



PROCESSO Nº: 33910.023640/2024-60
NOTA TÉCNICA Nº 37/2024/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 Preliminar – NTRP**, que tem por objetivo apresentar:

I - as Recomendações Preliminares - RP para as Propostas de Atualização do Rol – PAR elegíveis vinculadas às Unidades de Análise Técnica - **UAT nº 133, 134 e 137**, para fins de apreciação e deliberação quanto à submissão à participação social ampliada (Consulta Pública e Audiência Pública); e

II - os relatórios preliminares da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, elaborados na 32ª Reunião Técnica - RT.

2. REFERÊNCIAS

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. Em observância ao art. 24 da RN nº 555/2022, a presente NTRP trata do resultado da etapa de avaliação preliminar das PAR elegíveis vinculadas às UAT nº 133, 134 e 137, listadas no quadro nº 1.

Art. 24. Encerradas as discussões nas RTs e finalizada a análise técnica, a unidade competente da DIPRO elaborará NTRP, que será objeto de deliberação pela DICOL.

QUADRO Nº 1: UNIDADES DE ANÁLISE TÉCNICA EM ETAPA DE AVALIAÇÃO PRELIMINAR

| PROTOCOLO | UAT ¹ | TECNOLOGIA | INDICAÇÃO DE USO | PROPONENTE |
|---------------|------------------|---|--|--------------------------|
| 2024.2.000195 | 133 | Cloridrato de tepotinibe monodratado | Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutações do tipo skipping METex14 em pacientes sem tratamento prévio (1L). | Merck S/A |
| 2024.2.000196 | 134 | Cloridrato de asciminibe | Pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) cromossomo Philadelphia positivo, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQ). | Novartis Biociências S/A |
| 2024.2.000204 | 137 | Lenalidomida em combinação com Tafasitamabe | Lenalidomida em combinação com Tafasitamabe, seguida de monoterapia com Tafasitamabe, para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, e que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco (ASCT). | United Medical Ltda. |

¹ UAT - Unidade de Análise Técnica.

2.3. Na etapa de avaliação preliminar, foram realizados pela ANS estudos técnicos (Relatórios de Análise Crítica - RAC) para as UAT em comento nesta NT, bem como reunião técnica da COSAÚDE para discussão das tecnologias.

2.4. Na RT da COSAÚDE nº 32, realizada no dia 21/08/2024, após as apresentações dos interessados, foram realizadas discussões que abordaram aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança das tecnologias, à avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como à análise de impacto orçamentário da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

2.5. As manifestações dos membros integrantes da COSAÚDE na RT foram registradas no relatório preliminar da comissão, bem como a lista de presença e todo o material utilizado nas apresentações realizadas durante a reunião.

2.6. O conteúdo integral da 32ª RT da COSAÚDE está disponível no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora) no seguinte endereço eletrônico: <https://www.youtube.com/watch?v=15QmrMTUqB0>.

2.7. Em conclusão, acompanham a presente NTRP, conforme quadro nº 2, os itens dispostos nos artigos 23 e 25, da RN nº 555/2022, conforme segue:

Art. 23. O relatório preliminar da COSAÚDE será apresentado à DICOL por ocasião da deliberação da Nota Técnica de Recomendação Preliminar - NTRP.

Art. 25. A NTRP deverá conter:

I - o estudo técnico de cada PAR;

II - a recomendação técnica preliminar favorável ou desfavorável a cada PAR; e

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

QUADRO Nº 2: DOCUMENTAÇÃO VINCULADA ÀS UAT Nº 133, 134 e 137

| UAT ¹ | TECNOLOGIA | INDICAÇÃO DE USO | DOSSIÊ DO PROPONENTE | RAC ² | RELATÓRIO PRELIMINAR DA COSAÚDE |
|------------------|---|--|----------------------|------------------|---------------------------------|
| 133 | Cloridrato de tepotinibe monoidratado | Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutações do tipo skipping METex14 em pacientes sem tratamento prévio (1L). | SEI nº 30348427 | SEI nº 30349257 | SEI nº 30349276 |
| 134 | Cloridrato de asciminibe | Pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) cromossomo Philadelphia positivo, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQ). | SEI nº 30349307 | SEI nº 30349309 | SEI nº 30349314 |
| 137 | Lenalidomida em combinação com Tafasitamabe | Lenalidomida em combinação com Tafasitamabe, seguida de monoterapia com Tafasitamabe, para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, e que não | SEI nº 30349463 | SEI nº 30349481 | SEI nº 30349504 |

| UAT ¹ | TECNOLOGIA | INDICAÇÃO DE USO | DOSSIÊ DO PROPONENTE | RAC ² | RELATÓRIO PRELIMINAR DA COSAÚDE |
|------------------|------------|---|----------------------|------------------|---------------------------------|
| | | são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco (ASCT). | | | |

¹ UAT - Unidade de Análise Técnica; ² RAC - Relatório de Análise Crítica.

3. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

3.1. Fundamentadas pelos estudos e discussões técnicas, a presente NT apresenta as recomendações preliminares, devidamente motivadas, para as PAR elegíveis vinculadas às UAT nº 133, 134 e 137, conforme quadro nº 3.

QUADRO Nº 3: RECOMENDAÇÕES PRELIMINARES PARA AS UAT Nº 133, 134 e 137

| UAT ¹ | TECNOLOGIA | INDICAÇÃO DE USO | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR | MOTIVAÇÃO |
|------------------|---------------------------------------|--|-------------------------|--|
| 133 | Cloridrato de tepotinibe monoidratado | Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutações do tipo skipping METex14 em pacientes sem tratamento prévio (1L). | Desfavorável | A melhor evidência atualmente disponível sobre a eficácia e a segurança do medicamento tepotinibe para o tratamento de adultos com CPCNP avançado do tipo METex14 sem tratamento prévio é baseada em um ensaio clínico de fase II, sem grupo comparador e com alto risco de viés, com certeza da evidência muito baixa para todos os desfechos da PICO. Quanto aos estudos de comparação indireta apresentados pelo proponente, ressalta-se o alto risco de viés identificado nos resultados das MAICs (<i>matching-adjusted indirect comparisons</i> - comparação indireta ajustada por correspondência), o que acarreta incertezas nas comparações e necessidade de cautela na interpretação dos seus resultados. Nesse sentido, as incertezas inerentes ao tipo de análise disponível devem ser ressaltadas e consideradas no processo de tomada de decisão. Portanto, com base em evidências de muito baixa certeza, oriundas de um ensaio clínico de braço único, os efeitos do tepotinibe quanto aos desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave, taxa de resposta objetiva e qualidade de vida são incertos em pacientes com CPNPC. Os resultados dos estudos econômicos apontam para a direção da economia com a incorporação da tecnologia. Contudo, esses resultados devem ser considerados em conjunto com as limitadas evidências científicas disponíveis e com a atual dificuldade de se estimar os benefícios clínicos do medicamento. |
| 134 | Cloridrato de asciminibe | Pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) | Desfavorável | Não foram localizados estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade estabelecidos na estratégia PICO. O principal ensaio clínico randomizado (ECR) utilizado foi o ASCSEMBL, que |

| UAT ¹ | TECNOLOGIA | INDICAÇÃO DE USO | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR | MOTIVAÇÃO |
|------------------|---|--|-------------------------|---|
| | | <p>cromossomo Philadelphia positivo, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQ).</p> | | <p>comparou a eficácia e segurança do asciminibe versus bosutinibe. No entanto, o bosutinibe não é um comparador relevante, pois não está incorporado ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. No ECR ASCSEMBL, a taxa de resposta molecular maior (RMM) em 96 semanas nos pacientes (população geral) tratados com asciminibe foi estatisticamente superior à dos tratados com bosutinibe (certeza da evidência moderada). Na Revisão sistemática com comparação indireta (Atallah, 2023), a RMM não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, se comparado asciminibe versus dasatinibe. A resposta citogenética completa (RCC) demonstrou superioridade estatisticamente significativa do asciminibe, se comparado com nilotinibe ou dasatinibe (certeza da evidência muito baixa). A principal limitação da análise está relacionada à ausência de estudos que avaliem diretamente a eficácia e segurança do asciminibe em comparação com os inibidores de tirosina quinase de segunda geração nilotinibe e dasatinibe, já incorporados na saúde suplementar. Essa lacuna de evidências diretas compromete a avaliação adequada do benefício clínico adicional do asciminibe para o tratamento de pacientes com LMC Ph+ em estágios mais avançados da doença. Tais incertezas foram refletidas no estudo de custo-utilidade apresentado pelo proponente, cujos resultados da razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foram na ordem de R\$ 350 mil e R\$ 450 mil por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ), conforme o comparador. A análise de impacto orçamentário estimou gasto no cenário de incorporação da tecnologia variando de R\$ 14,1 milhões a R\$ 23,5 milhões (médias anuais), para o atendimento a uma população média anual de 514 pacientes.</p> |
| 137 | Lenalidomida em combinação com Tafasitamabe | Lenalidomida em combinação com Tafasitamabe, seguida de monoterapia com Tafasitamabe, para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo | Desfavorável | O L-MIND é um estudo de fase II, sem grupo comparador, com pequeno número de pacientes (80 pacientes foram incluídos na análise primária), limitações metodológicas inerentes a estudos de braço único e avaliado como com alto risco de viés, o que confere dúvidas sobre a direção e o tamanho do efeito da intervenção. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa para todos os desfechos. Nesse sentido, há relevantes incertezas sobre os efeitos de lenalidomida em combinação com tafasitamabe quanto aos desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, frequência de evento adversos e taxa de resposta completa. Quanto aos estudos de comparação indireta incluídos no RAC, estes também possuem limitações metodológicas |

| UAT ¹ | TECNOLOGIA | INDICAÇÃO DE USO | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR | MOTIVAÇÃO |
|------------------|------------|---|-------------------------|---|
| | | grau, e que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco (ASCT). | | importantes, existindo uma preocupação significativa com o risco de viés nos resultados da MAIC (<i>matching-adjusted indirect comparisons</i> - comparação indireta ajustada por correspondência), o que limita de modo relevante as conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento em comparação com outros tratamentos disponíveis na saúde suplementar. Então, com base em evidências de muito baixa certeza, oriundas de um ensaio clínico braço único com alto risco de viés, conclui-se que, atualmente, os efeitos de lenalidomida + tasitamabe são incertos para o tratamento de adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TCTH). Além das ressalvas apresentadas a partir da análise das evidências científicas disponíveis, sua inclusão resultaria em aumento do gasto para a saúde suplementar, considerando-se que a estimativa de impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 182,9 milhões no cenário projetado com a incorporação de lenalidomida + tafasitamabe. |

¹ UAT - Unidade de Análise Técnica.

3.2. Ademais, em observância ao art. 10, § 11, inciso III, da Lei nº 9.656/1998, incluído pela Lei nº 14.307/2022, propõe-se a realização de **Consulta Pública - CP**, pelo período de vinte dias, em conformidade com o disposto no art. 26 da RN nº 555/2022, a ser iniciada na data da publicação de sua aprovação, submetendo-se à participação social ampliada o seguinte conteúdo:

- I - os relatórios preliminares da COSAÚDE para as UAT nº 133, 134 e 137; e
- II - as recomendações preliminares para as UAT nº 133, 134 e 137, acrescidas dos insumos correspondentes.

3.3. Cabe destacar que, considerando os prazos para a conclusão do processo administrativo de cada PAR elegível, estabelecidos pelos § 7º e § 8º, do art. 10, da Lei nº 9.656/1998, é essencial que a CP se inicie na data da publicação de sua autorização no Diário Oficial da União – DOU, suprimindo-se o cumprimento do intervalo de 7 (sete) dias a partir de sua formalização, previsto no § 2º, do art. 22, da RN nº 548/2022, a fim de evitar o decurso do prazo para conclusão do processo de cada proposta de atualização do rol - PAR e suas consequências, elencadas no § 9º, do art. 10, da Lei nº 9.656/1998.

3.4. Por fim, considerando as recomendações preliminares desfavoráveis formuladas para as UAT nº 133, 134 e 137, em atendimento ao disposto no inciso IV, § 11, do art. 10, da Lei nº 9.656/1998 e ao art. 27 da RN nº 555/2022, propõe-se a realização de **Audiência Pública - AP** para discussão dessas PAR.

3.5. As inscrições para participação na AP, abertas a toda sociedade, serão realizadas por meio do sítio eletrônico da ANS, após sua aprovação.

4. CONCLUSÃO

4.1. Por todo o exposto, apresenta-se a presente **Nota Técnica de Recomendação Preliminar – NTRP**, visando seu encaminhamento à Diretoria Colegiada da ANS para:

- a) apreciação das **recomendações preliminares** desta área técnica, conforme quadro nº 3, referentes às **UAT nº 133, 134 e 137**;

b) aprovação da realização de **consulta pública**, pelo prazo de 20 (vinte) dias, no **período de 05/09/2024 a 24/09/2024**, com base no inciso III, § 11, do art. 10, da Lei nº 9.656/1998 e no art. 26, da RN 555/2022, suprimindo-se o prazo previsto no § 2º, do art. 22, da RN nº 548/2022, pelas razões acima citadas;

c) aprovação da realização de **audiência pública**, nos termos do previsto no inciso IV, § 11, do art. 10 da Lei nº 9.656/1998 e no art. 27 da RN nº 555/2022, **no dia 12/09/2024**, tendo em vista as recomendações preliminares desfavoráveis apresentadas para as seguintes tecnologias: *Cloridrato de tepotinibe monoidratado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutações do tipo skipping METex14 em pacientes sem tratamento prévio (1L) (UAT nº 133); Cloridrato de asciminibe para o tratamento de pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) cromossomo Philadelphia positivo, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQ) (UAT nº 134); e Lenalidomida em combinação com Tafasitamabe, seguida de monoterapia com Tafasitamabe, para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, e que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco (ASCT) (UAT nº 137).*

4.2. À consideração superior.



Documento assinado eletronicamente por **MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL, Coordenador(a) de Gestão de Tecnologias em Saúde (substituto)**, em 28/08/2024, às 10:43, 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 Cecília de Sa Campello Faveret, Coordenador(a) de Avaliação Econômica em Saúde**, em 28/08/2024, às 10:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **MARLY D ALMEIDA PIMENTEL CORREA PEIXOTO, Gerente de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde**, em 28/08/2024, às 10:46, 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 28/08/2024, às 12:34, 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 **30352789** e o código CRC **864DF0C0**.