinoma papilífero da tireoide e 1 timoma considerado conservadoramente como maligno) e malignidades incluindo CPNM ocorreram apenas no grupo belimumabe." - Entidade representativa de operadoras*

**Análise:**

Em síntese, as principais justificativas apresentadas a favor da incorporação do belimumabe no rol da ANS estão relacionadas à necessidade de ampliação do arsenal terapêutico para pacientes que sofrem de nefrite lúpica, às respostas clínicas satisfatórias, à melhora da qualidade de vida e às recomendações da literatura/sociedades médicas/diretrizes e consensos nacionais e internacionais. Já os principais argumentos contra a incorporação do belimumabe se referem à baixa qualidade ou à falta de evidências robustas de superioridade em relação aos tratamentos atuais.

A análise dos estudos apresentados aponta que a melhor evidência disponível sobre a eficácia e segurança do belimumabe no tratamento da nefrite lúpica ativa é proveniente de um único ensaio clínico randomizado, o BLISS-LN (Furie et al., 2020), e de análises post-hoc desse mesmo estudo, mencionados nas contribuições e incorporados na análise do RAC.

O estudo BLISS-LN avalia a eficácia e segurança do belimumabe intravenoso em pacientes com nefrite lúpica ativa (comprovada por biópsia) classe III ou IV, com ou sem achados da classe V, e classe V pura, sendo realizada a comparação entre belimumabe + tratamento padrão e placebo + tratamento padrão.

O BLISS-LN demonstrou que a adição de belimumabe ao tratamento padrão resultou em benefícios para pacientes com nefrite lúpica ativa, quando comparado ao grupo que recebeu apenas o tratamento padrão. Foram observados melhores resultados nos desfechos compostos de resposta renal de eficácia primária (PERR) e resposta renal completa (CRR), além de menor risco de evento renal ou morte, com perfil de eventos adversos semelhante ao tratamento padrão. Esse estudo não avalia o efeito da adição de belimumabe de acordo com a classe histológica, nível de proteinúria ou regime de tratamento.

Já as análises post-hoc desse ECR, realizadas por Rovin et al. (2022) e Yu et al. (2023), incluídas e analisadas no RAC, avaliaram o efeito do belimumabe em subgrupos específicos de pacientes. Esses estudos observacionais sugeriram que a adição de belimumabe ao tratamento padrão foi superior ao tratamento padrão sozinho, principalmente em pacientes com classes histológicas III ou IV de nefrite lúpica, naqueles com proteinúria basal mais baixa, e naqueles em uso de micofenolato ou ciclofosfamida/azatioprina.

É importante considerar a qualidade e o delineamento dos estudos apresentados, bem como os resultados das análises de subgrupos, para embasar a tomada de decisão sobre a incorporação dessa tecnologia.

Análise das referências citadas nas contribuições da CP:

1. McElhone et al., 2021 - Estudo observacional que tem por objetivo descrever a frequência, o tipo e o tempo para a reativação em uma coorte de pacientes com LES. Devido ao tipo de delineamento, não atende ao critério estabelecido na PICO.
2. COJOCARU et al., 2011 - Trata-se de um editorial que tem por objetivo descrever a história natural da doença de Lúpus Eritematoso. Devido ao tipo de publicação, não atende ao critério estabelecido na PICO.
3. Zucchi et al., 2022 - Trata-se de um artigo de revisão que tem por objetivo resumir os dados mais relevantes sobre o LES surgidos durante 2021. Devido ao delineamento, não atende ao critério estabelecido na PICO.
4. Fanouriakis et al., 2021 - Trata-se de um artigo de revisão que apresenta uma visão geral sobre o lúpus eritematoso sistêmico (LES) abordando alguns tópicos como: Epidemiologia e carga da doença, diagnóstico e classificação, curso clínico e padrões de atividade, medidas de desfecho e falhas em ensaios clínicos. Devido ao delineamento, não atende ao critério estabelecido na PICO.
5. Van Vollenhoven et al., 2014 - Trata-se de uma recomendação de especialistas em reumatologia, nefrologia, dermatologia, medicina interna e imunologia clínica, e um representante do paciente que se propõe a avaliar possíveis alvos terapêuticos e desenvolver orientações de tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Devido ao delineamento, não atende ao critério estabelecido na PICO.
6. Anders et al., 2020 - Trata-se de um artigo de revisão que apresenta uma visão geral sobre o lúpus eritematoso sistêmico (LES) como o entendimento da base genética e patogênica, tratamentos e diagnóstico. Devido ao delineamento, não atende ao critério estabelecido na PICO.
7. Almaani et al., 2017 - Trata-se de uma revisão que destaca atualizações recentes em relacionados a epidemiologia, genética, patogênese e tratamento da doença, e manejo da nefrite lúpica, para que seja específica para o paciente e orientada para a manutenção da função renal a longo prazo em pacientes com lúpus. Devido ao delineamento, não atende ao critério estabelecido na PICO.

8. Gasparotto et al., 2020 – Trata-se de um artigo de revisão que aborda as principais mudanças e necessidades persistentes não atendidas no manejo da NL ao longo das últimas décadas, com foco no prognóstico e nos tratamentos futuros. Devido ao delineamento, não atende ao critério estabelecido na PICO.
9. Caster et al., 2019 - Trata-se de uma revisão que resume os biomarcadores tradicionais e novos da NL e discute como eles podem ser usados para diagnosticar, estratificar e orientar a terapia em pacientes com NL. Devido ao delineamento, não atende ao critério estabelecido na PICO.
10. Saxena et al., 2011 - Trata-se de um artigo de revisão que resume o entendimento atual sobre os mecanismos patogênicos subjacentes à nefrite lúpica e como a doença é atualmente diagnosticada e tratada. Devido ao delineamento, não atende ao critério estabelecido na PICO.
11. Fanouriakis et al., 2019 - Trata-se de uma atualização das recomendações de 2012 da EULAR/ERA-EDTA para o manejo da nefrite lúpica (NL). Devido ao tipo de publicação, não atende ao critério estabelecido na PICO.
12. Ugolini-Lopes et al., 2017 - Trata-se de um estudo observacional retrospectivo que tem por objetivo validar a proteinúria como um preditor de desfecho renal de longo prazo em uma situação da vida real em um grupo racialmente diverso de pacientes com nefrite grave. Devido ao delineamento, não atende ao critério estabelecido na PICO.
13. Fanouriakis et al., 2024 - Trata-se de uma atualização das recomendações da EULAR para o manejo do lúpus eritematoso sistêmico (LES) com base em novas evidências emergentes. A terapia combinada em fases iniciais com belimumabe é recomendada com base em dados que demonstram aumento da resposta renal, redução do risco de flares renais e preservação da função renal quando comparada à terapia padrão isolada. No entanto, os especialistas referem que não está claro quais pacientes irão se beneficiar de terapias combinadas precoces e que os estudos recentes da vida real relataram taxas de resposta mais altas com terapia padrão, em comparação com as taxas relatadas em ensaios clínicos randomizados. Além disso, os especialistas descrevem que a decisão final para o tratamento da NL ativa deve depender das características individuais do paciente (classe histológica, TFG basal, proteinúria), presença de manifestações extrarrenais, comorbidades, risco de toxicidade, acesso a medicamentos e questões de custo, e preferências do paciente. Esta publicação não foi avaliada no relatório de análise crítica, pois devido ao tipo de publicação não atendeu aos critérios estabelecidos na PICO.

14. Rovin et al., 2024 - Trata-se de uma diretriz de prática clínica desenvolvida pela Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), uma organização internacional sem fins lucrativos que cria diretrizes para a prática clínica de doenças renais. Fornece recomendações atualizadas para o manejo da nefrite lúpica, uma complicação renal grave de lúpus eritematoso sistêmico. As recomendações abordam aspectos como diagnóstico, avaliação, tratamento inicial, terapia de manutenção, manejo de recaídas e acompanhamento a longo prazo. O objetivo é fornecer orientações baseadas em evidências para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com nefrite lúpica. O documento foi desenvolvido por um painel internacional de especialistas em nefrologia, reumatologia e medicina interna.

Para tratamento de NL classe III/IV a diretriz descreve que existem evidências de certeza moderada mostrando que adicionar belimumabe ao MPAA (análogos do ácido micofenólico) ou ciclofosfamida em dose reduzida e glicocorticoides resulta em maiores taxas de resposta renal com incidência semelhante de eventos adversos em comparação com placebo, e evidências de baixa certeza para um efeito do belimumabe na prevenção de recidiva renal e redução de desfechos renais adversos. Relata também que na análise post hoc de subgrupos do estudo BLISS-LN, o benefício da eficácia do belimumabe pareceu restrito aos pacientes que receberam micofenolato de mofetil versus ciclofosfamida, e para pacientes com proteinúria na faixa não nefrótica. Além disso, pacientes que se identificaram como de raça negra (63 de um total de 446 pacientes no estudo) pareciam ter uma taxa de resposta ao tratamento mais baixa em comparação com outros grupos raciais, enquanto a taxa de resposta com belimumabe adicionado foi maior em comparação com placebo. Esta publicação não foi avaliada no relatório de análise crítica, pois devido ao tipo de publicação não atendeu aos critérios estabelecidos na PICO.

15. Reis-Neto et al., 2024 - Trata-se de um consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da nefrite lúpica (NL) que fornece dados baseados em evidências para orientar o diagnóstico e o tratamento da NL. O consenso de especialistas recomenda com moderada certeza de evidência a utilização do belimumabe em combinação com o micofenolato de mofetila como terapia de indução de acordo com características específicas do paciente para melhorar a resposta renal, diminuir o risco de novas crises e ajudar a reduzir a dose glicocorticóide (GC) oral. Importante ressaltar que a força de recomendação foi condicional, ou seja, a recomendação pode ser condicionada aos valores e preferências do paciente, aos recursos disponíveis ou ao ambiente em que a intervenção será implementada (Andrews et al., 2013).

Conforme o consenso a combinação de belimumabe e micofenolato de mofetila deve ser considerado em pacientes com dificuldade em reduzir a dose de GC, alto risco de progressão para dano, manifestações extra renais associadas, alto risco de recaída ou recaídas frequentes e alto risco de progressão para doença renal crônica. Esta publicação não foi avaliada no relatório de análise crítica, pois devido ao tipo de publicação não atendeu aos critérios estabelecidos na PICO.

16. Nunes et al., 2024 - Trata-se de um estudo observacional retrospectivo e narrativo que tem por objetivo descrever as características clínicas e epidemiológicas da NL no Brasil, bem como determinar quais dessas características seriam fatores de risco para um prognóstico renal ruim. Devido ao delineamento, não atende ao critério estabelecido na PICO.
17. Furie et al., 2020 - Trata-se da publicação do ECR BLISS-LN. O estudo BLISS-LN incluiu pacientes com nefrite lúpica ativa (comprovada por biópsia) classe III ou IV, com ou sem achados da classe V, e classe V pura, sendo realizada a comparação entre belimumabe + tratamento padrão e placebo + tratamento padrão. O estudo atendeu ao critério PICO e foi analisado pelos pareceristas no RAC.
18. Gatto et al., 2021 - Trata-se de um estudo observacional com coleta de dados prospectiva e análise retrospectiva de mundo real que avalia uma coorte com 466 pacientes com nefrite lúpica do BeRLiSS (BELimumab in Real Life Setting Study). Avalia a resposta renal e seus preditores em pacientes com nefrite lúpica (NL) recebendo belimumabe na vida real. No estudo os pacientes foram tratados com Belimumab IV mensal 10 mg/kg em relação ao tratamento padrão. Não houve menção de grupo comparador. Devido ao delineamento e ausência de comparador, não atende ao critério estabelecido na PICO.
19. Cooper et al., 2020 - Trata-se de uma revisão sistemática (RS) que identifica pesos de utilidade do estado de saúde para diferentes estágios da doença renal crônica (DRC), terapia de substituição renal (TSR) e complicações. Devido aos desfechos avaliados nesta RS, não atende ao critério estabelecido na PICO.
20. Hanly et al., 2016 - Trata-se de um estudo longitudinal que estuda a mudança bidirecional e os preditores de mudança na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na proteinúria na NL usando uma abordagem de modelagem multiestado. A análise conclui que na NL, a melhora ou deterioração esperada nos resultados renais pode ser estimada por modelagem multi-estado e é precedida por fatores de risco identificáveis. Devido ao delineamento, não atende ao critério estabelecido na PICO.

21. Tian et al., 2023 - Trata-se de uma revisão sistemática que tem objetivo quantificar estimativas globais, regionais da epidemiologia do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Devido aos desfechos analisados na RS, não atende ao critério estabelecido na PICO.
22. Silva et al., 2022 - Trata-se de um painel composto por cinco especialistas que foram convocados para discutir o uso de recursos de saúde no manejo de pacientes com NL. A discussão incluiu diagnóstico, tratamento e monitoramento da doença, incluindo diálise e transplante renal. O objetivo é estimar os custos médicos diretos da nefrite lúpica (NL) no sistema de saúde suplementar brasileiro. Devido ao delineamento, não atende ao critério estabelecido na PICO.
23. Vajgel et al., 2020 - Trata-se de um estudo retrospectivo que analisa as características basais e de acompanhamento relacionadas a piores desfechos renais em uma coorte brasileira de pacientes com nefrite lúpica de raça miscigenada. Devido ao delineamento, não atende ao critério estabelecido na PICO.

#### Conclusão:

Embora as referências adicionais trazidas nas contribuições apresentem argumentos relevantes sobre a necessidade de incorporação do belimumabe no tratamento da nefrite lúpica, a análise dos principais estudos citados não acrescentam novas informações com relação à eficácia e segurança do belimumabe. Alguns são estudos de revisão, editoriais ou observacionais, que não avaliam diretamente a eficácia e segurança do belimumabe em comparação a um grupo controle. As diretrizes clínicas, apesar de terem objetivo de orientar o diagnóstico e tratamento, devem ser avaliadas com cautela, pois as recomendações podem ser influenciadas pela opinião e experiência do grupo elaborador, podendo ocorrer julgamentos subjetivos quanto aos benefícios.

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

No total, 78 das 1263 (6,18%) contribuições à consulta pública mencionam aspectos econômicos referentes à inclusão ou não de belimumabe no rol da ANS. Dentre essas 78 contribuições, 10 (12,82%) foram contrárias e 68 (87,18%) foram favoráveis à incorporação do medicamento ao rol.

A seguir são apresentados os principais argumentos relatados sob a perspectiva econômica e exemplos de contribuições.

A favor da incorporação:

1. *“...Embora o custo inicial do Belimumabe possa ser elevado, os benefícios a longo prazo, incluindo a redução de hospitalizações, procedimentos invasivos e outras complicações associadas ao lúpus ativo, justificam o investimento. Estudos de custo-efetividade sugerem que a incorporação do Belimumabe pode resultar em economia de custos para o sistema de saúde ao reduzir a carga econômica associada ao manejo de complicações graves da nefrite lúpica. ...Proporcionar acesso a esse medicamento é um passo crucial para melhorar os desfechos clínicos, a qualidade de vida dos pacientes e, em última análise, a eficiência do sistema de saúde como um todo.” – Interessado no tema*
  
2. *“Comentário (4 de 10) Análise econômica – modelo de custo-utilidade Como foi demonstrado anteriormente no dossiê de submissão e durante a reunião do dia 22/05/24 na UAT -120, a razão de Custo-utilidade foi de R\$ 139.885 por QALY e, na análise de sensibilidade probabilística, alternativa dominante (benefício clínico maior com economia de recursos financeiros) em 27% das simulações, sendo superior em termos de QALY em 100% das iterações. A modelagem foi considerada, pelos pareceristas responsáveis pela análise crítica, adequada, no entanto, houve alguns pontos de atenção. Abaixo, esclarecemos cada um destes pontos: • População considerada subestimada: de acordo com o dossiê submetido, os dados de eficácia e a população analisada no modelo de custo-utilidade foram provenientes do estudo BLISS LN, que avaliou a população de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com nefrite lúpica ativa (classes III ou IV  $\pm$  V) que estejam em uso de tratamento padrão (hidroxicloroquina, glicocorticoide e imunossupressor), que é a população de interesse na submissão. (19,20) • Dados de utilidade: Devido à escassez de estudos globais específicos para a doença em questão, a principal referência utilizada para os dados de utilidade no modelo foi uma revisão sistemática de estudos com pacientes com doença renal crônica, entre elas, glomerulopatias (a nefrite lúpica é um tipo de glomerulopatia). (21) • Custos utilizados: foram utilizados custos de tratamento com base na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) mais atual à época, preço fábrica (PF) com ICMS 18% (dossiê submetido em 08/11/2023). (22) • Probabilidades de transição após seguimento do estudo BLISS-LN: de acordo com dossiê submetido, foi utilizado o estudo de Hanly e colaboradores, 2016, para derivar a proporção de pacientes sem DRCT (TFGe  $> 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), com DRCT (TFGe  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e mortos em 1, 3, 5 e 10 anos após o final do período experimental. Portanto, também foram utilizados dados de pacientes com nefrite lúpica na*

*extrapolação do horizonte lifetime. (23)” - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*

3. *“Comentário (5 de 10) Análise econômica – modelo de impacto orçamentário (Funil de pacientes) Dando sequência à discussão ocorrida durante a UAT-120, na análise de impacto orçamentário, os pareceristas responsáveis pela análise crítica refizeram o modelo de impacto econômico considerando outros dados epidemiológicos e cálculos de dose. A GSK gostaria de reapresentar o impacto orçamentário utilizando o racional sugerido e o modelo em Excel disponibilizado pela ANS na abertura da consulta pública. A este modelo, foi incluído o detalhamento da DUT no funil de pacientes elegíveis e atualizado o valor do medicamento Benlysta® (belimumabe) com preço da lista CMED vigente (PF 18%). (22) População elegível considerando o racional proposto pelos pareceristas responsáveis pela análise crítica e o detalhamento da DUT O funil epidemiológico produzido pelos pareceristas começou com o total de beneficiários adultos da saúde suplementar brasileira. (24) Sobre esse número, foram aplicados os percentuais descritos abaixo sequencialmente: Cálculo para os pacientes prevalentes: • 0,147% de prevalência (25); • 51,5% de ocorrência de nefrite lúpica em pacientes com lúpus (26); • 76% submetidos ao diagnóstico confirmatório (27); • 82,6% com nefrite lúpica classes III ± V, IV ± V (foi retirada a classe V pura conforme proposta detalhada da DUT) (28); • 10,8% de recidiva/flare renal para selecionar os pacientes prevalentes com doença ativa (29); • 34,8% de falha a um imunossupressor (incluído de acordo com DUT proposta). (18) Dados retirados do Excel disponibilizado pela ANS durante a Consulta pública da UAT -120. Cálculo para os pacientes incidentes: • 0,0087% de incidência de lúpus (30); • 51,5% de ocorrência de nefrite lúpica em pacientes com lúpus (26); • 76% submetidos ao diagnóstico confirmatório (27); • 82,6% com nefrite lúpica classes III ± V, IV ± V (foi retirada a classe V pura conforme proposta detalhada da DUT) (28); • 34,8% de falha a um imunossupressor (incluído de acordo com DUT proposta). (18) Dados retirados do Excel disponibilizado pela ANS durante a Consulta pública da UAT -120. De acordo com este racional de análise dos pareceristas, em 5 anos, o total de 5.611 pacientes poderiam ser beneficiados com a tecnologia proposta. Ano 1 = 1.102; Ano 2 =1.113; Ano 3 = 1.123; Ano 4 =1.132 e Ano 5 = 1.141 Dados retirados do Excel disponibilizado pela ANS durante a Consulta pública da UAT -120.” - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
4. *“Comentário (6 de 10) Análise de impacto orçamentário (Custo, market share e resultados) Para os cálculos de custo de tratamento, foram considerados os Preços Fábrica com ICMS 18% atualizados conforme a tabela CMED vigente das três apresentações propostas de Benlysta®*

(belimumabe) para incorporação. Preço das apresentações conforme Tabela CMED, publicada em 04/06/2024: Belimumabe 120 MG PO LIOF INJ IN CT FA VD INC = R\$ 938,79 (PF 18%); Belimumabe 400 MG PO LIOF INJ IN CT FA VD INC = R\$ 3.279,27 (PF 18%); Belimumabe 200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC X 1 ML CAN APLIC = R\$ 6.558,54 (PF 18%); Preço por mg de R\$ 8,20 para todas as apresentações. Doses por apresentação: IV: 10 mg/kg (a cada 2 semanas) – 14 doses no ano 1 e 13 doses nos demais anos; SC: 400 mg 1 vez por semana por 4 semanas, seguido de 200 mg uma vez por semana – 56 doses no ano 1 e 52 nos demais anos. Dados retirados do Excel disponibilizado pela ANS durante a Consulta pública da UAT -120. As posologias com as apresentações infusionais são dependentes do peso dos pacientes e, para estes cálculos, foi considerado que a população feminina pesava 70,75 kg e representava 90% dos indivíduos e os outros 10% correspondem à população masculina, que pesava 64,10 kg, de acordo com sugestão dos pareceristas. Ainda, o peso das apresentações IV representou 80% e da subcutânea 20% na utilização do medicamento uma vez disponível. Desta forma, o custo anual médio ponderado utilizado no modelo foi de R\$ 73.395,98 por paciente. Reforçamos, novamente, que foi utilizado o cálculo proposto pelos pareceristas conforme descrito abaixo. Belimumabe SC: R\$ 91.819,56 de custo de tratamento no 1º ano; R\$ 82.261,02 no 2º ano em diante, resultando em custo anual ponderado de R\$ 86.586,99 para SC. Belimumabe IV: R\$ 74.334,35 de custo de tratamento no 1º ano; R\$ 69.024,76 no 2º ano em diante, resultando em custo anual ponderado de R\$ 70.098,22 para IV. Seguindo o modelo disponibilizado pelos pareceristas, foram construídos dois cenários de curva de adoção, o primeiro iniciando em 30%, com incrementos anuais de 10%, chegando a 70% em 5 anos e o segundo iniciando em 50%, com incrementos anuais de 12,5%, até atingir 100% no mesmo horizonte temporal de 5 anos. Cenário 1: considerando uma adoção de 30% a 70% Neste cenário, a população tratada com Benlysta® (belimumabe) começa em 331 pacientes e chega em 799 pacientes no quinto ano após disponibilização no sistema de saúde suplementar brasileiro. Belimumabe: Ano 1 = 331; Ano 2 = 445; Ano 3 = 561; Ano 4 = 679 e Ano 5 = 799 Terapia padrão (TP): Ano 1 = 772; Ano 2 = 668; Ano 3 = 561; Ano 4 = 453 e Ano 5 = 342 TP (ciclofosfamida IV na indução seguida de azatioprina ou micofenolato de mofetila) Dados retirados do Excel disponibilizado pela ANS durante a Consulta pública da UAT -120. Cenário 2: considerando uma adoção de 50% a 100% Neste cenário, a população tratada com Benlysta® (belimumabe) começa em 551 pacientes e chega em 1.141 pacientes no quinto ano após disponibilização no sistema de saúde suplementar. Belimumabe: Ano 1 = 551; Ano 2 = 695; Ano 3 = 842; Ano 4 = 991 e Ano 5 = 1.141 TP: Ano 1 = 551; Ano 2 = 417; Ano 3 = 281; Ano 4 = 142 e Ano 5 = 0 Dados retirados do Excel disponibilizado pela ANS durante a Consulta pública da UAT -120.” - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

5. *“Comentário (7 de 10) Resultados do Impacto Orçamentário: No primeiro cenário de curva de adoção mais conservadora, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 215 milhões aproximadamente. No cenário que chega a adoção total no final do horizonte do modelo, o impacto acumulado em 5 anos foi de cerca de R\$ 323 milhões. Resultados do cenário 1: considerando uma adoção de 30% a 70%: Ano 1 = R\$ 25.312.707,18; Ano 2 = R\$ 34.069.172,26; Ano 3 = R\$ 42.967.914,99; Ano 4 = R\$ 51.989.407,69 e Ano 5 = R\$ 61.130.488,29; Resultados do Cenário 2: considerando uma adoção de 50% a 100%: Ano 1 = R\$ 42.187.845,30; Ano 2 = R\$ 53.233.081,65; Ano 3 = R\$ 64.451.872,49; Ano 4 = R\$ 75.817.886,22 e Ano 5 = R\$ 87.329.268,98; Conclusão: Com critérios bem estabelecidos de inclusão, avaliação do benefício clínico, tempo de tratamento e exclusão dos paciente conforme propostos no detalhamento da DUT, o Benlysta® (belimumabe) se mostra um tratamento com potencial de mudar a história natural da doença, retardando ou impedindo a progressão a estágios de doença renal terminal, que demandam recursos substanciais, principalmente, com internações e sessões de hemodiálise, sem perspectiva de melhora clínica.” - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*

Contrárias a incorporação:

1. *“... O modelo de avaliação econômica elaborado pelo proponente foi do tipo custo-utilidade e apresentou limitações importantes. O cálculo da população-alvo utilizou a estimativa da população em declínio da filtração glomerular estimada ao longo do tempo, e não considerou a população classificada por estágio, conforme apresentado no estudo BLISS-LN, o que confere incertezas ao modelo. Também não foram incluídos os custos da terapia padrão e os dados utilizados no modelo para transição da função renal e qualidade de vida são provenientes de estudos com pacientes com doenças renais em geral, e não de pacientes com nefrite lúpica. Foi calculada pelo proponente uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 139 mil / QALY para a incorporação de belimumabe. Dadas as incertezas apresentadas, acredita-se que o resultado está subestimado. A análise de impacto orçamentário também apresentou limitações. O impacto orçamentário estimado pelo proponente foi de 93,871 milhões, em razão da desatualização no tamanho da população-base da saúde suplementar; do parâmetro de prevalência de lúpus subestimado e da utilização da difusão da tecnologia de forma conservadora (10% - 30% em 5 anos). O recálculo pelos pareceristas da ANS, considerando toda população com nefrite lúpica, resultou em impacto orçamentário incremental (IOI) de 748,649 milhões de reais*

- em 5 anos. O cenário de incorporação agressiva, com market share variando de 50% a 100%, resultou em um IOI de R\$1,122 bilhões em 5 anos. Sendo assim, reiteramos a concordância com a recomendação preliminar de não incorporação do belimumabe para o tratamento de pacientes adultos com nefrite lúpica ativa na Saúde Suplementar.” - Entidade representativa de operadoras
2. “Verificado a necessidade de aprofundamento no tempo de tratamento, quais os efeitos adversos a longo prazo, conforme estudo realizado pela UNIDAS, “Na análise do requerente “assumiu-se que os pacientes incorreriam em custos de administração, apenas para a primeira injeção, com fornecimento de treinamento para permitir que as doses subsequentes fossem auto-administradas” ou seja medicamentos de uso domiciliar, como regra geral, não são cobertos, sendo assim o estudo de custos não tem fidedignidade de evidência. Conforme a sequência do referido estudo, atualmente os tratamentos disponíveis, são altamente efetivos, atendendo adequadamente as necessidades dos pacientes, sendo assim já existe um protocolo de atendimento. Os dois ensaios clínicos utilizados nas revisões sistemáticas, embora considerados de boa qualidade metodológica, analisaram amostras populacionais muito diferentes entre si, não há referência a afrodescendentes nesses estudos, apesar da doença ser mais prevalente e mais grave nestes indivíduos e considerando a variabilidade populacional no Brasil não atende a demanda do estudo.” – Operadora
3. “...Conforme o estudo financeiro desenvolvido pela indústria fabricante da medicação: “Não foram incluídos custos como visitas ao pronto-socorro e admissões hospitalares pois a eficácia entre os tratamentos comparados foi considerada semelhante”, ou seja, não há redução de custos efetivos e o objetivo proposto não foi amplamente evidenciado. Sendo assim, finalizamos pontuando que não há evidências de benefícios adicionais a incorporação da medicação em ambos os casos de uso.” - Entidade representativa de operadoras

**Análise:**

Sob a perspectiva econômica, as principais justificativas apresentadas a favor da incorporação do belimumabe no rol da ANS se baseiam no fato de que, apesar dos custos iniciais serem elevados, ocorreria redução das hospitalizações por exacerbações das complicações renais.

Uma relevante contribuição a ser destacada em termos de aspectos econômicos foi feita pela empresa proponente da inclusão de belimumabe (ver acima, itens 3, 4 e 5 das contribuições sobre aspectos econômicos favoráveis à incorporação). Nessa contribuição, o proponente oferece um recálculo do impacto orçamentário baseado em 2 modificações sobre a planilha de impacto orçamentário recalculada pelo parecerista da ANS: (1) modifica o parâmetro “Proporção de casos de NL classe III  $\pm$  V, IV  $\pm$  V ou V pura entre pacientes submetidos à biópsia renal”, proveniente do estudo

Vajgel G et al (2020) de 98,5% (usado pelo próprio proponente na submissão inicial e mantido pelo parecerista), para 82,6% sob a justificativa de excluir da análise pacientes com nefrite lúpica classe V; e (2) inclui um novo parâmetro para restringir a população alvo a 34,8% do tamanho calculado sob a justificativa de limitar o uso de belimumabe a pacientes com “falha a um imunossupressor”.

O novo cálculo do impacto orçamentário oferecido na consulta pública pelo proponente está, na prática, oferecendo uma mudança na submissão pretendida, que inicialmente pleiteava utilização para classes III, IV e V, como opção para o tratamento inicial, associado a imunossupressores, e não para pacientes restritos a classes III e IV, falhados a imunossupressores.

O recálculo do impacto orçamentário elaborado pelo parecerista da ANS está alinhado à população-alvo original da submissão e procurou, na medida do que foi considerado tecnicamente adequado, preservar parâmetros da submissão original do proponente que utilizou inicialmente 98,5% de pacientes com nefrite com indicação de belimumabe. Além disso, o uso de 98,5% de pacientes para a população alvo está alinhado à base de evidências, dado que o estudo BLISS-LN incluiu pacientes com nefrite classe V pura. Quanto a considerar uma restrição ao percentual de casos falhados a imunossupressores; a indicação proposta para incorporação e que possui base de evidências é a utilização de belimumabe em conjunto com terapia imunossupressora e não para pacientes considerados falhados a imunossupressores. A ocorrência de falhas anteriores na indução com ciclofosfamida e micofenolato foi justamente um dos critérios de exclusão do estudo BLISS-LN, de modo que a base de evidências fornecida por esse estudo não permite avaliar o tamanho do efeito de belimumabe nessa população de indivíduos que tiveram falha na indução.

Os demais argumentos das contribuições sobre a não incorporação se referem ao estudo de custo utilidade, que apresentaria limitações importantes e RCEI elevada, e ao estudo de impacto orçamentário, em especial à estimativa da população, que não teria sido classificada por estágio, conforme descrito no estudo BLISS-LN. Também reforçam que não foram incluídos os custos da terapia padrão e os dados da utilização no modelo para transição da fundação renal, impactando na robustez da análise.

Os principais argumentos favoráveis à incorporação do Belimumabe, considerando aspectos econômicos, foram os seguintes:

1. **Redução de Custos a Longo Prazo:** De acordo com alguns participantes da consulta pública, alguns estudos de custo-efetividade indicam que o uso de Belimumabe poderia resultar em economias significativas para o sistema de saúde. Isso ocorreria devido à redução na necessidade de hospitalizações, procedimentos invasivos e outras complicações associadas à nefrite lúpica ativa.

2. **Menor Uso de Terapias Imunossupressoras Mais Caras:** Ao melhorar os resultados clínicos e reduzir a atividade da doença com o Belimumabe, haveria uma diminuição na dependência de terapias imunossupressoras mais agressivas, que são frequentemente mais caras e têm maior potencial de efeitos adversos.
3. **Impacto Social e Econômico Positivo:** A incorporação do Belimumabe alinha-se com diretrizes internacionais reconhecidas, o que não apenas melhora os desfechos clínicos, mas também posiciona o tratamento brasileiro de acordo com padrões internacionais, potencialmente atraindo investimentos e melhorando a eficiência geral do sistema de saúde.
4. **Redução de Custos com diálise e transplante renal:** O belimumabe pode reduzir os custos com tratamentos de nefrite lúpica como diálise e transplante renal, que são muito onerosos para o sistema de saúde e para os pacientes.
5. **Economia com Internações Hospitalares:** A melhoria na qualidade de vida proporcionada pelo belimumabe pode reduzir as internações hospitalares devido a complicações da nefrite lúpica não controlada, resultando em economia significativa para os sistemas de saúde.
6. **Impacto Financeiro nas Famílias e Planos de Saúde:** O tratamento atual para nefrite lúpica pode custar cerca de R\$ 300.000,00, representando um ônus financeiro considerável para famílias e planos de saúde. A incorporação de belimumabe poderia aliviar esse impacto financeiro ao longo do tempo, oferecendo uma opção terapêutica eficaz.
7. **Redução dos Cursos Relacionados ao Uso de Corticoides e Seus Efeitos Adversos:** O uso prolongado de corticoides, anteriormente a única opção terapêutica, não só tem custos diretos elevados como também está associado a uma série de efeitos colaterais que aumentam os custos de saúde a longo prazo. Belimumabe pode permitir uma redução no uso desses medicamentos, mitigando seus efeitos adversos.
8. **Redução de Custos Hospitalares:** O belimumabe poderia reduzir os custos associados à nefrite lúpica ao diminuir a necessidade de internações hospitalares frequentes, tratamentos de emergência como hemodiálise e transplante renal, e o manejo de complicações como intercorrências infecciosas.
9. **Redução da Judicialização:** A incorporação do belimumabe pode ajudar a evitar custos adicionais relacionados à judicialização de tratamentos de alto custo, oferecendo uma opção terapêutica reconhecida internacionalmente e respaldada por evidências científicas robustas.
10. **Custo-utilidade favorável:** A análise de custo-utilidade demonstrou que o belimumabe seria uma alternativa economicamente viável, com um custo por QALY (Quality-Adjusted Life Year)

dentro de limites aceitáveis, especialmente quando comparado aos custos de tratamento convencional e às consequências econômicas das complicações da nefrite lúpica não controlada.

11. **Impacto no mercado de trabalho:** A nefrite lúpica afeta predominantemente mulheres jovens em idade produtiva. O tratamento eficaz com belimumabe pode permitir que esses pacientes mantenham uma função renal adequada, evitando incapacidades relacionadas à saúde e permitindo uma maior participação no mercado de trabalho, o que contribui positivamente para a economia geral.

Os principais argumentos contrários à incorporação de belimumabe, considerando aspectos econômicos, podem ser sumarizados conforme a seguir:

1. **Limitada Confiabilidade do Estudo de Custo-Utilidade:** A análise de custo-utilidade foi considerada não fidedigna por alguns participantes da consulta pública em razão de incertezas pressupostos e parâmetros utilizados.
2. **Efetividade dos Tratamentos Atuais:** Tratamentos já disponíveis seriam considerados altamente efetivos e atenderiam adequadamente às necessidades dos pacientes.
3. **Benefícios Adicionais Não Evidenciados:** De acordo com alguns participantes da consulta pública, não teriam sido observadas reduções efetivas de custos nem benefícios adicionais claros, pois custos como visitas ao pronto-socorro e admissões hospitalares não foram incluídos na análise.
4. **Custo-Efetividade Desfavorável:** A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) poderia ser considerada demasiadamente elevada e extrapolaria os limites de custo-efetividade por QALY utilizados na maioria dos países, sendo 3,5 vezes o PIB per capita.
5. **Impacto Orçamentário Elevado:** O impacto orçamentário médio anual estimado foi considerado muito alto por alguns participantes da consulta pública, variando de R\$ 149,7 milhões a R\$ 224 milhões. O recálculo do impacto orçamentário incremental resultou em valores substancialmente mais altos, variando de R\$ 748,649 milhões a R\$ 1,122 bilhões em 5 anos.
6. **Limitações da Análise de Impacto Orçamentário:** De acordo com alguns participantes da consulta pública, o modelo de impacto orçamentário submetido pelo demandante teria apresentado diversas limitações, incluindo subestimativa de população e subestimativa de custos.

### 4.3. Perspectiva do paciente

#### A favor da incorporação:

1. *“Concordo com a incorporação, pois nós portadores do Lúpus eritematoso sistêmico sofremos com as inúmeras condições que a patologia nos ocasiona. Mas, essencialmente a nefrite lúpica que sem o seu devido tratamento pode ocasionar danos irreversíveis como a perda de um órgão e tornar mais difícil ainda a vida daqueles que já sofrem com diversas desordens do organismo provenientes do lúpus. A incorporação de um tratamento regulamentado para nefrite por meio dos planos de saúde, dará melhores condições de tratamento e de prognóstico aos portadores do LES e da nefrite lúpica, que por muitas vezes tem o agravamento de ambas as patologias pela dificuldade de manutenção do tratamento do ponto de vista financeiro essencialmente, já que o custo para tratamentos e acompanhamentos são caros devido a necessidade de equipe multidisciplinar que o lúpus exige. A incorporação de um tratamento efetivo para a nefrite lúpica pelos planos vai muito além de proporcionar segurança e condição de tratamento ao paciente lúpico, ele proporcionará uma melhor qualidade de vida e a condição de que se tenha uma vida digna mais próxima do “comum” mesmo diante as suas dificuldades.” - Paciente*
2. *“Sou paciente de nefrite lúpica e estou com atividade da doença,estou com tratamento padrão mas não obtive uma boa resposta. Então minha médica optou pela medicação de Belimumabe, só que não temos essa medicação pelo SUS, pra conseguir esse medicamento pela justiça é muita burocracia e quando sai o resultado demora muito, até anos pra receber. A gente que é paciente de nefrite não pode esperar tanto tempo pra um tratamento adequado pra nossa doença. Quantos pacientes estão sofrendo e até mesmo já perderam seus rins por causa de tanta demora, só queremos ter um bom resultado e eficaz no tratamento pra nefrite. E pra isso dependemos dessa medicação o Belimumabe.” – Paciente*
3. *“O tratamento é de alto custo e os pacientes com lúpus já tem muitas despesas com outras medicações de uso contínuo, compra de filtro solar, roupas com proteção UV, tratamentos e consultas de outras especialidades médicas (devido o LES ser uma doença sistêmica - que pode afetar vários órgãos). A nefrite é um dos sintomas mais comuns no lúpus eritematoso sistêmico. É grave e pode levar à falência dos rins e até evoluir a óbito. Portanto, faz-se*

*necessário que o Estado invista mais em políticas públicas e leis que garantam o acesso ao tratamento em tempo hábil para os pacientes com lúpus.” - Paciente*

4. *“Sou paciente do Belimumabe, já há 6 anos e depois que iniciei o tratamento, minha saúde melhorou imensamente, tenho Lúpus e a parte que sempre me afetava mais era a parte renal se tornando uma paciente com nefrite Lúpica” - Paciente*

5. *“Tenho 45 anos e descobri o lúpus eritematoso sistêmico aos 18 anos, já tenho uma longa caminhada com essa enfermidade, cheia de altos e baixos, gostaria muito que ampliassem os tratamentos para a doença, estudos e medicamentos (...) – Paciente*

6. *“Medicamentos para pessoas lupica. Manterá uma qualidade de vida melhor, e não ser preciso entrar com ação jurídica, dá estresse, aborrecimento, coisas que pode afetar o quadro do lúpico.” - Paciente*

Contra a incorporação:

1. *“Usei por 5 meses, e obtive sangramento no intestino. Após a suspensão, o intestino retornou ao normal” - Paciente*

**Análise:**

As principais contribuições destacadas neste tópico referiram-se a relatos pessoais sobre o enfrentamento da doença, depoimentos favoráveis à incorporação do belimumabe como mais uma alternativa terapêutica para a nefrite lúpica. De modo geral, os argumentos são apresentados sob a perspectiva do paciente ou do acompanhamento de um familiar que enfrenta a doença.

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

## 5. OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Adicionalmente foi recebida contribuição grupo de médicos assistentes do Ambulatório de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) da Disciplina de Reumatologia e do Centro de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo (CEDMAC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

“São Paulo, 25 de junho de 2024

Prezados membros da Agência Nacional de Saúde (ANS),

O grupo de médicos assistentes do Ambulatório de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) da Disciplina de Reumatologia e do Centro de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo (CEDMAC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) reitera a relevância da proposta de incorporação do **Belimumabe para tratamento de pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão**. Os motivos desta demanda seguem abaixo justificados:

A nefrite lúpica acomete 40 a 50% dos pacientes com LES e é a principal causa de morbidade nos pacientes. Apesar do tratamento padrão (glicocorticoide, ciclofosfamida e micofenolato mofetil), cerca de 20 a 30% dos pacientes com nefrite lúpica evoluem para doença renal terminal em 10 anos. Neste sentido, precisamos de estratégias para aumentar a resposta inicial da nefrite lúpica bem como prevenir recidivas de nefrite.

Neste sentido, tem sido proposto o uso de associações de medicamentos com diferentes mecanismos de ação (terapias multi alvo) com o objetivo de aumentar a eficácia do tratamento da nefrite lúpica. A associação de belimumabe ao tratamento padrão (micofenolato mofetil ou ciclofosfamida) aumenta em 10% a resposta renal, e está associada a menor chance de recidiva e menor acúmulo de dano. No estudo BLISS-LN, o belimumabe aumentou de 32 para 43% a chance de resposta de eficácia renal e de 20 para 30% a chance de resposta renal completa. O belimumabe também ajuda na retirada do glicocorticoide, que é uma das principais causas de dano nos pacientes com LES.

Nós somos favoráveis à incorporação do belimumabe para tratamento de nefrite lúpica ativa proliferativa (classes III ou IV, associadas ou não à classe V), associado ao tratamento padrão (micofenolato mofetil ou ciclofosfamida), por ter sido a população com maior benefício no estudo BLISS-LN. Sugerimos que o belimumabe seja aprovado para pacientes com falha a um esquema de

indução (micofenolato mofetil ou ciclofosfamida), conforme sugerido no II Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o Tratamento da Nefrite Lúpica.

Certos do vosso atendimento .....

#### **Referências:**

1. Reis-Neto ET, Seguro L, et al. Advances in Rheumatology. 2024; 64: 48. <https://doi.org/10.1186/s42358-024-00386-8>
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Annals of the Rheumatic Diseases 2024;83:15-29.
3. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. N Engl J Med. 2020 Sep 17;383(12):1117-1128.
4. Gatto, M. et al. Durable renal response and safety with add-on belimumab in patients with lupus nephritis in real-life setting (BeRLISS-LN). Results from a large, nationwide, multicentric cohort. J Autoimmun, 124:102729, 2021.

#### **Análise:**

Os autores da contribuição são favoráveis à incorporação do belimumabe no tratamento de NL ativa proliferativa (classes III ou IV, com ou sem classe V associada), em combinação com o tratamento padrão (micofenolato mofetil ou ciclofosfamida), por ter sido a população com maior benefício no estudo BLISS-LN. Sugerem que o belimumabe seja aprovado para pacientes com falha a um esquema de indução, conforme recomendado no II Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o Tratamento da Nefrite Lúpica. Estes apresentam referências já mencionadas nas contribuições anteriores e serão analisadas a posteriori.

A análise dos estudos apresentados aponta que a melhor evidência disponível sobre a eficácia e segurança do belimumabe no tratamento da nefrite lúpica ativa é proveniente de um único ensaio clínico randomizado BLISS-LN e de análises post-hoc desse mesmo estudo. Esses estudos demonstraram que a adição de belimumabe ao tratamento padrão resultou em benefícios, como maior chance de resposta renal de eficácia primária e resposta renal completa, além de menor risco de eventos renais ou morte, especialmente em subgrupos de pacientes com classes histológicas III ou IV, proteinúria basal mais baixa, e em uso de micofenolato ou ciclofosfamida/azatioprina. Os estudos post-hoc não demonstram superioridade estatística da adição do belimumabe à terapia padrão na população de pacientes que apresentam classe histológica III+V ou IV+V ou apenas V. O

estudo BLISS-LN apesar de apresentar dados de superioridade, o faz avaliando a população geral de pacientes sem estratificar em classes histológicas.

Por outro lado, os demais estudos apresentados (consensos e estudos observacionais) não atendem aos critérios PICO estabelecidos, não permitindo uma avaliação direta da eficácia e segurança do belimumabe em comparação a um grupo controle. Portanto, os resultados do ECR BLISS-LN e suas análises post-hoc devem ser considerados como a melhor evidência disponível para embasar a tomada de decisão sobre a incorporação do belimumabe no tratamento da nefrite lúpica ativa.

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

#### REFERÊNCIAS:

1. MCELHONE, Kathleen et al. Flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, v. 60, n. 7, p. 3262-3267, 2021.
2. Cojocar, M., Cojocar, I. M., Silosi, I., & Vrabie, C. D. (2011). Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Maedica*, 6(4), 330-336.
3. Zucchi, D., Elefante, E., Schilirò, D., Signorini, V., Trentin, F., Bortoluzzi, A., & Tani, C. (2022). One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 40, 4-14.
4. Fanouriakos A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Atualização sobre o diagnóstico e o manejo do lúpus eritematoso sistêmico. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):14-25.
5. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, Aringer M, Bootsma H, Boumpas D, Bruce IN, Cervera R, Clarke A, Costedoat-Chalumeau N, Czirják L, Derksen R, Dörner T, Gordon C, Graninger W, Houssiau F, Inanc M, Jacobsen S, Jayne D, Jedryka-Goral A, Levitsky A, Levy R, Mariette X, Morand E, Navarra S, Neumann I,

- Rahman A, Rovenský J, Smolen J, Vasconcelos C, Voskuyl A, Voss A, Zakharova H, Zoma A, Schneider M. Tratamento-alvo no lúpus eritematoso sistêmico: recomendações de uma força-tarefa internacional. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-967. doi:10.1136/annrheumdis-2013-205139
6. Anders, H. et al. publicaram um artigo intitulado "Lupus Nephritis" na revista *Nature Reviews Disease Primers* em 2020
  7. Almaani, Salem, Alexa Meara, and Brad H. Rovin. "Update on lupus nephritis." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 12.5 (2017): 825-835.
  8. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 5;59(Suppl5):v39-v51. doi: 10.1093/rheumatology/keaa381. PMID: 33280015; PMCID: PMC7751166.
  9. Caster, Dawn J., and David W. Powell. "Utilization of biomarkers in lupus nephritis." *Advances in chronic kidney disease* 26.5 (2019): 351-359.
  10. Saxena et al. Lupus nephritis: current update. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:240
  11. Fanouriakis, Antonis, et al. "2019 update of the joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis." *Annals of the rheumatic diseases* 79.6 (2020): 713-723.
  12. Ugolini-Lopes, Michelle R., et al. "Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis?." *Lupus science & medicine* 4.1 (2017): e000213.
  13. Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Andersen, J., Aringer, M., Arnaud, L., Bae, S. C., ... & Boumpas, D. T. (2024). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 83(1), 15-29.
  14. Rovin, Brad H., et al. "KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS." *Kidney International* 105.1 (2024): S1-S69.
  15. Reis-Neto, Edgard Torres dos, et al. "II Brazilian Society of Rheumatology consensus for lupus nephritis diagnosis and treatment." *Advances in Rheumatology* 64.1 (2024): 48.
  16. Nunes, Mariana Sousa Teixeira, et al. "Epidemiological, immunological, and treatment response profile of patients with lupus nephritis in Brazil." *Lupus* 33.6 (2024): 650-658.
  17. Furie, Richard, et al. "Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis." *New England Journal of Medicine* 383.12 (2020): 1117-1128.
  18. Gatto, Mariele, et al. "Durable renal response and safety with add-on belimumab in patients with lupus nephritis in real-life setting (BeRLiSS-LN). Results from a large, nationwide, multicentric cohort." *Journal of Autoimmunity* 124 (2021): 102729.
  19. Cooper, Jacie T., et al. "Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review." *Health and Quality of Life Outcomes* 18.1 (2020): 310.
  20. Hanly, John G., et al. "A longitudinal analysis of outcomes of lupus nephritis in an international inception cohort using a multistate model approach." *Arthritis & rheumatology* 68.8 (2016): 1932-1944.
  21. Tian, Jingru, et al. "Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study." *Annals of the rheumatic diseases* 82.3 (2023): 351-356.
  22. Silva, Danielle O., et al. "Direct costs associated with lupus nephritis management in the Private Healthcare System in Brazil: an expert panel perspective." *JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* 14.3 (2022).
  23. Vajgel, G., et al. "Initial renal histology and early response predict outcomes of Brazilian lupus nephritis patients." *Lupus* 29.1 (2020): 83-91.

24. Yu, X., Chen, N., Xue, J., et al. Efficacy and Safety of Belimumab in East Asian Patients With Lupus Nephritis: A Subgroup Analysis of the BLISS-LN Study. *American Journal of Kidney Diseases*, Volume 81, Issue 3, March 2023.
25. Rovin BH, Furie R, Teng YK, Contreras G, Malvar A, Yu X, Ji B, Green Y, Gonzalez-Rivera T, Bass D, Gilbride J, Tang CH, Roth DA. Kidney function preservation in LN with belimumab clinical trial. *Kidney International*. 2022;101:403-413.
26. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, Nasser M, Meerpohl J, Post PN, Kunz R, Brozek J, Vist G, Rind D, Akl EA, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23312392.

## Relatório Final da COSAÚDE – Belimumabe para tratamento de Nefrite lúpica ativa em terapia padrão (UAT 120)

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

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

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

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

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

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

- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) e é favorável à incorporação da tecnologia UAT 120 com a DUT proposta;
- O Conselho Federal de Odontologia (CFO) favorável à incorporação da tecnologia;
- O Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) é favorável à incorporação seguindo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) com a DUT proposta;
- A Confederação Nacional do Comércio de Bens, Serviços e Turismo (CNC) é favorável seguindo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR);
- O Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) é amplamente favorável a incorporação seguindo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) e o grupo do HSE com a DUT proposta, por sua relevância e melhoria da qualidade de vida dos pacientes elegíveis;
- A Associação Brasileira de Asmáticos (ABRA) endossa a posição da Sociedade Brasileira de Reumatologia e é favorável à incorporação da tecnologia UAT 120;
- O Conselho Nacional de Saúde (CNS) endossa o parecer favorável da Associação Médica Brasileira (AMB), para incorporação de Belimumabe para Nefrite Lúpica, com base em uma DUT robusta que venha determinar os parâmetros de

prescrição médica e direcionamento de população alvo a ser atendida E OS CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO CONTÍNUA, BEM COMO OS CRITÉRIOS PARA DETERMINAÇÃO DE FALHA TERAPÊUTICA. Ressaltamos a importância da incorporação de Belimumabe para ampliação sobretudo da equidade dos usuários frente a incorporação de imunobiológicos para outras doenças reumáticas, como é o caso da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil e espondilite anquilosante;

- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa também a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN);
- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) se mantém discordante quanto à incorporação do Belimumabe no tratamento de adultos com nefrite lúpica ativa em terapia padrão. Porém, caso a ANS decida pela incorporação, gostaríamos de ainda ter oportunidade para apreciar as propostas de DUT inseridas na consulta pública e apresentadas na reunião de hoje e propor uma DUT no formato estruturado por grupos à semelhança de outras DUTs já elaboradas pela ANS. Também gostaríamos de propor que a DUT seja estruturada no formato de grupos (I, II e III) à semelhança de outras DUTs já elaboradas pela ANS.
- A Associação Brasileira de Talassemia (ABRATA) tendo em vista ser o lúpus uma doença negligenciada em nosso sistema de saúde, o impacto social da oportunidade terapêutica que acarretará em economia para o nosso sistema de saúde, considerando evitar terapias substitutivas; diante da necessidade de cuidado integral aos pacientes de lúpus, bem como o resultado significativo da Consulta Pública e das contribuições apresentadas para a DUT; endossando ainda a posição da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) e da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), somos favoráveis à incorporação da tecnologia;
- A Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE) respeitando o processo administrativo de atualização do ROL e a RN 555, mantemos nosso posicionamento desfavorável a incorporação da tecnologia nas condições submetidas pelo laboratório proponente, seguindo posicionamento da União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS);
- A Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) acompanha posicionamento da Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE) e da União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS);
- A Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) segue com o posicionamento da União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS);
- A Unimed do Brasil mantém recomendação desfavorável à incorporação de belimumabe no rol da ANS e acompanha a recomendação da União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS);
- A Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde) acompanha o parecer da União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) e

Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE) sendo desfavorável a incorporação neste momento. Caso haja definição por parte da ANS para incorporação, que haja mais uma reunião, ainda que de forma extraordinária, para uma adequada discussão da DUT, propiciando que os membros da COSAUDE possam efetivamente auxiliar a ANS na tomada de decisão.

**ANEXOS:**

**Apresentações**

**Lista de presença**

**UAT 120**

**BELIMUMABE PARA O TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA**

**PARTICIPAÇÃO SOCIAL**

**AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 44/2024 E CONSULTA PÚBLICA Nº 132/2024**

**31ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**16/07/2024**

- **Protocolo:** 2023.2.000169
- **Proponente:** GlaxoSmithKline
- **Nº UAT:** 120
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Belimumabe
- **Indicação de uso:** Tratamento de pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão.

- **Recomendação Preliminar:** Desfavorável, conforme Nota Técnica de Recomendação Preliminar – NTRP nº 27/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO, processo SEI 33910.015195/2024-64.
- **Motivação:**

Conforme o RAC, a melhor evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do belimumabe para tratamento da nefrite lúpica é baseada no ECR BLISS-LN e em dois estudos observacionais post-hoc decorrentes deste mesmo estudo. Evidências de moderada a alta certeza sugerem que o belimumabe adicionado ao tratamento padrão pode trazer benefícios para desfechos como eficácia primária de resposta renal, resposta renal completa, tempo até evento renal e tempo até o primeiro flare grave, com perfil de eventos adversos semelhantes ao tratamento padrão.

No entanto, considerando os critérios de inclusão e exclusão do ECR BLISS-LN, bem como os resultados das análises de subgrupos, ainda é necessária melhor caracterização da população de pacientes com nefrite lúpica ativa que, de fato, poderá ser beneficiada pela adição do belimumabe ao tratamento padrão, bem como melhor definição dos critérios para início e suspensão do tratamento com belimumabe. Nesse sentido, espera-se que por meio da participação social ampliada possam ser coletados subsídios que venham a auxiliar na construção de uma eventual diretriz de utilização para o medicamento, caso a recomendação preliminar desfavorável venha a ser revertida.

A avaliação econômica apontou para uma razão de custo-efetividade incremental (RCUI) de R\$ 139 mil por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). Já o impacto orçamentário médio anual estimado, para uma população média de 3.845 pacientes, variou de R\$ 149,7 milhões a R\$ 224 milhões, conforme os cenários de difusão da tecnologia.

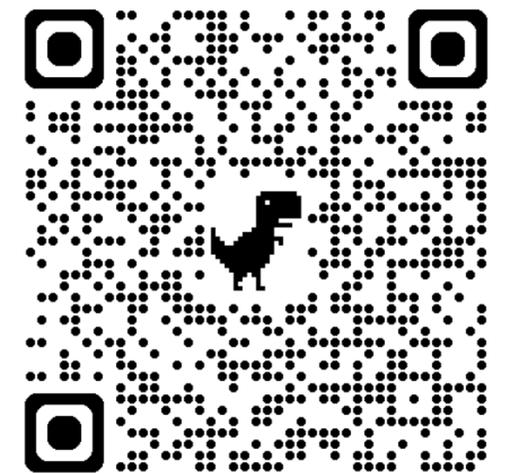
**Consulta Pública nº 132/2024:** Recebimento de contribuições da sociedade entre **06/06/2024 a 25/06/2024**. O dossiê do proponente, o estudo técnico elaborado pela ANS (Relatório de Análise Crítica - RAC), o relatório preliminar da COSAÚDE e a NTRP estão disponíveis para consulta na página da CP.

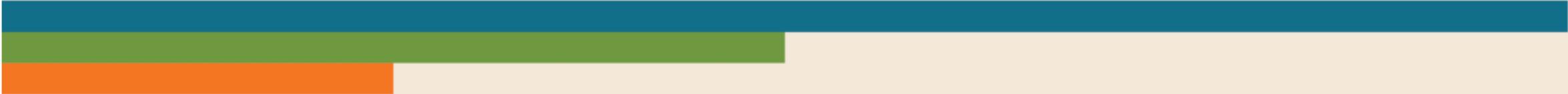
Link: [https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consulta-publica-132?\\_authenticator=38000c130cd1a2f8e5b23638c56e0d0905f28636](https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consulta-publica-132?_authenticator=38000c130cd1a2f8e5b23638c56e0d0905f28636)



**Audiência Pública nº 44/2024:** Realizada em 12/06/2024.

Link: [https://www.youtube.com/watch?v=L-HvEefoRBE&ab\\_channel=Ag%C3%AanciaNacionaldeSa%C3%BAdeSuplementar%28ANS%29](https://www.youtube.com/watch?v=L-HvEefoRBE&ab_channel=Ag%C3%AanciaNacionaldeSa%C3%BAdeSuplementar%28ANS%29)





# AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 44/2024

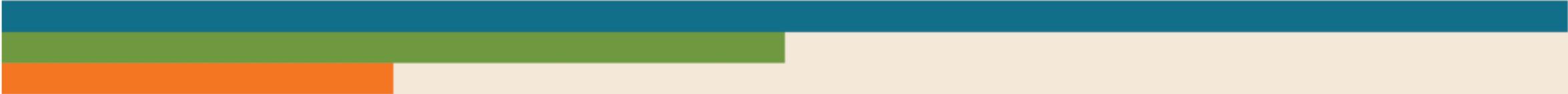


## RESUMO DOS PRINCIPAIS TEMAS ABORDADOS NA AUDIÊNCIA PÚBLICA

- Cerca de 30% dos pacientes não atingem remissão em 6 meses, com muitos (20 a 30%) evoluindo para terapia renal substitutiva, um fator de alta morbimortalidade e com forte impacto na qualidade de vida. O uso do belimumabe possibilita redução de dose de corticoides, uma medicação associada a alta morbidade.
- Trata-se de uma droga nefroprotetora, que aumenta a chance de alcançar resposta renal completa, leva a redução de risco de flare renal e de evento renal, bem como redução do risco de progressão para doença renal crônica. 34,8% dos pacientes não tem remissão com evolução para TRS e transplante renal. A empresa detentora do registro da tecnologia, então, realizou a apresentação de uma proposta de DUT para melhor caracterização dos pacientes elegíveis.
- Há risco de recidiva e risco de evolução para doença renal crônica de 20 a 30%, a despeito dos tratamentos disponíveis atualmente. A doença tem impacto socioeconômico alto e importante impacto na qualidade de vida. Há necessidades não atendida em pacientes com lúpus. Melhor caracterização dos pacientes é necessária. O recente consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) para nefrite lúpica aponta para uso do belimumabe para pacientes com falha aos imunossupressores, especialmente para pacientes com risco de recidiva recorrente, múltiplos flares recorrentes, alto risco de doença renal crônica, uso crônico de corticoide com danos relacionados a esse uso, nefrite classes III ou IV e com proteinúria abaixo de 3 g.

## RESUMO DOS PRINCIPAIS TEMAS ABORDADOS NA AUDIÊNCIA PÚBLICA

- Os danos da doença são graves, há relatos de pacientes com resultados muito positivos com o uso de belimumabe, o medicamento pode mudar o curso da doença. Deve ser dada oportunidade de acesso a uma terapia inovadora, pois a doença tem forte impacto na qualidade de vida e na vida familiar. Os custos indiretos são altos, a incorporação pode gerar economia para o sistema de saúde.
- Nefrite é a principal causa de morbimortalidade no lúpus, os pacientes se tornam dependentes de corticoide, com infecções, mortalidade precoce. Cabe melhor caracterização da população elegível, com uso do belimumabe após falha do tratamento padrão.
- Apresentada discordância quanto à avaliação econômica realizada no RAC, a população alvo não foi subestimada, está de acordo com o estudo clínico. Ademais, os dados de utilidade utilizados são adequados e foram utilizados dados epidemiológicos da população brasileira. O medicamento tem dados clínicos comprovados e pode gerar economia de recursos.



# CONSULTA PÚBLICA N° 132/2024



☐ Quantidade de contribuições por tipo de opinião, antes da análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	1237	97,94%
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	10	0,79%
Discordo da incorporação	16	1,27%
<b>Total</b>	<b>1263</b>	<b>100,00%</b>

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

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	1246	98,65%
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	5	0,4%
Discordo da incorporação	12	0,95%
<b>Total</b>	<b>1263</b>	<b>100%</b>

## ☐ Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	334	26,44%
Paciente	266	21,06%
Interessado no tema	236	18,69%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	205	16,23%
Conselho Profissional	72	5,70%
Outro	49	3,88%
Grupos/associação/organização de pacientes	21	1,66%
Sociedade médica	16	1,27%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	14	1,11%
Consultoria	12	0,95%
Instituição acadêmica	9	0,71%
Operadora	9	0,71%
Instituição de saúde	6	0,48%
Prestador	5	0,40%
Empresa/Indústria	4	0,32%
Entidade representativa de operadoras	4	0,32%
Órgão de defesa do consumidor	1	0,08%
<b>Total</b>	<b>1263</b>	<b>100,00%</b>

## Argumentos que concordam com a incorporação da tecnologia:

- Os dados das diretrizes internacionais (EULAR/KDIGO) recomendam o uso de belimumabe na população portadora de nefrite lúpica;
- O perfil de segurança do belimumabe é bem estabelecido;
- Menor toxicidade em comparação com alguns tratamentos imunossupressores tradicionais;
- A incorporação do belimumabe proporciona uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes;
- Estudos de custo-efetividade sugerem que a incorporação do belimumabe pode resultar em economia de custos para o sistema de saúde ao reduzir a carga econômica associada ao manejo de complicações graves da nefrite lúpica.

## Argumentos que discordam da incorporação da tecnologia:

- Os tratamentos disponíveis são altamente efetivos, atendendo adequadamente às necessidades dos pacientes;
- A submissão do proponente está muito abrangente;
- O estudo principal, BLISS–LN, incluiu somente pacientes com determinadas classes de nefrite lúpica ativa;
- Não existem estudos controlados de mais de dois anos de duração;
- A razão de custo-efetividade incremental extrapola os limites de custo-efetividade utilizados na maioria dos países;
- Alto impacto orçamentário.

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

### ▪ Concordam com a incorporação da tecnologia

*“O Lúpus eritematoso sistêmico é uma doença crônica, com **grande potencial de morbimortalidade**, tanto pela própria atividade da doença quanto à eventos adversos do uso crônico da corticoterapia seu tratamento. Os pacientes necessitam da **ampliação do arsenal terapêutico**, com o objetivo de controle adequado da patologia sem a necessidade do uso prolongado de corticoterapia sistêmica. O **belimumabe além de eficaz se mostra muito seguro** nos pacientes lúpicos em uso de terapia padrão. Vale lembrar que na maioria dos casos trata-se de **pacientes jovens, que cursam com graves complicações da doença.**” - Conselho Profissional*

*“Os dados das **diretrizes internacionais (EULAR/KDIGO)** recomendam o uso de **Belimumabe** na população portadora de LES, com manifestação em Nefrite Lúpica...” - Empresa/Indústria*

*“Tratamento **proposto pelas associações médicas mundiais...**”- Profissional de saúde*

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

### ▪ Concordam com a incorporação da tecnologia

*(...) A nefrite lúpica é uma **complicação grave** do lúpus eritematoso sistêmico, **frequentemente associada a morbidade significativa e risco de progressão para insuficiência renal crônica**. Nossas razões para apoiar essa incorporação incluem: 1. **\*\*Gravidade da Nefrite Lúpica\*\***: A nefrite lúpica pode levar à perda progressiva da função renal, com consequências devastadoras para a qualidade de vida dos pacientes. **A disponibilidade de novas alternativas terapêuticas é crucial para melhorar os desfechos clínicos, já que apesar das opções terapêuticas existentes, muitos pacientes com nefrite lúpica não alcançam remissão completa ou apresentam recidivas frequentes. O belimumabe, como um inibidor do B-lymphocyte stimulator (BLyS), oferece uma abordagem distinta das demais para esta patologia.** 2. **\*\*Minimização de Toxicidades\*\***: **O belimumabe pode representar uma alternativa com perfil de segurança mais favorável em comparação com algumas terapias imunossupressoras tradicionais.** A possibilidade de minimizar toxicidades é especialmente relevante para pacientes jovens, mulheres em idade fértil, com comorbidades ou que enfrentam riscos adicionais. – Sociedade Médica*

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

### ▪ Concordam com a incorporação da tecnologia

*“(...) Mesmo com a terapia padrão atualmente preconizada, um estudo brasileiro recente demonstrou que 34,8% dos pacientes não atingem a resposta renal esperada em 6 meses. Dessa forma, faz-se necessário a inclusão de nova alternativa terapêutica ao tratamento padrão para esse grupo de pacientes (...)”* - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

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

### ▪ Concordam com a incorporação da tecnologia

*“O grupo de médicos assistentes do Ambulatório de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) da Disciplina de Reumatologia e do Centro de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo (CEDMAC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) reitera a relevância da proposta de incorporação do Belimumabe para tratamento de pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão. (...) **A associação de belimumabe ao tratamento padrão (micofenolato mofetil ou ciclofosfamida) aumenta em 10% a resposta renal, e está associada a menor chance de recidiva e menor acúmulo de dano. No estudo BLISS-LN, o belimumabe aumentou de 32 para 43% a chance de resposta de eficácia renal e de 20 para 30% a chance de resposta renal completa. O belimumabe também ajuda na retirada do glicocorticoide, que é uma das principais causas de dano nos pacientes com LES. Nós somos favoráveis à incorporação do belimumabe para tratamento de nefrite lúpica ativa proliferativa (classes III ou IV, associadas ou não à classe V), associado ao tratamento padrão (micofenolato mofetil ou ciclofosfamida), por ter sido a população com maior benefício no estudo BLISS-LN. Sugerimos que o belimumabe seja aprovado para pacientes com falha a um esquema de indução (micofenolato mofetil ou ciclofosfamida), conforme sugerido no II Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o Tratamento da Nefrite Lúpica.**”*

## □ Contribuições na perspectiva do paciente:

- *“Concordo com a incorporação pois nós portadores do Lúpus eritematoso sistêmico sofremos com as inúmeras condições que a patologia nos ocasiona. Mas, essencialmente a nefrite lúpica que sem o seu devido tratamento pode ocasionar danos irreversíveis como a perda de um órgão e tornar mais difícil ainda a vida daqueles que já sofrem com diversas desordens do organismo provenientes do lúpus. A incorporação de um tratamento regulamentado para nefrite por meio dos planos de saúde, dará melhores condições de tratamento e de prognóstico aos portadores do LES e da nefrite lúpica, que por muitas vezes tem o agravamento de ambas as patologias pela dificuldade de manutenção do tratamento do ponto de vista financeiro essencialmente, já que o custo para tratamentos e acompanhamentos são caros devido a necessidade de equipe multidisciplinar que o lúpus exige. A incorporação de um tratamento efetivo para a nefrite lúpica pelos planos vai muito além de proporcionar segurança e condição de tratamento ao paciente lúpico, ele proporcionará uma melhor qualidade de vida e a condição de que se tenha uma vida digna mais próxima do “comum” mesmo diante as suas dificuldades.” – Paciente*

## □ Contribuições na perspectiva do paciente:

- *“Sou paciente de nefrite lúpica e estou com atividade da doença, estou com tratamento padrão mas não obtive uma boa resposta . Então minha médica optou pela medicação de Belimumabe, só que não temos essa medicação pelo SUS, pra conseguir esse medicamento pela justiça é muita burocracia e quando sai o resultado demora muito, até anos pra receber. A gente que é paciente de nefrite não podemos esperar tanto tempo, pra um tratamento adequado pra nossa doença. Quantos pacientes estão sofrendo e até mesmo já perderam seus rins por causa de tanta demora, só queremos ter um bom resultado e eficaz no tratamento pra nefrite. E pra isso dependemos dessa medicação o Belimumabe.” - Paciente*
- *“Sou paciente do Belimumabe, já há 6 anos e depois que iniciei o tratamento, minha saúde melhorou imensamente, tenho Lúpus e a parte que sempre me afetava mais era a parte renal (...)” - Paciente*

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

### ▪ Discordam da incorporação da tecnologia

*“(...) **Avaliando as evidências disponíveis, concluímos que a submissão do proponente está muito abrangente, pois o estudo principal, BLISS –LN, incluiu somente pacientes com determinadas classes de NL ativa, em desacordo com o KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). É necessária melhor caracterização da população de pacientes com nefrite lúpica ativa que, de fato, poderá ser beneficiada pela adição do belimumabe ao tratamento padrão, bem como melhor definição dos critérios para início e suspensão do tratamento com belimumabe. Observamos que atualmente os tratamentos disponíveis proporcionam até 93% de Remissão Completa – RCC, ou seja, são altamente efetivos, atendendo adequadamente as necessidades dos pacientes. Não existem estudos controlados de mais de 2 anos de duração, o que é insuficiente para determinar se o belimumabe reduziria o uso de corticosteroides a longo prazo e/ou os efeitos adversos da exposição cumulativa aos mesmos. Também é insuficiente para avaliar o efeito da prevenção de danos a órgãos a longo prazo.**” – Operadora*

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

### ▪ Discordam da incorporação da tecnologia

*(...) O estudo demonstrou que a adição de belimumabe ao tratamento padrão resultou em um benefício em relação ao grupo controle, para os desfechos compostos: resposta renal de eficácia primária (OR= 1,6; IC 95%: 1,0 – 2,3; p=0,03); e resposta renal completa (OR= 1,7; IC 95%: 1,1 – 2,7; p=0,02). Para o primeiro desfecho descrito, observamos que o intervalo de confiança pode alcançar a nulidade do efeito (OR=1,0). O tratamento com belimumabe resultou menos chances de experimentar o desfecho evento renal ou morte em relação ao grupo tratamento padrão (OR= 0,5; IC 95%: 0,3 – 0,8; p=0,001). O estudo BLISS-LN não avalia o efeito da adição de belimumabe de acordo com a classe histológica, nível de proteinúria ou regime de tratamento. Os pareceristas da ANS ainda consideraram além da evidência principal, outros dois estudos post hoc que avaliaram o efeito do belimumabe por subgrupos de classe histológica, tratamento ou proteinúria, e na população do leste asiático. Contudo, **inexistem estudos publicados que avaliem a progressão para terapia renal substitutiva, efeito na qualidade de vida e uso de corticosteroides ou imunossupressores. Em relação aos eventos adversos, os grupos intervenção e controle apresentaram similaridades nos resultados. Entretanto, os eventos adversos suicídio/automutilação, malignidades excluindo câncer de pele não melanoma - CPNM (1 carcinoma papilífero da tireoide e 1 timoma considerado conservadoramente como maligno) e malignidades incluindo CPNM ocorreram apenas no grupo belimumabe.**” - Entidade representativa de operadoras*

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

### ▪ Análise

Em síntese, as principais justificativas apresentadas a favor da incorporação do belimumabe no rol da ANS estão relacionadas à necessidade de ampliação do arsenal terapêutico para pacientes que sofrem de nefrite lúpica, às respostas clínicas satisfatórias, à melhora da qualidade de vida e às recomendações da literatura/sociedades médicas/diretrizes/consensos nacionais e internacionais. Já os principais argumentos contra a incorporação do belimumabe se referem à baixa qualidade ou à falta de evidências robustas de superioridade em relação aos tratamentos atuais.

A melhor evidência disponível sobre a eficácia e segurança do belimumabe no tratamento da nefrite lúpica ativa é proveniente de um único ensaio clínico randomizado, o BLISS-LN (Furie et al., 2020), e de análises post-hoc desse mesmo estudo, mencionados nas contribuições e incorporados na análise do RAC.

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

### ▪ Análise

O estudo BLISS-LN avalia a eficácia e segurança do belimumabe intravenoso em pacientes com nefrite lúpica ativa (comprovada por biópsia) classe III ou IV, com ou sem achados da classe V, e classe V pura, sendo realizada a comparação entre belimumabe + tratamento padrão e placebo + tratamento padrão. Este estudo demonstrou que a adição de belimumabe ao tratamento padrão resultou em benefícios para pacientes com nefrite lúpica ativa, quando comparado ao grupo que recebeu apenas o tratamento padrão. Foram observados melhores resultados nos desfechos compostos de resposta renal de eficácia primária (PERR) e resposta renal completa (CRR), além de menor risco de evento renal ou morte, com perfil de eventos adversos semelhante ao tratamento padrão.

Já as análises post-hoc desse ECR (BLISS – LN), realizadas por Rovin et al. (2022) e Yu et al. (2023), incluídas e analisadas no RAC, avaliaram o efeito do belimumabe em subgrupos específicos de pacientes. Esses estudos observacionais sugeriram que a adição de belimumabe ao tratamento padrão foi superior ao tratamento padrão sozinho, principalmente em pacientes com classes histológicas III ou IV de nefrite lúpica, naqueles com proteinúria basal mais baixa, e naqueles em uso de micofenolato ou ciclofosfamida/azatioprina.

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

### ▪ Análise

Quanto às referências adicionais apresentadas nas contribuições (estudos de revisão, editoriais ou observacionais, consensos/diretrizes) embora apresentem argumentos relevantes sobre a necessidade de incorporação do belimumabe no tratamento da nefrite lúpica, a análise dos principais estudos citados não acrescentam novas informações com relação à eficácia e segurança do belimumabe.

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

### Concordam com a incorporação

- *“...Embora o custo inicial do Belimumabe possa ser elevado, os benefícios a longo prazo, incluindo a redução de hospitalizações, procedimentos invasivos e outras complicações associadas ao lúpus ativo, justificam o investimento. Estudos de custo-efetividade sugerem que a incorporação do Belimumabe pode resultar em economia de custos para o sistema de saúde ao reduzir a carga econômica associada ao manejo de complicações graves da nefrite lúpica. Proporcionar acesso a esse medicamento é um passo crucial para melhorar os desfechos clínicos, a qualidade de vida dos pacientes e, em última análise, a eficiência do sistema de saúde como um todo.” – Interessado no tema*

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

### Concordam com a incorporação

- *A GSK gostaria de reapresentar o impacto orçamentário utilizando o racional sugerido e o modelo em Excel disponibilizado pela ANS na abertura da consulta pública. A este modelo, foi incluído o detalhamento da DUT no funil de pacientes elegíveis e atualizado o valor do medicamento Benlysta® (belimumabe) com preço da lista CMED vigente (PF 18%). (22) População elegível considerando o racional proposto pelos pareceristas responsáveis pela análise crítica e o detalhamento da DUT O funil epidemiológico produzido pelos pareceristas começou com o total de beneficiários adultos da saúde suplementar brasileira. (24) Sobre esse número, foram aplicados os percentuais descritos abaixo sequencialmente: Cálculo para os pacientes prevalentes: • 0,147% de prevalência (25); • 51,5% de ocorrência de nefrite lúpica em pacientes com lúpus (26); • 76% submetidos ao diagnóstico confirmatório (27); • 82,6% com nefrite lúpica classes III ± V, IV ± V (foi retirada a classe V pura conforme proposta detalhada da DUT) (28); • 10,8% de recidiva/flare renal para selecionar os pacientes prevalentes com doença ativa (29); • 34,8% de falha a um imunossupressor (incluído de acordo com DUT proposta). (18) Dados retirados do Excel disponibilizado pela ANS durante a Consulta pública da UAT -120. Cálculo para os pacientes incidentes: • 0,0087% de incidência de lúpus (30); • 51,5% de ocorrência de nefrite lúpica em pacientes com lúpus (26); • 76% submetidos ao diagnóstico confirmatório (27); • 82,6% com nefrite lúpica classes III ± V, IV ± V (foi retirada a classe V pura conforme proposta detalhada da DUT) (28); • 34,8% de falha a um imunossupressor (incluído de acordo com DUT proposta). (18) Dados retirados do Excel disponibilizado pela ANS durante a Consulta pública da UAT -120. De acordo com este racional de análise dos pareceristas, em 5 anos, o total de 5.611 pacientes poderiam ser beneficiados com a tecnologia proposta. Ano 1 = 1.102; Ano 2 = 1.113; Ano 3 = 1.123; Ano 4 = 1.132 e Ano 5 = 1.141 Dados retirados do Excel disponibilizado pela ANS durante a Consulta pública da UAT -120.” - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*

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

### Discordam da incorporação da tecnologia

- *“...Conforme o estudo financeiro desenvolvido pela indústria fabricante da medicação: “Não foram incluídos custos como visitas ao pronto-socorro e admissões hospitalares pois a eficácia entre os tratamentos comparados foi considerada semelhante”, ou seja, não há redução de custos efetivos e o objetivo proposto não foi amplamente evidenciado. Sendo assim, finalizamos pontuando que não há evidências de benefícios adicionais a incorporação da medicação em ambos os casos de uso.” - Entidade representativa de operadoras*
- *“Verificado a necessidade de aprofundamento no tempo de tratamento, quais os efeitos adversos a longo prazo, conforme estudo realizado pela UNIDAS, “Na análise do requerente “assumiu-se que os pacientes incorreriam em custos de administração, apenas para a primeira injeção, com fornecimento de treinamento para permitir que as doses subsequentes fossem auto-administradas” ou seja medicamentos de uso domiciliar, como regra geral, não são cobertos, sendo assim o estudo de custos não tem fidedignidade de evidência. Conforme a sequência do referido estudo, atualmente os tratamentos disponíveis, são altamente efetivos, atendendo adequadamente as necessidades dos pacientes, sendo assim já existe um protocolo de atendimento. Os dois ensaios clínicos utilizados nas revisões sistemáticas, embora considerados de boa qualidade metodológica, analisaram amostras populacionais muito diferentes entre si, não há referência a afrodescendentes nesses estudos, apesar da doença ser mais prevalente e mais grave nestes indivíduos e considerando a variabilidade populacional no Brasil não atende a demanda do estudo.” – Operadora*

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

### Análise

#### Contribuições a favor da incorporação:

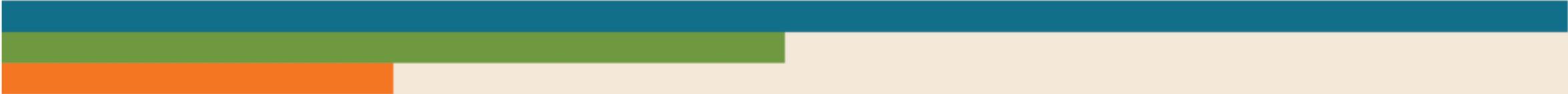
- ☐ O proponente apresentou um recálculo do impacto orçamentário baseado em 2 modificações sobre a planilha de IO recalculada pelo parecerista da ANS: (1) modifica o parâmetro “Proporção de casos de NL classe III ± V, IV ± V ou V pura entre pacientes submetidos à biópsia renal”, proveniente do estudo *Vajgel G et al (2020)* de 98,5% (usado pelo próprio proponente na submissão inicial e mantido pelo parecerista), para 82,6% sob a justificativa de excluir da análise pacientes com nefrite lúpica classe V; e (2) inclui um novo parâmetro para restringir a população alvo a 34,8% do tamanho calculado sob a justificativa de limitar o uso de belimumabe a pacientes com “falha a um imunossupressor”. O novo cálculo do IO oferecido na consulta pública pelo proponente está, na prática, oferecendo uma mudança na submissão pretendida, que inicialmente pleiteava utilização para classes III, IV e V, como opção para o tratamento inicial, associado a imunossupressores, e não para pacientes restritos a classes III e IV, falhados a imunossupressores.
- O recálculo do IO elaborado pelo parecerista da ANS está alinhado à população-alvo original da submissão e procurou, na medida do que foi considerado tecnicamente adequado, preservar parâmetros da submissão original do proponente que utilizou inicialmente 98,5% de pacientes com nefrite com indicação de belimumabe. Além disso, o uso de 98,5% de pacientes para a população alvo está alinhado à base de evidências, dado que o estudo BLISS-LN incluiu pacientes com nefrite classe V pura. Quanto a considerar uma restrição ao percentual de casos falhados a imunossupressores; a indicação proposta para incorporação e que possui base de evidências é a utilização de belimumabe em conjunto com terapia imunossupressora e não para pacientes considerados falhados a imunossupressores. A ocorrência de falhas anteriores na indução com ciclofosfamida e micofenolato foi justamente um dos critérios de exclusão do estudo BLISS-LN, de modo que a base de evidências fornecida por esse estudo não permite avaliar o tamanho do efeito de belimumabe nessa população de indivíduos que tiveram falha na indução.

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

### Análise

#### Contribuições contra a incorporação:

- Os argumentos das contribuições sobre a não incorporação se referem ao estudo de custo utilidade, que apresentaria limitações importantes e RCEI elevada, e ao estudo de impacto orçamentário, em especial à estimativa da população, que não teria sido classificada por estágio, conforme descrito no estudo BLISS-LN. Também reforçam que não foram incluídos os custos da terapia padrão e os dados da utilização no modelo para transição da fundação renal, impactando na robustez da análise.



# PROPOSTAS DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO



## ❑ Empresa detentora do registro:

*“(...) Apesar da indicação de belimumabe no tratamento de pacientes com nefrite lúpica ativa já no início da fase de indução, segundo as recomendações do EULAR 2023 e KDIGO 2024 , a **GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA** sugere um perfil mais específico de pacientes elegíveis ao uso do medicamento conforme **II Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico e tratamento da Nefrite Lúpica (...)***

## Proposta:

*Belimumabe no tratamento de **pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com nefrite lúpica ativa (classes III ou IV  $\pm$  V) que estejam em uso de tratamento padrão (hidroxicloroquina, glicocorticoide e imunossupressor) sem resposta ao tratamento com imunossupressor.***

*A- Fase de indução: hidroxicloroquina, altas doses de glicocorticoide e um imunossupressor (micofenolato de mofetila ou ciclofosfamida). Esta fase tem duração de 3 a 6 meses, dependendo do esquema de tratamento utilizado. **Caso o paciente não apresente resposta renal ao tratamento (redução da proteinúria de 24 h  $\geq 25\%$  do valor basal em 3 meses ou redução  $\geq 50\%$  em 6 meses), pode-se acrescentar o belimumabe.***

*B- Fase de manutenção: hidroxicloroquina, baixas doses de glicocorticoide (5mg/dia) e imunossupressor (micofenolato de mofetila ou azatioprina). **Havendo recidiva nessa fase e/ou o paciente não apresentar proteinúria  $<0,8$  g/dia em 12 meses, pode-se adicionar belimumabe.***

### Empresa detentora do registro (continuação):

*Não é recomendado o uso de belimumabe no tratamento de nefrite lúpica para pacientes em diálise ou com taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, além daqueles com nefrite lúpica crônica (classe VI) .*

*Para pacientes que apresentem nefrite lúpica ativa classe histológica V pura, o benefício clínico de belimumabe associado à terapia padrão não foi estatisticamente significativo quando comparado ao grupo placebo associado à terapia padrão.*

*Após a adição do belimumabe à terapia padrão, considerar como respondedores os pacientes que apresentarem proteinúria < 0,7 – 0,8 g/dia após 12 meses de tratamento.*

*Para os pacientes respondedores ao belimumabe, a sua combinação com a terapia padrão deve ser mantida por pelo menos 3 anos após a resposta renal ser atingida.*

### ❑ Sociedade Brasileira de Reumatologia:

*A população de pacientes com Nefrite Lúpica que tem indicação para o tratamento com Belimumabe, diferente do que foi proposto no dossiê inicial apresentado, restringe-se aos pacientes com Nefrite Lúpica Ativa Classes III ou IV, podendo ou não estar associado à classe V, FAN e/ou anti-dsDNA positivos, que sejam refratários ao tratamento de indução com a utilização de Ciclofosfamida ou Micofenolato de Mofetila, conforme Target Renal Response (TRR).*

*Nesses casos, o Belimumabe, quando indicado, deve ser sempre associado a terapia padrão (micofenolato ou ciclofosfamida Euro Lúpus). Além disso, apresenta benefícios naqueles pacientes com recidivas de doença frequente, necessidade de prevenção danos, manifestações não renais associadas, dificuldade diminuição da dose ou eventos adversos com uso crônico de glicocorticoesteroides e alto risco de progressão para doença renal crônica.*

*O tratamento complementar com Belimumabe associado à terapia padrão deve ser rigorosamente monitorado quanto à sua efetividade com avaliações da preservação da função renal e de acordo com a proteinúria, segundo a Target Renal response (TRR) do II Consenso para Diagnóstico e Tratamento da Nefrite Lúpica da Sociedade Brasileira de Reumatologia.*

### ❑ Sociedade Brasileira de Reumatologia (continuação):

*Cobertura obrigatória do medicamento belimumabe para o tratamento complementar de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com nefrite lúpica ativa (classes III ou IV  $\pm$  V), FAN e/ou anti-dsDNA positivos, que estejam em uso de tratamento padrão (hidroxicloroquina, glicocorticoide e imunossupressor) e sejam refratários ao tratamento de indução com micofenolato ou ciclofosfamida.*

*Alvos de tratamento: considerar o paciente como respondedor aquele que, após a adição do belimumabe à terapia padrão, que apresentar pelo menos redução da proteinúria de 24h  $\geq 25\%$  do valor basal em 3 meses, redução de  $\geq 50\%$  em 6 meses e proteinúria  $\leq 0,8g$  em 12 meses associado a melhora ou manutenção da função renal ( $\pm 10\%$  no início do tratamento).*

*Pacientes com proteinúria nefrótica no início podem precisar de mais 6 a 12 meses para atingir o alvo. Nesses pacientes, mudanças imediatas na terapia não são necessárias se houver melhora da proteinúria. Se houver piora clínica ou laboratorial dentro de 3 meses, uma mudança na terapia deve ser considerada.*

**Sociedade Brasileira de Reumatologia (continuação):**

*Para os pacientes respondedores ao belimumabe, a sua combinação com a terapia padrão pode ser mantida por pelo menos 3 anos após a resposta renal ser atingida.*

*Perfil de Pacientes com nefrite lúpica não elegíveis ao uso de belimumabe para nefrite lúpica: Pacientes em Diálise; TFG < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> ; nefrite lúpica em cronificação (classe VI) e classe histológica V pura.*

### ❑ Hospital Federal dos Servidores do Estado:

*Diante do custo atual da terapia biológica e da resposta adequada de 20% a 35% dos pacientes à terapia de indução padrão, sugerimos aguardar até 3 meses se há melhora gradual. Este período permite ao profissional especializado no tratamento da NL, como reumatologistas ou nefrologistas, observar resposta sem prolongar um tratamento ineficaz que resultará em danos renais. Se a resposta é inadequada após 2 a 3 meses, belimumabe deve ser iniciado. Se houver piora, ou não houver melhora evidente dentro de 2 a 4 semanas da terapia padrão, belimumabe deve ter início precoce, até 1 mês da indução com a terapia padrão (cenário da maioria dos pacientes no estudo BLISS-LN).*

*Sugerimos, portanto, iniciar belimumabe nas seguintes situações:*

- Falta de resposta clinicamente significativa ao tratamento padrão - redução de 25% na proteinúria após 2 a 3 meses de terapia, seguida de redução de 50% na proteinúria após 6 meses de terapia padrão;*
- Quando houver piora rápida da condição do paciente ou ausência de melhora sob terapia padrão.*

## ❑ Hospital Federal dos Servidores do Estado (continuação):

*A resposta ao tratamento deve ser avaliada 1 ano após o início do belimumabe. No estudo BLISS-LN, observou-se que a porcentagem de pacientes em ambos os grupos de tratamento que alcançaram o desfecho primário foi similar até a semana 20 após a randomização (n = 78, 35,0% em cada grupo de tratamento), divergindo posteriormente, com uma proporção maior de pacientes alcançando resposta renal eficaz primária no grupo que recebeu belimumabe, a partir da semana 24 até a semana 104. Portanto, **aconselha-se avaliar a resposta anualmente a partir desse ponto e, uma vez identificados como respondedores, o tratamento com belimumabe deve ser mantido por 3 a 5 anos.***

*Considera-se respondedor ao tratamento com belimumabe, o paciente que satisfaça todos os seguintes critérios:*

- *Redução dos glicocorticoides para  $\leq 7,5$  mg/dia após 12 meses de terapia;*
- *Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) que não seja mais de 20% abaixo do valor antes do surgimento da atividade renal ou  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> após 12 meses de terapia;*
- *Melhora na proteinúria, definida como: Proteinúria não superior a 0,7 g/24 horas após 12 meses de terapia, se a proteinúria basal for  $< 3,5$  g/24 horas; Proteinúria não superior a 0,7 g/24 horas após 18 a 24 meses de terapia, se a proteinúria basal estiver na faixa nefrótica (ou seja,  $> 3,5$  g/24 horas).*

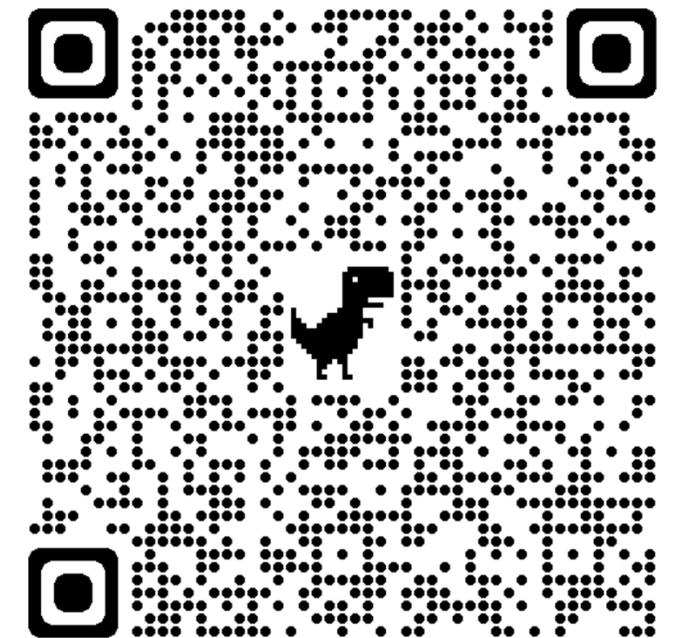
## Hospital Federal dos Servidores do Estado (continuação):

*A resposta renal parcial é um marcador clínico razoável da atividade da doença para alguns pacientes, definida como redução da proteinúria em pelo menos 50% e para menos de 3 g/24 horas se a basal for superior a 3 g/24 horas, além de estabilização ou melhora na TFGe dentro de 20% do valor basal.*

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

### Consultas Públicas encerradas:

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





 DISQUE ANS  
0800 701 9656

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

 Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105

---

 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)  [@ANS\\_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)  [company/ans\\_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)  [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)  [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)



31ª Reunião Técnica da COSAÚDE

16/07/2024

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

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

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