

PROCESSO Nº: 33910.031435/2023-97

NOTA TÉCNICA Nº 43/2023/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 103, nº 105, nº 108 e nº 109**, para fins de deliberação quanto à atualização do Rol;
- II - o relatório de consolidação da participação social ampliada (Consulta Pública nº 118/2023 e Audiências Públicas nº 37/2023 e nº 38/2023);
- III - os relatórios finais da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar - **COSAÚDE** elaborados em sua 23ª 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 103 (SEI nº 27650437), nº 105 (SEI nº 27650440), nº 108 (SEI nº 27650448) e nº 109 (SEI nº 27650453), 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 103 (SEI nº 27657909), nº 105 (SEI nº 27657947), nº 108 (SEI nº 27657977) e nº 109 (SEI nº 27658008), seguidos pela discussão inicial das tecnologias na RT da COSAÚDE nº 20 realizada nos dias 19/09/2023 (<https://www.youtube.com/watch?v=dP23LNfaAbI>) e 20/09/2023 (<https://www.youtube.com/watch?v=WEtm2NIhDJs>), com produção dos relatórios preliminares da comissão, UAT nº 103 (SEI nº 27691301), nº 105 (SEI nº 27691331), nº 108 (SEI nº 27691345) e nº 109 (SEI nº 27691587), 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 103, nº 105, nº 108 e nº 109 foram apresentadas à DICOL para apreciação e deliberação mediante Nota Técnica de Recomendação Preliminar - NTRP, NOTA TÉCNICA Nº 38/2023/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO (SEI nº 27685782), conforme quadro nº 1.

QUADRO N° 1: RECOMENDAÇÕES PRELIMINARES PARA AS UATs N° 103, N° 105, N° 108 E N° 109, CONFORME NOTA TÉCNICA N° 38/2023/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO

PROTOCOLO	PROPONENTE	UAT ¹	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR
2023.2.000131	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.	103	Ustequinumabe	Tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa - RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs.	Desfavorável
2023.2.000134	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.	105	Pomalidomida associada a bortezomibe e dexametasona	Tratamento do mieloma múltiplo recidivado refratário, após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.	Favorável
2023.2.000138	Eli Lilly do Brasil Ltda.	108	Abemaciclibe associado à terapia endócrina	Tratamento adjuvante de adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo e linfonodo positivo.	Desfavorável
2023.2.000141	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.	109	Pomalidomida associada a daratumumabe e dexametasona	Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário, após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.	Desfavorável

¹UAT - Unidade de Análise Técnica

3.3. Apreciada a NTRP, foi aprovada pela DICOL em sua 9ª Reunião Extraordinária, realizada em 02/10/2023, a submissão das recomendações preliminares para as UATs n° 103, n° 105, n° 108 e n° 109 ao mecanismo de participação social ampliada, Consulta Pública - CP (n° 118/2023) e Audiência Pública - AP (n° 37/2023 e n° 38/2023), em cumprimento ao inciso III, do §11, do art. 10, da Lei n° 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 n° 103, n° 105, n° 108 e n° 109, CP n° 118/2023, foi realizada no período de 05/10/2023 a 24/10/2023, conforme publicação no Diário Oficial da União (DOU) n° 190, Seção 1, pág. 81, de 04/10/2023 (SEI n° 27764587).

4.3. Toda documentação relacionada à CP n° 118/2023, inclusive a planilha (SEI n° 27981640) 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/copy_of_consulta-publica-118.

4.4. O quadro n° 2 a seguir apresenta a consolidação quantitativa das contribuições.

QUADRO N° 2: DISTRIBUIÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES DA CP N° 118/2023

UAT ¹	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	N° DE CONTRIBUIÇÕES	CONCORDÂNCIAS	DISCORDÂNCIAS	CONCORDÂNCIAS/DISCORDÂNCIAS PARCIAIS	NÃO SE APLICA
103	Ustequinumabe	Tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa - RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs.	Desfavorável	819	2 (0,24%)	806 (98,41%)	9 (1,10%)	2 (0,24%)
105	Pomalidomida associada a bortezomibe e dexametasona	Tratamento do mieloma múltiplo recidivado refratário, após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.	Favorável	109	105 (96,33%)	4 (3,67%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
108	Abemaciclibe associado à terapia endócrina	Tratamento adjuvante de adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo e linfonodo positivo.	Desfavorável	767	192 (25,03%)	574 (74,83%)	1 (0,13%)	0 (0,00%)
109	Pomalidomida associada a daratumumabe e dexametasona	Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário, após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.	Desfavorável	82	28 (34,14%)	53 (64,63%)	1 (1,22%)	0 (0,00%)

¹UAT - Unidade de Análise Técnica

4.5. Conforme arcabouço legal vigente, as Audiências Públicas - AP ocorrerão nos casos previstos no inciso IV, do parágrafo 11, do art. 10 da Lei n° 9.656/1998. Neste sentido, a audiência

pública para a recomendação preliminar desfavorável vinculada à UAT nº 103, AP nº 38/2023, foi realizada em 27/10/2023, conforme publicação no Diário Oficial da União (DOU) nº 194, Seção 3, pág. 191, de 10/10/2023 (SEI nº 27805706); e a audiência pública para as recomendações preliminares desfavoráveis vinculadas às UATs nº 108 e nº 109, AP nº 37/2023, foi realizada em 24/10/2023, conforme publicação no Diário Oficial da União (DOU) nº 194, Seção 3, pág. 191, de 10/10/2023 (SEI nº 27805704).

4.6. Toda a documentação relacionada à AP nº 37/2023 está disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/audiencias-publicas/audiencia-publica-37>. Assim como, toda a documentação relacionada à AP nº 38/2023 está disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/audiencias-publicas/audiencia-publica-38>. Adicionalmente, as gravações das AP nº 37/2023 e nº 38/2023 estão disponíveis para visualização no canal institucional da ANS no Youtube, em: <https://www.youtube.com/watch?v=GMu9UuXVD5Y> (AP nº 37/2023) e <https://www.youtube.com/watch?v=kv5C75Z6Edg> (AP nº 38/2023).

4.7. 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 103 (SEI nº 28266776), nº 105 (SEI nº 28266784), nº 108 (SEI nº 28266789) e nº 109 (SEI nº 28266796), e os relatórios das AP nº 37 (SEI nº 27981737) e nº 38 (SEI nº 28066518).

4.8. 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 28 e 29/11/2023, a 23ª 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 103 (SEI nº 28258475), nº 105 (SEI nº 28258478), nº 108 (SEI nº 28258483) e nº 109 (SEI nº 28258492), que integram esta NTRF.

5.3. O conteúdo integral da 23ª RT da COSAÚDE está disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=8C7H4gDyc0s> (dia 28/11/2023) e <https://www.youtube.com/watch?v=XvAR7eEuzXU> (dia 29/11/2023).

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 103, nº 105, nº 108 e nº 109.

6.2. Em relação ao quadro nº 1 desta NT, que trata da etapa de avaliação preliminar, cabe esclarecer que houve mudança em uma das recomendações técnicas. A recomendação relacionada a UAT nº 103 que era inicialmente desfavorável foi alterada para favorável.

QUADRO Nº 3: RECOMENDAÇÕES FINAIS PARA AS UAT Nº 103, Nº 105, Nº 108 E Nº 109

UAT	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO FINAL	MOTIVAÇÃO
				A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de ustequinumabe para pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs em comparação ao vedolizumabe é baseada em evidências indiretas, oriundas de três revisões sistemáticas com metanálise em rede cuja certeza do conjunto final de evidências variou de moderada a baixa. As evidências apontam para um perfil de semelhança entre ustequinumabe e vedolizumabe (opção já disponível no Rol) para os desfechos de interesse para esta população. Embora os intervalos de confiança sejam amplos e poucas comparações foram estatisticamente significativas, dentre elas parece haver aumento das chances de remissão clínica e cicatrização da mucosa para o ustequinumabe na fase de indução e para

103	Ustequinumabe	Tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa - RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs.	Favorável	o vedolizumabe na fase de manutenção da remissão (dependendo do período de intervalo entre as doses dos medicamentos). Trata-se da segunda submissão da tecnologia e, em comparação à UAT nº 04, esta proposta foi apresentada para uma população específica em que outras alternativas de tratamento já foram utilizadas. Nesse sentido, além do aspecto de facilidade da via de administração, ponderações quanto ao peso máximo relatado para percentual considerável dos pacientes acometidos pela condição clínica em análise, cabe observar a estimativa de economia anual projetada, em média, entre R\$ 69.152 e R\$ 231.445 com a incorporação de ustequinumabe, conforme o cenário de difusão da tecnologia, mesmo destacando que é pautada na premissa de equivalência dos preços das apresentações de 90mg e 130mg, apontada pelo proponente como correspondente à prática de mercado. Por outro lado, como cautela, registramos que em análise de sensibilidade que considera os preços originais CMED das duas apresentações, a economia não se confirmou, estimando-se um gasto médio anual que varia de R\$ 2.615.780 a R\$ 3.129.093. Assim, para maior transparência e consistência no processo de aquisição do medicamento, consideramos que o preço praticado, com equivalência entre as apresentações, deveria ser registrado junto à CMED.
105	Pomalidomida associada a bortezomibe e dexametasona	Tratamento do mieloma múltiplo recidivado refratário, após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.	Favorável	A eficácia e segurança da associação entre pomalidomida, bortezomibe e dexametasona (PVd) é baseada em um ensaio clínico randomizado (ECR) e duas revisões sistemáticas com metanálise em rede. O ECR (OPTIMISMM) comparou PVd versus Vd e os resultados mostraram que a associação PVd: i. provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão (39% - moderada certeza da evidência); ii. pode aumentar a taxa de resposta completa (4 vezes mais - baixa certeza da evidência); iii. pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida (baixa certeza da evidência); iv. há incertezas sobre o efeito do PVd na incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa). As revisões sistemáticas com metanálise em rede demonstram que o PVd está associado à redução do risco de progressão da doença quando comparado ao Vd. Quanto aos demais comparadores avaliados, há incertezas inerentes às análises derivadas de comparações indiretas. Em relação ao estudo de impacto orçamentário, é estimada economia média anual da ordem de R\$ 25,4 milhões com a incorporação da tecnologia à saúde suplementar. Apesar das incertezas quanto à eficácia, a terapia foi proposta para uma doença incurável e associada à piora da qualidade de vida quando ocorre progressão da patologia. Sendo assim, sua incorporação ocasionaria uma ampliação do arsenal terapêutico para pacientes refratários à lenalidomida, que, na linha de cuidado, possuem poucas opções de tratamento atualmente incorporadas.

108	Abemaciclibe associado à terapia endócrina	Tratamento adjuvante de adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo e linfonodo positivo.	Desfavorável	No contexto do tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama precoce, os resultados do único ensaio clínico randomizado (MonarchE – estudo em andamento com encerramento previsto para 2029), no acompanhamento de 42 meses, indicam consistência com o benefício clínico de abemaciclibe associado à terapia endócrina em comparação à terapia endócrina isolada, conforme observado na análise de 14 meses apresentada e tratada na UAT nº 28. Na análise atual, de acompanhamento de 42 meses, observa-se que o uso da combinação pode resultar em redução do risco de progressão da doença, avaliada através de sobrevida livre de doença invasiva (34%) e livre de metástase à distância (35%) com baixa certeza da evidência. Há incertezas se tais resultados dos desfechos de sobrevida livre de progressão serão observados/reproduzidos na avaliação do desfecho de sobrevida global, cujo resultado ainda é desconhecido uma vez que a mediana da sobrevida global ainda não foi atingida. Por fim, o estudo de impacto orçamentário projetou gasto médio anual da ordem de R\$ 166,8 milhões para o atendimento a 1.321 pacientes ao ano.
109	Pomalidomida associada a daratumumabe e dexametasona	Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário, após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.	Desfavorável	Sobre a eficácia da associação pomalidomida + daratumumabe + dexametasona (DPd) versus os comparadores constantes no Rol (Vd, Kd, DVd, DKd, IsaKd), não foram identificados estudos de comparação direta ou indireta que atendessem a pergunta de interesse do relatório. O proponente apresentou o resultado de uma revisão sistemática em rede, que só foi possível de ser conduzida após a realização de uma matching-adjusted indirect comparisons (MAIC) entre dois ensaios clínicos randomizados. A MAIC apresentada não foi publicada na literatura e não está disponível no dossiê. A mesma não pode ser replicada, visto a ausência dos dados individuais dos dois ensaios clínicos, bem como a falta de descrição dos métodos aplicados. Estas questões impossibilitam a análise crítica dos resultados apresentados. Ademais, em relação ao resultado da metanálise em rede (MAIC), não se pode afirmar que houve superioridade em termos de eficácia e segurança em comparação com as tecnologias constantes do Rol, tendo em vista os resultados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. O gasto estimado no impacto orçamentário incremental é secundário à insuficiência de evidências científicas.

¹UAT - Unidade de Análise Técnica

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 28267995).

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 Rolsem 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 naperiodicidade 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 visitar 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 das 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 (SE26790920), 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 (SE26790963), 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 02 de janeiro 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 118/2023 e Audiências Públicas nº 37/2023 e nº 38/2023);
- b) apreciação dos **relatórios finais da COSAÚDE** para as UATs nº 103, nº 105, nº 108 e nº 109;
- c) apreciação e deliberação quanto às **recomendações finais** desta área técnica para as UATs nº 103, nº 105, nº 108 e nº 109, 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 **Carlos Eduardo Menezes De Rezende**, **Coordenador(a) de Gestão de Tecnologias em Saúde**, em 06/12/2023, às 17:14, 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 06/12/2023, às 17:22, 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 06/12/2023, às 17:22, 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 06/12/2023, às 18:44, 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, Coordenador(a) de Mecanismos de Regulação e Coberturas Assistenciais**, em 06/12/2023, às 20:06, 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 **28231654** e o código CRC **6A20E98C**.

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE**CONSULTA PÚBLICA Nº 118: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. TECNOLOGIA E RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	
Nº UAT	103
Proponente	JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA LTDA
Tipo de PAR	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Tecnologia em saúde	Ustequinumabe
Indicação de uso	Tratamento adultos retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs
Recomendação Preliminar	Desfavorável

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT- Unidade de Análise Técnica

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

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a recomendação preliminar	119	14,53%
Discordo da recomendação preliminar	693	84,62%
Concordo/discordo parcialmente da recomendação preliminar	7	0,85%
Total	819	100,00%

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

Opinião	Qtd.	%
Discordo da recomendação preliminar	806	98,41%
Concordo com a recomendação preliminar	2	0,24%

Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	9	1,10%
Não se aplica	2	0,24%
Total	819	100%%

Observações quanto ao ajuste da quantidade de contribuições:

Das 693 contribuições indicadas pelos participantes como contrárias à recomendação preliminar da ANS, duas abordaram argumentos relacionados a outra unidade de análise técnica (UAT) em consulta pública, sendo categorizadas como “não se aplica”. As demais 691 contribuições permaneceram conforme a resposta original. Destas, quatro não informaram a justificativa, não sendo possível validar a classificação de tais contribuições como realmente contrárias à recomendação.

Dentre as 119 contribuições originalmente informadas como favoráveis à recomendação preliminar de não incorporação do ustequinumabe para o tratamento de adultos com retocolite ulcerativa (RCU) moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs:

- 115 apresentaram justificativas claramente a favor desta incorporação, sendo reclassificadas como contrárias à recomendação preliminar.
- Duas discutiram sobre critérios requeridos para a recomendação favorável, ponderando questões como a necessidade de evidências robustas sobre a eficácia e segurança do medicamento e a existência de uma necessidade médica não atendida. Portanto, foram consideradas como “concordo/discordo parcialmente da recomendação preliminar”.
- Duas permaneceram classificadas como favoráveis à recomendação preliminar.

Todas as setes contribuições identificadas diretamente pelo participante como “concordo/discordo parcialmente da recomendação preliminar” foram mantidas com esta classificação. Contudo, em três delas não foram reportados motivos que apoiassem a recomendação, em contraponto aos argumentos favoráveis apresentados, não ficando claro o julgamento de concordância/discordância parcial.

Sendo assim, após a análise dos aportes, foram identificadas 806 contribuições contrárias e duas favoráveis à recomendação preliminar da ANS, além de nove contribuições que concordaram/discordaram parcialmente e duas fora do escopo (não se aplica).

2.3. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	286	34,92%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	159	19,41%
Paciente	135	16,48%
Conselho Profissional	86	10,50%

Interessado no tema	43	5,25%
Sociedade médica	19	2,32%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	16	1,95%
Grupos/associação/organização de pacientes	13	1,59%
Instituição de saúde	10	1,22%
Empresa/Indústria	7	0,85%
Consultoria	6	0,73%
Instituição acadêmica	3	0,37%
Órgão de defesa do consumidor	2	0,24%
Órgão governamental	1	0,12%
Operadora	1	0,12%
Entidade representativa de operadoras	1	0,12%
Outro	31	3,79%
Total Geral	819	100,00%

3. RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

Concordantes em relação à recomendação preliminar

- Perfil de eficácia e segurança semelhante entre as tecnologias avaliadas.
- Evidências clínicas provenientes de estudos com limitações metodológicas.
- Ausência de ensaios clínicos randomizados de comparação direta e especificamente delineados para a população de interesse (pacientes recidivados, refratários ou intolerantes à terapia com anti-TNFs).
- Preocupações decorrentes das incertezas nas evidências econômicas e do impacto orçamentário no âmbito da saúde suplementar.

Discordantes em relação à recomendação preliminar

- Benefícios clínicos e psicossociais ao paciente – comodidade posológica, maior adesão ao tratamento, perfil de segurança, ação rápida e sistêmica, melhora dos sinais e sintomas da RCU, remissão sustentada, redução de cirurgias e hospitalizações, melhora da qualidade de vida, aumento da autonomia do paciente e familiares, e redução do absenteísmo no trabalho e nos estudos.
- Caráter crônico, progressivo e debilitante da RCU.
- Necessidade não atendida de tratamento.
- Ampliação das opções terapêuticas.
- Acesso ao medicamento.
- Direito à saúde.

- Medicamento com eficácia e segurança no tratamento da RCU, segundo evidências científicas, agências regulatórias e de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), além diretrizes de sociedades médicas nacionais e internacionais.
- Críticas quanto ao processo de incorporação de tecnologias no rol.
- Discordância em relação ao julgamento de alguns domínios da ferramenta AMSTAR-2, na avaliação da qualidade metodológica do estudo de Lasa et al. (2022) reportada no relatório de análise crítica (RAC) da UAT 103.
- Discordância no que se refere à avaliação da qualidade das evidências apresentada no RAC da UAT 103.
- Redução dos custos decorrentes da necessidade de infusões, cirurgias, hospitalizações e absenteísmo no trabalho.
- Discordância quanto às fragilidades do modelo de custo-efetividade e impacto orçamentário apontadas no RAC da UAT 103 – influências do longo horizonte temporal, ausência de descontinuação do tratamento biológico, otimização de dose de cada medicamento, preço equivalente de ambas as apresentações do ustequinumabe e superdimensionamento do custo da administração intravenosa.
- Críticas em relação à sugestão da necessidade de um cenário de custo-minimização e à análise de impacto orçamentário apresentadas no RAC da UAT 103.
- Indicação de propostas de diretrizes de utilização.

4. ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

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

A favor da recomendação preliminar:

1. *“As evidências das três revisões sistemáticas com metanálise em rede incluídas sugerem que o ustequinumabe e o vedolizumabe apresentam eficácia e segurança semelhantes no tratamento da RCU moderada a grave [...]”* – Entidade representativa de operadoras
2. *“[...] Em situações que já existem tratamentos ativos consolidados no mercado para população alvo dessa demanda, a comparação indireta não é a maneira ideal de apresentar evidências científicas. Isso se deve pelos vieses e incertezas trazidos por esse tipo de estudo, uma vez que desde as condições em que os pacientes são submetidos até a aferição dos desfechos desses estudos, divergem entre si. Adicionalmente, a população de pacientes recidivados, refratários ou intolerantes a anti-TNF, submetida na DUT de ustequinumabe pelo proponente, é um subgrupo do estudo UNIFI, não sendo um critério de inclusão da população. Esse fato adiciona mais incerteza aos resultados reportados. Essa análise também é apresentada detalhadamente pelo parecerista da ANS que classifica, por meio da ferramenta AMSTAR-2, as evidências utilizadas para embasar a submissão de ustequinumabe como de qualidade criticamente baixa a baixa.”* – Operadora

Contra a recomendação preliminar:

1. *“O ustequinumabe [...] atende com potência, rapidez, eficácia e segurança - Estudo UNIFI, utilizado em monoterapia, com conveniência posológica (a cada 8 ou 12 semanas subcutânea). Também controla as manifestações extraintestinais e está respaldado pelos principais Guidelines nacionais e internacionais - AGA, ECCO e GEDIIB.”* – Profissional de saúde
2. *“[...] tratamento baseado em evidências sólidas, com resultados de remissão clínica e endoscópica, e com a segurança adicional da baixa imunogenicidade. Isso resultaria em melhores resultados para os pacientes, melhorando sua qualidade de vida e controlando eficazmente a doença de forma contínua.”* – Profissional de saúde
3. *“[...] medicação de excelente grau de tolerância, com facilidade de aplicação e de baixo risco de infecções ou reativações de infecções latentes, assim como de melhora tolerância em pacientes idosos e com passado de neoplasias [...]”* – Profissional de saúde
4. *“[...] Sua posologia subcutânea na manutenção do tratamento permite melhor adesão ao tratamento de RCU [...]”* – Interessado no tema
5. *“[...] é necessário a incorporação do Ustequinumabe para pacientes refratários aos anti- TNF, evitando cirurgias e complicações [...]”* – Sociedade Médica
6. *“[...] Os estudos para RCU so Ustequinumabe mostram eficácia e segurança similares a doença de Crohn, que já está no roll”* – Profissional de saúde
7. *“[...] as comparações indiretas por meio da metanálise, realizadas a partir dos dados dos estudos originais de ambos os medicamentos em questão, demonstraram superioridade de UST frente ao VDZ para indução da remissão clínica, assim como na manutenção no tratamento de RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNFs.”* – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada.
8. *“[...] diversas sociedades médicas e agências de avaliação de tecnologias em saúde recomendaram o uso de UST para o tratamento de RCU moderada a grave como AGA, ECCO, GEDIIB, NICE e CADTH (13–17). As diretrizes e decisões de incorporação tiveram como base a*

eficácia, segurança e utilidade do UST, além da força da evidência na avaliação do GRADE [...]” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada.

9. *“Discordamos da avaliação do parecerista que avaliou como “baixa” a qualidade metodológica do estudo Lasa et al (2022) (12), com base em 3 domínios do AMSTAR-2 (21) (viés de publicação, incoerência e heterogeneidade) considerados críticos pelo parecerista na análise da qualidade metodológica do estudo. [...] 1. Em relação ao domínio “viés de publicação”, a publicação da ferramenta AMSTAR-2 (21), cita que a ausência da lista de estudos excluídos pode não ser considerada crítica porque a RS envolveu 22 ECR, considerados pivotais de alta qualidade, avaliados pelo RoB-2 (22) com baixo risco de viés metodológico e com resultados metanalisados; 2. O domínio “Viés de publicação”, junto com “desfechos indiretos” e “intransitividade” compõe o domínio “Incoerência” do GRADE, portanto, a informação é apresentada no artigo e usada para interpretação dos resultados; 3. O domínio “heterogeneidade”, realizada por 3 metodologias, foi apresentado em todas as metanálises, para diferentes desfechos na fase de indução e manutenção, e demonstrado no GRADE MAR comprovando a magnitude da força da evidência dos dados metanalisados, em especial para a comparação de interesse deste dossiê. [...] O estudo Lasa et al (2022) (12) também foi avaliado no “Segundo consenso brasileiro sobre a gestão da retocolite ulcerativa em adultos: um consenso da Organização Brasileira para a Doença de Crohn e Colite (GEDIIB) (15), publicado em setembro de 2022. Neste consenso a avaliação da qualidade do estudo pelo AMSTAR-2 (21) foi classificada como “Moderada”. Sendo essa uma avaliação imparcial da qualidade de evidência, realizada por especialistas clínicos [...]” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada.*

Análise:

Em relação às evidências de eficácia e segurança, conforme evidenciado nas contribuições contrárias à recomendação preliminar relatadas acima, foram destacados os seguintes benefícios clínicos e psicossociais do uestequinumabe: comodidade posológica, maior adesão ao tratamento, ação rápida e sistêmica (incluindo atuação em manifestações extraintestinais), melhora dos sinais e sintomas da RCU, remissão sustentada, redução de cirurgias e hospitalizações, aumento da qualidade de vida e perfil de segurança.

Contudo, a maioria dos respondentes não apresentou evidências científicas para subsidiar suas contribuições. Entre as citações ou referências reportadas e nos textos completos compartilhados em nuvem, não foram encontradas evidências clínicas adicionais às identificadas na elaboração do RAC da UAT 103. Trata-se de publicações já abordadas no RAC ou que não contemplaram a PICOT de interesse – por abordarem outra população (pacientes com doença de Crohn ou doenças inflamatórias intestinais), comparador (placebo ou sem comparador) ou tipo de publicação (estudos observacionais, estudos de extensão de ensaios clínicos randomizados – ECR, revisões não sistemáticas, artigos de opinião, bula de medicamento, diretrizes clínicas ou recomendações de agências regulatórias e de ATS).

Quanto às diretrizes clínicas e recomendações de agências regulatórias e de ATS, esse material não compõe o conjunto de evidências científicas sobre a eficácia e segurança da tecnologia avaliada. Porém, fundamenta as seções referentes ao “Tratamento recomendado” e “Avaliação por outras agências de ATS” do referido RAC.

É importante esclarecer que os critérios para a aprovação regulatória e para a incorporação de tecnologias em um sistema de saúde são distintos. Além disso, devido às particularidades de cada país e da indicação de uso em questão, sua incorporação em outras localidades e para outras doenças no rol da ANS não é suficiente para a recomendação a favor da proposta ora avaliada.

As evidências clínicas sobre a eficácia e segurança do uestequinumabe para o tratamento de adultos com RCU moderada a grave, em comparação com vedolizumabe, foram provenientes de três revisões

sistemáticas com meta-análise em rede: Burr et al. (2022), Lasa et al. (2022) e Panaccione et al. (2023). Não foram encontrados ensaios clínicos comparando estes medicamentos de forma direta.

Conforme detalhado no RAC da UAT 103, as evidências científicas confirmam a eficácia e segurança do uestequinumabe, porém não corroboram a certeza de sua superioridade quando comparado ao vedolizumabe para a indicação proposta.

No que se refere à contribuição do proponente, ratificamos que a ausência da lista de estudos excluídos e respectivas justificativas (item 7) configura um domínio crítico segundo as recomendações da AMSTAR-2¹. A abrangência e transparência da seleção dos estudos independem do risco de viés dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas. Portanto, esse domínio foi julgado como crítico, comprometendo a qualidade das três revisões sistemáticas incluídas.

Para o item 14, referente à heterogeneidade observada nos resultados da revisão, conforme informado no RAC, Lasa et al. (2022) empregaram medidas estatísticas de heterogeneidade, incluindo o teste do chi-quadrado, I^2 e tau-quadrado. Porém, para além da heterogeneidade estatística, é importante ponderar preocupações relacionadas à heterogeneidade metodológica. Isso porque aspectos como diferenças na dose e frequência de uso dos medicamentos e no tempo de seguimento são críticos no contexto de meta-análise em rede. Além disso, Lasa et al. (2022) não exploraram as diferenças entre os resultados encontrados nas comparações diretas e indiretas.

Quanto ao item 15 da AMSTAR-2, que aborda o viés de publicação da revisão sistemática, Lasa et al. (2022) mencionaram na metodologia que o risco desse viés foi investigado pelo teste de Egger, conforme relatado no RAC. Contudo, os respectivos resultados não foram explicitamente reportados no artigo. Infere-se que tenham embasado a avaliação da qualidade da evidência realizada por Lasa et al. (2022), no que se refere ao domínio de viés de publicação da ferramenta GRADE, porém não foi possível verificar sua adequação. Por entender que esta informação não está clara, reforçamos a postura conservadora de não rebaixar a classificação total da qualidade metodológica para este domínio crítico.

Na oportunidade, esclarecemos que a avaliação da qualidade metodológica foi realizada de modo rigoroso para todas as revisões incluídas. Logo, não se restringiu ao estudo de Lasa *et al.* (2022), que foi o único questionado nas contribuições da consulta pública.

Por outro lado, reconhecemos que o julgamento do item 7 e dos demais itens da AMSTAR-2 apontados como originalmente críticos pode ser reconsiderado, a depender das especificidades de cada revisão. Segundo as recomendações da AMSTAR-2, para o item 7, por exemplo, isso ocorre quando a equipe de revisão utiliza meta-análise para sumarizar estudos conhecidos, tais como os resultados de ensaios clínicos específicos realizados por um ou mais grupos colaborativos¹. Esse não é o caso das revisões sistemáticas incluídas no RAC, o que justifica a avaliação desse domínio como crítico.

Nesse contexto, ratificamos a avaliação do estudo de Lasa et al. (2022) como de baixa qualidade metodológica e de Burr et al. (2022) e Panaccione et al. (2023) como criticamente baixa.

Ademais, é fundamental esclarecer que a avaliação da qualidade metodológica se refere à cada revisão sistemática incluída, enquanto a avaliação da qualidade das evidências considera o conjunto de evidências por desfecho. Isso justifica a possibilidade de diferenças entre os julgamentos relacionados ao viés de publicação e à heterogeneidade na AMSTAR-2 e no sistema GRADE, por exemplo. Dessa forma, consideramos adequada a avaliação da qualidade das evidências por desfecho, tendo em vista as justificativas detalhadas no RAC da UAT 103.

Por fim, ressalta-se que a avaliação da qualidade das evidências leva em consideração o PICOT de interesse, não sendo possível comparar diretamente com os resultados de aplicação da GRADE em

outros escopos – por exemplo: revisões sistemáticas e diretrizes clínicas gerais sobre o tratamento da doença, não se restringindo às tecnologias ora avaliadas.

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

A favor da recomendação preliminar:

1. *“Em relação a análise econômica, foi calculado um impacto econômico de R\$ 1.718.674,73 a R\$ 3.901.633,22 no primeiro ano, R\$ 2.180.217,34 a R\$ 8.326.446,10 no quinto ano. No geral o medicamento avaliado tem um custo de indução e de manutenção significativamente superior ao vedolizumabe (já incorporado), respectivamente 15,5% e entre 131,0 e 206,4%. Em 2021, já tinha sido submetida à ANS a proposta para incorporação do medicamento Ustequinumabe com resultado negativo.” – Operadora*
2. *“Os argumentos sinalizados mostram que a economia apresentada como resultado da RCUI (-R\$ 46.157,45/QALY) é superestimada, visto que os pressupostos do modelo não foram devidamente fundamentados. No estudo de impacto orçamentário também foram observadas inadequações em relação às premissas utilizadas pelo proponente. A primeira delas trata-se de um market share subestimado, indo contra às argumentações apresentadas pelo proponente no relatório de submissão. Não foram considerados os custos de tratamento para pacientes > 85 kg, que são maiores e que representam parte considerável da população. Por fim, o custo de infusão intravenosa e de aplicação via subcutânea são incertos. O impacto orçamentário incremental em cinco anos apresentado pelo proponente foi de R\$ - 4.047.350,00, enquanto o calculado pelo parecerista da ANS variou entre R\$ 9.930.665,36 no cenário com market share conservador a R\$ 12.285.027,45 com market share agressivo.” – Entidade representativa de operadoras*

Contra a recomendação preliminar:

1. *“O controle adequado da doença sabidamente diminui as taxas de cirurgia e hospitalizações, o que, obviamente, ao longo do tempo, impactará de sobremaneira nos custos de tratamento da doença. Estudo de 2020 com UST demonstrou estatisticamente significativa redução de hospitalização e cirurgia na semana 8 e de cirurgia na semana 44, com uma economia total de US\$ 2.603,00 por paciente por ano (13). 6. A terapia anti-tnf (infliximabe), amplamente usada nos paciente naives de terapia biológica, e que seguirá sendo utilizada previamente ao UST, em caso de incorporação, atualmente possui alternativas biossimilares que reduziram consideravelmente o custo deste medicamento frente a molécula originadora. Como sociedade médica, gostaríamos que esta economia possa trazer benefícios ao nossos pacientes, aumentando o acesso a terapias que até o momento não possuem biossimilares, mas que se fazem importantes na linha de cuidado destas doenças crônicas. Esta solicitação de incorporação obedece justamente estas linhas de cuidando, ficando o UST restrito a paciente que apresentaram falhas ou eventos adversos com a terapia mais custo-eficaz já disponível (anti-tnf)” – Sociedade médica*
2. *“[...] vejo ótima perspectiva para seu uso - em pacientes falhados - tendo em vista que custos indiretos relacionados à doença ativa e à realização de colectomias ou complicações da doença (internações, absenteísmo) saem extremamente mais caro para as operadoras de saúde.” – Profissional de saúde*
3. *“A administração subcutânea facilita a aplicação reduzindo custos com clínicas de infusão.” – Sociedade médica*
4. *“[...] o uso do preço de ustequinumabe 130 mg divulgado nas revistas de precificação esta em total conformidade e apresenta suporte da regulamentação, conforme Orientação Interpretativa da CMED (28). Adicionado a isso, a prática consistente de preço de ustequinumabe (130 mg igual ao 90 mg) promovida desde o seu lançamento e a credibilidade da Janssen no mercado brasileiro*

garantem confiabilidade dos resultados nas análises econômicas [...] Além das limitações inerentes da análise de custo-minimização, é importante ressaltar que a comparação indireta de Lasa et al (2022) (12), usada como base para construção deste modelo de custo-efetividade, não chegou a uma conclusão de equivalência entre ustequinumabe e vedolizumabe, tendo mostrado que ustequinumabe traria maiores benefícios clínicos na fase de indução. Outras comparações indiretas, como a de Panaccione et al (2023) (19), reforçam que os medicamentos não são equivalentes. Agência internacionais de renome que fazem avaliação de ATS, como NICE e CADTH recomendaram em 2020 a incorporação de UST para RCU comparando com VDZ, usando o modelo econômico de análise de custo-efetividade, definindo portanto a superioridade do UST e tendo como base para esta comparação RSL com MAR (32,33).” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

5. “[...] vale ressaltar que a bula de ustequinumabe realmente prevê aplicação de 4 doses para pacientes com mais de 85kg, mas também prevê aplicação de apenas 2 doses para pacientes com 55kg ou menos (7). Sendo assim, ao se incluir pacientes com mais de 85kg nos cálculos seria importante também considerar os pacientes com 55kg ou menos para que a análise seja de fato verossímil. Além disso, é importante ressaltar que o dado de 52,87%, usado como parcela de pacientes com peso superior a 85kg pelo parecerista, refere-se a toda a população com RCU analisada no estudo conduzido por Back e colaboradores (2017) (41), ou seja, inclui pacientes em atividade da doença, mas também pacientes em remissão, sendo que esta última parcela corresponde a 83,92% do total [...] podemos concluir que não é correto utilizar o dado de 85kg para os 52,87%, pois não representa a realidade da população pleiteada para tratamento com UST – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
6. “Revisando o modelo de impacto orçamentário dos pareceristas, observou-se que houve uma inversão na multiplicação do percentual de pacientes com dose otimizada pelo número de pacientes sem dose otimizada, e vice-versa. Além disso, para administração de vedolizumabe foi considerado o custo de infusão subcutânea na fase de manutenção e não o de infusão intravenosa.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

Análise:

Ao serem analisadas as contribuições recebidas, foram ressaltadas como pontos críticos as fragilidades do modelo de custo-efetividade e impacto orçamentário apontadas no RAC da UAT 103, incluindo as influências do longo horizonte temporal (50 anos), da ausência de descontinuação do tratamento biológico ao longo do horizonte da análise, da otimização de dose de cada medicamento, do preço equivalente de ambas as apresentações do ustequinumabe e superdimensionamento do custo da administração intravenosa da terapia biológica. Destaca-se, contudo, que tais apontamentos já foram devidamente tratados na primeira versão do parecer de análise e são consistentes com incertezas estruturais adotadas em outros modelos da RCU.

Especificamente em relação à prática do preço equivalente entre as apresentações de ustequinumabe, uma contribuição específica do produtor da tecnologia ressalta que o dossiê apresentado à ANS adotando como cenário base a equivalência dos preços das apresentações é consistente com o preço publicado e divulgado em revistas de precificação nacionais. Neste contexto, a contribuição destaca que em sua Orientação Interpretativa nº 08 de 2017, a CMED confirma que as publicações especializadas de preço de grande circulação são mecanismos oficiais e que podem ser utilizados pelos atores da cadeia farmacêutica para definir os preços aplicados no setor e que, segundo a CMED, a comercialização de medicamentos com preço superior ao divulgado nas revistas especializadas de precificação são práticas consideradas abusivas e representam infração às normas de regulação, sujeitas, inclusive, a sanções. Todavia, foi novamente conduzido um cenário alternativo considerando o preço atualmente vigente na CMED como análise de sensibilidade. Isso se faz necessário no sentido de que, para fins das análises econômicas, em um cenário em que a incorporação de tecnologias em saúde ao rol ocorre de modo contínuo, é essencial a utilização de

preços de referência para os medicamentos e procedimentos – de modo a padronizar e manter a consistência entre a tecnologia proposta e seus comparadores, trazendo mais transparência para o processo e estabilidade nos resultados. Nesse sentido, o preço para medicamentos estabelecido no âmbito da CMED, sem descontos, é o parâmetro adotado. Trata-se de parâmetro aplicável ao país como um todo que permite a comparabilidade de estimativas econômicas de diferentes tecnologias, numa perspectiva mais conservadora.

Quanto à avaliação econômica, a contribuição de um representante de produtores de uma das tecnologias em análise destacou que a semelhança na maioria dos desfechos de eficácia e segurança relatados sugere a melhor adequação de uma análise de custo-minimização para comparação dos desfechos econômicos de *ustequinumabe* frente a *vedolizumabe*, sendo frágil e inadequado o suposto resultado de “dominância” na custo-utilidade apresentada pelo demandante. Apesar desta crítica ser consistente com as incertezas apontadas previamente no parecer, considera-se que a adoção do modelo de custo-efetividade no caso base foi consistente com as evidências atualmente disponíveis nos estudos de meta-análise apresentados, assim como aceito por outras agências de ATS internacionais no contexto da RCU.

Revisão do modelo de impacto orçamentário

Dentre as contribuições recebidas, alguns apontamentos suscitaram a necessidade de revisão do modelo de impacto orçamentário apresentado no RAC. Primeiramente, um ponto criticado pelas contribuições diz respeito à não consideração de doses menores em pacientes com peso corpóreo ≤ 55 kg (2 doses anuais). Da mesma forma, criticou-se o fato de que, apesar de conduzido em contexto brasileiro, o estudo adotado no RAC como fonte de peso corpóreo médio reflete um quadro clínico divergente da população-alvo por ter a maioria dos pacientes em quadro de remissão. Como sugestão, foi então encaminhado o estudo de Adedokunet al. (2022)², onde o acompanhamento de pacientes com doença de Crohn em uso de *ustequinumabe* relatou um peso corporal médio próximo de 70 Kg, adotado no caso base do proponente. Considerando-se que são procedentes os apontamentos, porém, que o estudo sugerido também diverge do quadro específico de RCU, o modelo proposto no RAC foi revisado considerando os dados do estudo de coorte multicêntrico publicado por Honap et al. (2022)³, o qual considera o uso de *ustequinumabe* em um contexto de mundo real em pacientes com quadro ativo de colite ulcerativa moderada a grave apesar do uso prévio de medicamentos biológicos, mais próximo, portanto, da população em discussão. No estudo, relata-se o uso das doses de indução de *ustequinumabe* de 260 mg, em 7 (6%), 390 mg, 76 (69%) e 520 mg, 27 (25%), respectivamente. Os valores da média ponderada de dose de acordo com o peso corpóreo na análise de impacto orçamentário foram revisados considerando estas novas estimativas, convergindo para uma média de 3,19 doses, diferente da média de 3,53 doses originalmente adotada.

Outros pontos com necessidade de revisão do modelo apontados nas contribuições dizem respeito a uma inversão dos percentuais de doses otimizadas e dos valores de custo de infusão intravenosa na aplicação de *vedolizumabe*. Tais pontos foram identificados e corrigidos na nova versão do modelo de impacto orçamentário. Considerando todos os ajustes citados e as mesmas premissas anteriormente adotadas, observa-se que tanto no cenário de *market-share* gradual e quanto conservador, o impacto incremental é positivo apenas nos três primeiros anos de incorporação, passando a ter um saldo negativo, indicando uma possível economia, a partir do quarto ano de incorporação. A revisão aponta então um impacto incremental médio no período de cinco anos de -R\$ 69.152,92 a -R\$ 231.445,63, conforme o cenário adotado (Tabela 1).

Tabela 1. Impacto orçamentário incremental revisado

Período	Cenário A - Sem <i>ustequinumabe</i> vs Cenário B - Gradual conservador	Cenário A - Sem <i>ustequinumabe</i> vs Cenário C - Gradual agressivo
2024	R\$ 1.247.233,69	R\$ 1.247.233,69

2025	R\$ 788.886,63	R\$ 901.584,72
2026	R\$ 132.108,07	R\$ 165.135,09
2027	-R\$ 726.127,86	-R\$ 968.170,49
2028	-R\$ 1.787.865,10	-R\$ 2.503.011,15
Total	-R\$ 345.764,58	-R\$ 1.157.228,14
Média anual	-R\$ 69.152,92	-R\$ 231.445,63

Dessa forma, apesar de ainda ter divergência em sua magnitude, a revisão do modelo é consistente com o argumento do demandante de possibilidade de redução de gastos ao longo da incorporação do ustequinumabe no tratamento da colite ulcerativa no contexto da saúde suplementar em um horizonte de cinco anos. Destaca-se, entretanto, a ressalva de que na ausência da premissa de preços equivalentes entre as apresentações de ustequinumabe, ou seja, adotando-se os preços atualmente regulados pela CMED, o impacto incremental passa a ser positivo em ambos os cenários, com uma média anual de R\$ 2,6 milhões no cenário B (gradual conservador) e R\$ 3,1 milhões no cenário C (gradual agressivo).

4.3. Outros assuntos

A favor da recomendação preliminar:

1. Não foram identificados outros assuntos a favor da recomendação preliminar da ANS.

Contra a recomendação preliminar:

1. *“Retocolite Ulcerativa é uma doença crônica de caráter recidivante e sem cura atualmente. Por acometer principalmente uma população jovem, podendo se manifestar desde a infância ela tem um enorme impacto sobre a vida social, psicológica, escolar e laborativa dos pacientes.”* – Profissional de saúde
2. *“[...] doença progressiva e potencialmente mutilante, com risco de câncer colorctal se não houver controle da atividade inflamatória. Sabemos pela literatura que nem todos os pacientes respondem ao mesmo mecanismo de ação, por razões ainda não elucidadas. Logo, apenas uma parcela dos pacientes irão se beneficiar com as medicações já liberadas, restando um perfil de pacientes que ficarão em atividade, com queda da qualidade de vida, ausência do trabalho devido a diarreia com sangue, depressão, isolamento social.”* – Instituição de saúde
3. *“Pacientes com RCU grave muitas vezes são refratários aos anti-TNF como o infliximabe e também à anti-integrina vedolizumabe. Outra vez, desenvolvem reações adversas graves ao infliximabe ou apresentam manifestações extra intestinais não cobertas pelo vedolizumabe Por isso, a importância de termos outra classe como a anti-interleucina ustequinumabe.”* – Conselho Profissional
4. *“Sabemos que 15% dos pacientes com DII vão evoluir com lesões de pele concomitantes e o UST trataria ambas as doenças imunomediadas. Não é possível cobertura pela psoríase pois para esta indicação não há indução venosa. Psoríase essa, que entrou no rol dos biológicos em 2021 junto com a RCU mas já tem 4 mecanismos de ação incorporados mesmo não sendo uma patologia com potencial letalidade que gera internações e cirurgias como a RCU.”* – Instituição de saúde
5. *“Quem é portador de doença de Crohn tem acesso a todos os medicamentos biológicos aprovados pela ANVISA. Já quem tem retocolite não tem acesso a todos os medicamentos. Porque aprovar o ustequinumabe apenas para portadores do CID.10 K50 - doença de Crohn e deixar de fora os pacientes com RCU - CID.10 K51? .”* – Conselho Profissional
6. *“[...] A única forma de conseguir o acesso ao medicamento hoje é judicializando o pedido. O caminho para chegar ao tratamento necessário é doloroso e sempre mais demorado, sem contar*

- com o desgaste emocional de enfrentar um processo judicial. Com a demora e o estresse essas pessoas pioram. Enquanto aguardam, muitos precisam de internação e/ou amputação do intestino. [...]” – Paciente
7. “Já vivi, algumas vezes, a experiência de controlar a inflamação após o uso do uestequinumabe, em pacientes refratários, já com indicação de colectomia, porém houve necessidade de judicialização. Não é justificável, portanto, que pacientes com doença refratária não tenham ao menos a chance de um tratamento com eficácia comprovada, que já é disponível no país, antes de serem encaminhados para colectomia [...]” – Instituição de saúde
 8. “[...] a esmagadora maioria dos pacientes brasileiros com Retocolite ulcerativa são jovens, que estão na fase ativa de trabalho e estudo e que, faltar ao trabalho para fazer infusões de 2, 3, 4 horas, têm impacto deste jovem no mercado de trabalho, estudo, viagens esportes etc. [...] A liberdade e qualidade de vida é infinitamente superior à infusão. Venho citar também o óbvio: não ter mais opções de tecnologias como o uestekinumabe para colite ulcerativa, que vem trazendo a vida de volta de quase TODOS os países democráticos do planeta pela questão do custo, é ignorar a existência humana de quem teve o “azar” de nascer com esta doença. [...]” – Paciente
 9. “[...] Importante ressaltar que os usuários da saúde suplementar contribuem com o plano de saúde regularmente e, assim, não podem ter negado o direito constitucional à saúde com um tratamento de eficácia comprovada em diversos estudos internacionais e disponível no país, sem que haja uma justificativa consistente do ponto de vista técnico e jurídico para esta negativa [...]” – Profissional de saúde
 10. “[...] Ter acesso à saúde de qualidade e de forma gratuita é um direito do brasileiro e um dever do Estado. Manter tratamentos de saúde somente em rede privada e não adicionar ao PCDT do SUS é ir de encontro a Constituição Federal de 88.” – Grupos/associação/organização de pacientes
 11. “Preliminarmente cumpre consignar que a Lei Federal nº 14.454/2022 reconheceu o caráter exemplificativo do Rol, prevendo em seu artigo 10, §13, incisos I e II, que a cobertura deverá ser autorizada pela operadora de planos de assistência à saúde quando: “exista comprovação da eficácia, à luz das ciências da saúde, baseada em evidências científicas e plano terapêutico; ou existam recomendações pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), ou exista recomendação de, no mínimo, 1 (um) órgão de avaliação de tecnologias em saúde que tenha renome internacional, desde que sejam aprovadas também para seus nacionais.” Nas demais hipóteses não contempladas pela Lei, a Fundação Procon - SP mantém sua posição no sentido de que o Rol de procedimentos deve ser considerado exemplificativo, ou seja, uma referência mínima de cobertura obrigatória, servindo apenas como orientação para as prestadoras de serviços de saúde. Assim, não pode ser utilizado de forma automática para exclusão de cobertura de procedimentos não listados no Rol ou não elencados na lei, mas que são necessários à garantia da saúde do consumidor. A inclusão dessa nova tecnologia, Ustequimumabe, representa mais uma opção na Saúde Suplementar para o tratamento de pacientes adultos com Retocolite Ulcerativa - RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs. Nesse sentido, tendo em vista que a indicação de uso da terapia e a definição do tratamento mais adequado à saúde do beneficiário deve ser aquela indicada pelo médico assistente, e que a inclusão no Rol reduz a necessidade de judicialização, opinamos pela incorporação dessa tecnologia. Órgão de defesa do consumidor.” – Órgão de defesa do consumidor
 12. “[...] não haveria possibilidade de considerar a incorporação do terceiro mecanismo (anti IL12/23) mas condicionada somente aos pacientes com falha, refratariedade, recidiva ou intolerância ao tratamento com ao menos um anti-TNF E com vedolizumabe?” – Conselho Profissional

13. *“Outro posicionamento para o Ustekinumab, seria o paciente com RCU que não respondeu ao anti-TNF e que tem manifestações extra-articulares como artrite psoriática, altralgia, psoríase.”*
– Consultoria
14. *“Embora reconheça que alguns pontos citados na Recomendação Preliminar sejam pertinentes, gostaria de destacar que a opção de mais uma medicação de excelente grau de tolerância, com facilidade de aplicação e de baixo risco de infecções ou reativações de infecções latentes, assim como de melhora tolerância em pacientes idosos e com passado de neoplasias, justificaria a aprovação do USTEQUINUMABE, com limitações que possam ser criadas pela Câmara Técnica, a fim de se evitar um uso sem racionalidade da droga, podendo ser aprovada para doentes falhados a outros biológicos, ou de elevados riscos de imunossupressão, ou ainda para doentes com RCU moderada a grave, não respondedores aos medicamentos já aprovados e incluídos no atual PCDT. Penso que a simples rejeição possa representar uma consequência maléfica para um grupo selecionado de pacientes, em situações para as quais os integrantes da ANS com certeza podem selecionar com rigor, através de critérios rigorosos que não prejudicarão os pacientes e não implicarão em significativa elevação dos custos do tratamento. Muitas proctocolectomias poderão ser, na pior das hipóteses adiadas, o que é um ganho significativo para os pacientes, face à atual existência de vários outros medicamentos, cuja eficácia e segurança estão sendo avaliadas em pesquisas clínicas e que poderão no futuro integrar o arsenal terapêutico de doentes com formas graves, doença que tem bem conhecido o seu potencial evolutivo para o cancer colo-retal e formas fulminantes de significativo risco de morbimortalidade.”* – Profissional de saúde

Análise:

Dentre as contribuições recebidas, conforme corroborado pelas justificativas destacadas acima, foram identificados os seguintes argumentos adicionais a favor da incorporação do ustequinumabe para indicação proposta:

- Evolução clínica e carga da RCU, com destaque para seu caráter crônico, progressivo e debilitante, com comprometimentos físicos e psicossociais, impactando na qualidade de vida dos pacientes, em sua maioria jovens e economicamente ativos.
- Existência de uma necessidade não atendida de tratamento e ampliação das opções terapêuticas – fornecendo uma opção adicional de tratamento para pacientes adultos com RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs, incluindo um novo mecanismo de ação e administração subcutânea, além de benefícios em manifestações extraintestinais.
- Facilitação do acesso ao tratamento, tendo em vista os altos custos do medicamento, bem como a piora do quadro clínico com o tempo transcorrido e o desgaste psicológico do paciente no processo de judicialização.
- Experiência/percepção de benefícios clínicos e psicossociais, incluindo comodidade posológica, perfil de segurança, maior adesão ao tratamento, melhora dos sinais e sintomas, ação sistêmica (inclusive em manifestações extraintestinais), redução de cirurgias e hospitalizações, melhora da qualidade de vida, aumento da autonomia do paciente e familiares e redução do absenteísmo no trabalho e nos estudos.
- Críticas quanto ao processo de incorporação de tecnologias no rol da ANS no que se refere: à recomendação preliminar desfavorável, mesmo com as experiências internacionais e evidências científicas a favor do uso do ustequinumabe no tratamento da RCU; e, à aprovação do ustequinumabe para outras condições clínicas, incluindo a doença de Crohn e psoríase.

Tais contribuições evidenciam a preocupação dos respondentes com a ampliação do rol de medicamentos para RCU cobertos pelos planos de saúde, de modo a incluir o agente anti-interleucina

ustequinumabe, evitando a necessidade de judicialização e favorecendo seu acesso aos beneficiários do sistema de saúde suplementar.

De fato, a via de administração do ustequinumabe é mais cômoda que a do vedolizumabe. Ademais, as contribuições recebidas demonstram benefícios clínicos e psicossociais do uso desse medicamento, segundo a experiência/opinião da sociedade médica, profissionais da saúde, pacientes e outros interessados. Por outro lado, conforme abordado na análise das contribuições apresentadas no item 4.1, embora as evidências científicas respaldem a eficácia e segurança do ustequinumabe, não é corroborada a certeza de sua superioridade em relação ao vedolizumabe na indicação proposta.

Nesse contexto, apesar do reconhecimento da necessidade médica e da carga humanística da RCU, a recomendação da ANS deve considerar, também, as evidências científicas sobre eficácia e segurança da tecnologia para a proposta indicada, a avaliação econômica de benefícios e custos em relação ao comparador já previsto no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como o impacto orçamentário da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

O processo de atualização do rol vem sendo aprimorado ao longo dos anos, o que tem se refletido na publicação de normativos que regulamentam o processo. Atualmente, a Resolução Normativa (RN) nº 555/2022 define que as propostas de alteração do rol devem ser apresentadas considerando um binômio específico que se refere à tecnologia (neste caso, o medicamento) e uma indicação de uso específica. A referida RN define como diretrizes do rito de atualização do rol a utilização dos princípios da avaliação de tecnologias em saúde e, neste sentido, cada nova proposta de incorporação ao rol deverá ser elaborada e analisada considerando as melhores evidências científicas do uso específico da tecnologia e sua indicação de uso.

Dessa forma, conforme discorrido no item 4.1, as particularidades de cada país e da indicação de uso em questão evidenciam o motivo de a incorporação do ustequinumabe para outras doenças e sistemas de saúde ser insuficiente para sua recomendação, no âmbito da saúde suplementar brasileira, para o tratamento da RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a terapia com anti-TNFs.

Outros assuntos abordados nas contribuições incluem críticas quanto à:

- Garantia do direito à saúde, relacionando a incorporação do medicamento em avaliação e de outras tecnologias disponíveis como direito constitucional à saúde. Foram destacados os gastos com o pagamento do plano de saúde, bem como a necessidade de incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS), frente às barreiras econômicas enfrentadas por muitos brasileiros. Ademais, a Organização de proteção ao consumidor argumentou que o rol da ANS é exemplificativo e não poderia ser utilizado como referência única para excluir a cobertura de procedimentos não listados, de modo que recomendação a favor do ustequinumabe para RCU reduziria a necessidade de judicialização nesses casos.

Quanto a tais aspectos, é fundamental esclarecer que o processo de incorporação de tecnologias de saúde no SUS e no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS ocorrem em contextos distintos: um se destina ao acesso à população atendida pelo sistema público de saúde no Brasil e o outro compreende os beneficiários de planos de saúde, respectivamente. Em ambos os casos são avaliadas as evidências clínicas e econômicas para subsidiar a tomada de decisão.

Por fim, registra-se contribuições a favor da incorporação do ustequinumabe para o tratamento da RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs com as seguintes sugestões:

- Diretrizes de utilização com ênfase na recomendação para pacientes com manifestações extraintestinais ou com elevado risco de imunossupressão ou condicionando à indicação aos casos com refratariedade, recidiva ou intolerância prévia com vedolizumabe, além dos anti-TNFs.

Tais propostas abrangeram critérios de indicação mais restritos, visando a redução do impacto orçamentário no âmbito da saúde suplementar. No entanto, o presente RAC versou sobre a incorporação do ustekinumabe para a indicação proposta, não fornecendo evidências clínicas e econômicas específicas para os segmentos indicados nessas contribuições. Destacamos que, para a análise de indicações diferentes do escopo da UAT 103, é necessário o envio de uma nova proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

5. OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Como considerações adicionais, destaca-se a ocorrência de repetições textuais nas justificativas discordantes da recomendação preliminar.

Um participante reportou discordância em relação à uma fala durante a reunião da COSAÚDE e recomendou o apontamento das respectivas referências técnicas durante a apresentação das recomendações de agências regulatórias e de ATS:

“[...] a NICE não prefere a cirurgia ao uso do Ustekinumabe, considerando a variável custo. É bem respaldada e clara a conclusão da NICE que opta pelo deferimento do uso do Ustekinumabe quando há falha do anti-TNF alfa para pessoas com colite ulcerativa [...] Sugiro ainda que em todas as apresentações de avaliação de agências reguladoras ou conselhos equivalentes à CONITEC que se mencione em referência qual o documento/site oficial e ano.” – Paciente

Conforme apresentado no RAC da UAT 103, ratificamos que a recomendação do NICE foi a favor do uso do ustekinumabe para pacientes que não podem ser tratados com anti-TNF alfa ou que apresentaram falha ao tratamento. No contexto em questão, as razões de custo-efetividade incremental do tratamento com ustekinumabe comparado a vedolizumabe compreenderam a faixa considerada custo-efetiva para o *National Health Service* (NHS), fundamentando a decisão de recomendação favorável. A referência deste documento está listada no respectivo RAC. A sugestão de indicação das referências das recomendações das agências regulatórias e de ATS durante a reunião da COSAÚDE foi registrada, para posterior análise pela equipe responsável.

Adicionalmente, foi recebida uma contribuição de empresa encaminhada ao Comitê Permanente de Regulação da Atenção à Saúde (COSAÚDE), em 24/10/2023 (ou seja, dentro do prazo para a Consulta Pública N° 118). Justificou-se o envio por e-mail, devido a dificuldades técnicas na submissão das respostas do respectivo formulário pela página oficial. Esta contribuição abordou questões relacionadas à otimização de dose no tratamento da RCU e argumentação favorável ao uso de estudo de custo-minimização em vez de custo-efetividade, já discutidas no item 4.2 deste relatório (evidências econômicas).

Por fim, uma outra contribuição apontou críticas em relação às diretrizes atuais de utilização:

“A ausência da definição de uma linha de cuidado dos pacientes com retocolite ulcerativa no Anexo II da RN 465 dificulta a análise da DUT proposta para ustekinumabe, visto que vedolizumabe pode ser utilizado como primeira linha de tratamento, assim como os anti-TNF.” – Entidade representativa de operadoras

Destacamos que, como parte do rito processual da ANS, caso haja proposta de alteração da DUT em questão, o envio deverá ser realizado a partir do preenchimento do formulário próprio disponibilizado na plataforma FormRol Web.

REFERÊNCIAS

1. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
2. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, Kowalski K, Sandborn WJ, Feagan B. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses of Ustekinumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. *Clin Ther*. 2022 Oct;44(10):1336-1355.
3. Honap S, Al-Hillawi L, Baillie S, Bancil A, Matini L, Lau R, Kok KB, Patel K, Walsh A, Irving PM, Samaan MA. Ustekinumab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis: a multicentre UK cohort study. *Frontline Gastroenterol*. 2022 Apr 28;13(6):517-523.

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.

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 118: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES

1. TECNOLOGIA E RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	
Nº UAT	105
Proponente	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACEUTICA LTDA
Tipo de PAR	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Tecnologia em saúde	Pomalidomida
Indicação de uso	Tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado refratário após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida
Recomendação Preliminar	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 recomendação preliminar	104	94,55%
Discordo da recomendação preliminar	6	5,45%
Total	110	100,00%

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

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a recomendação preliminar	105	96,33%
Discordo da recomendação preliminar	4	3,67%
Total	109	100%

Observações quanto ao ajuste da quantidade de contribuições:

Após a análise qualitativa: (i) uma contribuição discordante foi excluída pois claramente era referente ao processo de avaliação de outra tecnologia; (ii) uma contribuição dissonante

apresentou argumentos claramente a favor da incorporação da tecnologia e foi reclassificada para a categoria "Concordo com a recomendação preliminar".

2.3. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Paciente	48	43,64%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	38	34,55%
Outro	5	4,55%
Grupos/associação/organização de pacientes	5	4,55%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	3	2,73%
Conselho Profissional	3	2,73%
Órgão de defesa do consumidor	2	1,82%
Interessado no tema	2	1,82%
Operadora	1	0,91%
Entidade representativa de operadoras	1	0,91%
Sociedade médica	1	0,91%
Profissional de saúde	1	0,91%
Total Geral	110	100,00%

3. RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

Concordantes

- A tecnologia melhora a qualidade de vida.
- A tecnologia aumenta a sobrevida.
- Importante alternativa para pacientes com doença recidivada ou refratária.
- Existem evidências científicas que apoiam a tecnologia.
- A terapia foi incorporada por outras agências internacionais de incorporação de tecnologias.

Discordantes

- O ensaio clínico disponível possui falhas metodológicas (alto risco de viés).
- As evidências diretas avaliando a tecnologia em pacientes refratários à lenalidomida são escassas.
- Ausência de diferença estatisticamente significativa para o desfecho sobrevida global.
- Agências internacionais recomendaram a tecnologia mediante a negociação de preço.
- Existem outros esquemas terapêuticos já incorporados para a mesma indicação.

4. ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

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

A favor da recomendação preliminar:

1. *“A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH concorda com recomendação preliminar. O Mieloma Múltiplo é uma doença progressiva incurável e, em última análise, fatal. Mesmo com a disponibilidade de novos tratamentos, a maioria dos pacientes têm recidiva após aproximadamente 2 anos de tratamento, evoluindo, portanto, para MMRR (mieloma múltiplo recidivado refratário). As classes de medicamentos que compõem a terapia medicamentosa do MM são as drogas imunomoduladoras (como a talidomida, lenalidomida e pomalidomida), inibidores de proteassoma (como bortezomibe, carfilzomibe e ixazomibe) e os anticorpos monoclonais (daratumumabe, isatuximabe e elotuzumabe). A lenalidomida, droga com eficácia comprovada no cenário de tratamento de primeira linha, obteve sua aprovação na ANVISA em dezembro de 2017 e desde então, a projeção de pacientes MMRR previamente expostos, e inclusive refratários, à lenalidomida, é crescente, tornando-se ainda mais representativa após sua inclusão no ROL de procedimentos da ANS em abril de 2021. Este subgrupo de pacientes foi pouco representado em boa parte dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) envolvendo pacientes MMRR, à exceção dos estudos com pomalidomida, que foram desenhados objetivando especificamente esta população. Adicionalmente, dados recentes mostram que essa população recidivada e refratária a lenalidomida tem sobrevida global mais pobre do que pacientes expostos, mas não refratários. Assim, a população recidivada e refratária à lenalidomida é uma população difícil de tratar, configurando uma necessidade médica não atendida. Com o uso extensivo de lenalidomida nas linhas mais precoces de tratamento do MM, geralmente até a progressão da doença, há uma necessidade não atendida de esquemas comprovados e eficazes em caso de recidiva nessa população específica. Dentre as opções terapêuticas para MMRR, incluindo as atualmente incorporadas na saúde suplementar, as únicas a terem sido estudadas em ensaios clínicos avaliando exclusivamente pacientes com exposição prévia à lenalidomida foram os esquemas contendo pomalidomida...” – Sociedade médica.*

Contra a recomendação preliminar:

2. *“Discordamos da recomendação preliminar da ANS pela incorporação do medicamento para mieloma múltiplo. Os efeitos antitumorais da pomalidomida são mediados pela ligação à proteína cereblon, um componente do complexo ubiquitina-ligase. A pomalidomida inibe a proliferação de células tumorais e induz a apoptose. Assim como a lenalidomida, a pomalidomida atua através da ligação ao cereblon. No entanto, foram observadas diferenças notáveis entre os efeitos dos dois IMiDs, que resultam em pomalidomida sendo ativa em células que são resistentes à lenalidomida. Adicionalmente, além de ter atividade antitumoral direta, a pomalidomida tem efeitos imunomoduladores. Medicação é indicada para o tratamento de pacientes que apresentam mieloma múltiplo recidivado refratário (MMRR) após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida. O Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença progressiva incurável e, em última análise, fatal. Mesmo com a disponibilidade de novos tratamentos, a maioria dos pacientes têm recidiva após aproximadamente 2 anos de tratamento, evoluindo, portanto, para MMRR. As classes de medicamentos que compõem a terapia medicamentosa do MM são as drogas imunomoduladoras, inibidores de proteassoma e os anticorpos monoclonais. Avaliando as evidências disponíveis, os dados da medicação são oriundos de um único ECR fase III com comparador de terapia dupla. Esse ECR apresentou um curto tempo de seguimento (15,9 meses) em comparação a outros estudos semelhantes com mais de 20 meses. Todos os pacientes avaliados tinham ECOG 0 e 1. Aconteceu a interrupção de 67% dos pacientes do braço intervenção devido a EA ou falha no tratamento. Não há evidências diretas comparando pomalidomida com daratumumabe ou outros esquemas usados na recidiva...” – Operadora.*

3. *“Discordamos da recomendação preliminar da ANS de incorporação da pomalidomida associada a bortezomibe e dexametasona para tratamento do mieloma múltiplo recidivado refratário, após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida. O ensaio clínico randomizado, aberto e de fase III da tecnologia que comparou pomalidomida + bortezomibe + dexametasona com bortezomibe + dexametasona (OPTIMISMM) mostrou ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos para o desfecho de sobrevida global (HR: 0,98 [IC 95%: 0,73 a 1,32]). Apesar do resultado de superioridade estatística para pomalidomida + bortezomibe + dexametasona no desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP) (HR: 0,61 [IC 95%: 0,48 a 0,77]), destaca-se que a interpretação desse resultado deve ser realizada com cautela, devido à natureza aberta do ECR, sendo passível de estar enviesado. Em relação à população incluída no estudo, 30% dos pacientes não eram refratários a lenalidomida, indo contra a DUT apresentada na submissão da tecnologia. Além disso, mais de 90% dos pacientes incluídos no estudo possuíam ECOG de 0 a 1, medida que traduz um estado de saúde consideravelmente bom dos pacientes. Esse status da população do estudo não reflete a realidade da maioria dos pacientes com mieloma múltiplo recidivados ou refratários, visto que estão em segunda ou terceira linha de tratamento. As meta-análises incluídas no PTC de submissão compararam indiretamente pomalidomida + bortezomibe + dexametasona com as demais terapias triplas. É importante destacar que as populações dos estudos incluídos nessas meta-análises são heterogêneas, ao exemplo da variação da proporção de pacientes refratários à lenalidomida indo de 18% a 92%. Esse fato torna a imprecisão dos resultados apresentados ainda maior.”* – Entidade representativa de operadoras.

Análise:

1. A eficácia e segurança da associação entre Pomalidomida, Bortezomibe e dexametasona (PVd) é baseada em um ensaio clínico randomizado (ECR) e duas revisões sistemáticas com metanálise em rede. O ECR (OPTIMISMM) comparou PVd versus Vd e os resultados mostraram que a associação PVd: i. provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão (39% - moderada certeza da evidência); ii. pode aumentar a taxa de resposta completa (4 vezes mais - baixa certeza da evidência); iii. pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida (baixa certeza da evidência); iv. há incertezas sobre o efeito do PVd na incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa). As revisões sistemáticas com metanálise em rede demonstram que o PVd está associado à redução do risco de progressão da doença quando comparado ao Vd.

Além disso, a terapia está proposta para uma doença incurável e associada à piora da qualidade de vida quando há progressão da doença. A proposta de incorporação contempla a terapia como uma opção terapêutica para pacientes refratários à lenalidomida, que na linha de cuidado possuem poucas opções atualmente incorporadas.

2-3.

Para justificar a incorporação de uma tecnologia é necessário considerar as evidências comparativas de eficácia e segurança, seguidas de aspectos de custo-efetividade e impacto orçamentário. Adicionalmente, destaca-se que a análise para tomada de decisão quanto à recomendação de incorporação de tecnologias ao Rol é multicritério, onde se considera o benefício clínico comprovado, alinhamento às políticas nacionais de saúde e estimativas econômico-financeiras alinhadas ao benefício clínico, dentre outros.

A eficácia e segurança da associação entre Pomalidomida, Bortezomibe e dexametasona (PVd) é baseada em um ensaio clínico randomizado (ECR) e duas revisões sistemáticas com metanálise em rede. O ECR (OPTIMISMM) comparou PVd versus Vd e os resultados mostraram que a associação PVd: i. provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão (39% - moderada certeza da evidência); ii. pode aumentar a taxa de resposta completa (4 vezes mais - baixa certeza da evidência); iii. pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida (baixa certeza da evidência);

iv. há incertezas sobre o efeito do PVd na incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa). As revisões sistemáticas com metanálise em rede demonstram que o PVd está associado à redução do risco de progressão da doença quando comparado ao Vd. Quanto aos demais comparadores avaliados, há incertezas inerentes às análises derivadas de comparações indiretas. Em relação ao estudo de impacto orçamentário, é estimada economia média anual da ordem de -R\$ 25,4 milhões com a incorporação da tecnologia à saúde suplementar.

A heterogeneidade da população foi considerada na elaboração da certeza da evidência, assim como o fato de apenas um subgrupo da população dos estudos incluídos serem refratários ao tratamento com lenalidomida.

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

A favor da recomendação preliminar:

1. *“...Por fim, também apresenta substancial redução de impacto orçamentário para o sistema, conforme apresentado no RAC elaborado pela ANS para a avaliação da UAT 105 que apresentou impacto orçamentário com economia de R\$ 41.799.602,58 em cinco anos. Cabe ressaltar também que esta submissão contou com a chancela da Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH).” – Empresa detentora do registro.*

Contra a recomendação preliminar:

2. *“Em relação a análise econômica, observamos que a incorporação pode ocasionar economia, porém as diversas agências internacionais recomendaram o uso da medicação apenas mediante negociação de preço. Reiteramos que hoje já existe a possibilidade de outros esquemas terapêuticos para atender essa população e por isso discordamos da recomendação preliminar da ANS pela incorporação do medicamento ao ROL de procedimentos.” – Operadora.*

Análise:

1. O relatório de análise crítica estimou um impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da pomalidomida associada ao bortezomibe e a dexametasona foi de R\$ -126.856.220,88 (média anual de R\$ -25.371.244,18) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e um *market share* alvo de 24% no quinto ano.
2. Para justificar a incorporação de uma tecnologia é necessário considerar as evidências comparativas de eficácia e segurança, seguidas de aspectos de custo-efetividade e impacto orçamentário. Adicionalmente, destaca-se que a análise para tomada de decisão quanto à recomendação de incorporação de tecnologias ao Rol é multicritério, onde se considera o benefício clínico comprovado, alinhamento às políticas nacionais de saúde e estimativas econômico-financeiras alinhadas ao benefício clínico, dentre outros. Além disso, a terapia está proposta para uma doença incurável e associada à piora da qualidade de vida quando há progressão da doença. A proposta de incorporação contempla a terapia como uma opção

terapêutica para pacientes refratários à lenalidomida, que na linha de cuidado possuem poucas opções atualmente incorporadas.

4.3. Outros assuntos

-

Análise:

Não se aplica.

5. OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Não há.

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

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 118: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES

1. TECNOLOGIA E RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	
Nº UAT	108
Proponente	ELI LILLY DO BRASIL LTDA
Tipo de PAR	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Tecnologia em saúde	Abemaciclibe em combinação com terapia endócrina
Indicação de uso	Tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo e linfonodo positivo
Recomendação Preliminar	Desfavorável

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT- Unidade de Análise Técnica

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

Opinião	Qtd.	%
Discordo da recomendação preliminar	563	73,40
Concordo com a recomendação preliminar	201	26,21
Concordo/discordo parcialmente da recomendação preliminar	3	0,39
Total	767	100,00

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

Opinião	Qtd.	%
Discordo da recomendação preliminar	574	74,83
Concordo com a recomendação preliminar	192	25,03
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	1	0,13
Total	767	100,00

Observações quanto ao ajuste da quantidade de contribuições:

Após a análise qualitativa: (i) 09 contribuições concordantes apresentaram argumentos claramente a favor à incorporação da tecnologia e foram reclassificadas para a categoria "Discordo da recomendação preliminar" e , (ii) 02 contribuições que concordaram/discordaram parcialmente apresentaram argumentos claramente a favor da incorporação da tecnologia e foram reclassificadas para a categoria "Discordo da recomendação preliminar".

2.3. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	210	27,38%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	185	24,12%
Paciente	101	13,17%
Interessado no tema	84	10,95%
Conselho Profissional	75	9,78%
Outro	48	6,26%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	22	2,87%
Empresa/Indústria	14	1,83%
Instituição de saúde	9	1,17%
Sociedade médica	7	0,91%
Grupos/associação/organização de pacientes	5	0,65%
Instituição acadêmica	2	0,26%
Consultoria	2	0,26%
Entidade representativa de operadoras	1	0,13%
Entidade representativa de prestadores	1	0,13%
Operadora	1	0,13%
Total Geral	767	100,00%

3. RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

Concordantes

- O ensaio clínico disponível possui limitações metodológicas.
- Não há dados robustos de sobrevida global.
- Razão de custo-efetividade é elevada.
- Agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde recomendaram a incorporação mediante negociação de preço.

Discordantes

- O medicamento é efetivo e reduz sobrevida livre de progressão.
- O câncer de mama é uma das principais causas de mortalidade no Brasil.
- Medicamento oral é necessário para aumentar a adesão dos pacientes.
- É necessária a inclusão de terapias adjuvantes.

- Eventos adversos são manejáveis.
- Estudo MonarchE demonstrou benefício com o uso da intervenção.
- Agências internacionais recomendam a incorporação do medicamento.
- Diretrizes recomendam o medicamento.
- Horizonte temporal da análise econômica de 5 anos é insuficiente para captar a economia potencial do medicamento.
- Medicamento é o primeiro inibidor de CDK4/6 que possui benefício para pacientes com câncer de mama.

4. ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

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

A favor da recomendação preliminar:

1. *“...Avaliando as evidências disponíveis, observamos que a evidência clínica principal apresenta limitações importantes associadas ao desenho do estudo, por ser tratar de um estudo aberto, e pelo fato de ser um estudo ainda em andamento. Os dados publicados de MonarchE são análises interinas, não representando o resultado final do grupo de pacientes incluídos no estudo (87% dos pacientes do grupo abemaciclibe não haviam concluído o tratamento no momento da análise). Além disso, o desfecho de sobrevida global ainda não teve sua mediana alcançada em ambos os grupos de tratamento, o que impede uma análise desse desfecho. As ciclinas são notoriamente conhecidas por serem tratamentos tóxicos aos pacientes que as utilizam, inclusive o resultado do estudo revela uma possível piora da qualidade de vida dos pacientes (baixa certeza da evidência). O abemaciclibe pode aumentar a incidência de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos...”* – Operadora.
2. *“O estudo pivotal da tecnologia, o ensaio clínico randomizado aberto de fase III MonarchE, incluiu quatro publicações de análises interinas de abemaciclibe para a indicação proposta. O motivo da ausência de estudos que incluíssem dados completos se dá pelo fato de que MonarchE possui previsão de conclusão para 2029, o leva a uma incerteza dos resultados apresentados. Os resultados apresentados no seguimento de dois anos publicados em 2020 mostram uma redução em 25% da probabilidade de não ter doença invasiva até o momento da análise desse desfecho no grupo abemaciclibe em comparação com o grupo terapia endócrina. Entretanto, esse resultado é incerto, visto que a sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) é um desfecho substituto da sobrevida global (SG). Nesse estudo, a SG foi considerada imatura. No estudo Johnston 2022 com seguimento de quatro anos, o resultado da análise interina da SG mostrou uma sobreposição das curvas de Kaplan-Meier de ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa e com intervalo de confiança indicando possibilidade de morte ou sobrevida do paciente (HR: 0,929 [IC 95%: 0,748 a 1,153]). Ainda, nenhum dos grupos alcançou a mediana do desfecho. A frequência de eventos adversos substancialmente superior em pacientes submetidos à associação de Abemaciclibe e terapia endócrina foi reportada em ambos os seguimentos, principalmente para diarreia e neutropenia. As ciclinas, classe de medicamentos em que se insere o Abemaciclibe, são notoriamente conhecidas por serem tratamentos tóxicos aos pacientes que as utilizam. Por isso, em 2023, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica lançou um guia que orienta o manejo*

da toxicidade desses medicamentos, incluindo Abemaciclibe...” – Entidade representativa de operadoras.

Contra a recomendação preliminar:

3. *“A recomendação preliminar de não concordar com o uso de Abemaciclibe em pacientes com câncer de mama (CM) inicial é baseada em uma análise de evidências com certeza baixa a moderada quanto ao aumento da sobrevida global (SG) e à redução do risco de progressão da doença. No entanto, há argumentos sólidos para apoiar a incorporação do Abemaciclibe nesse cenário: Demora na SG para pacientes com CM inicial: É bem conhecido que o desfecho de sobrevida global (SG) pode levar bastante tempo para se manifestar, especialmente em pacientes com CM inicial. Portanto, é esperado que os benefícios em termos de SG possam demorar a ser observados. No entanto, outros desfechos, como Sobrevida Livre de Doença Invasiva (SLDI) e Sobrevida Livre de Recorrência da Doença (SLRD), podem fornecer indicações mais imediatas da eficácia do tratamento. Uso de endpoints aceitos pelos órgãos reguladores: Em situações em que a sobrevida pode ser prolongada, o uso de endpoints como SLDI e SLRD é aceitável e reconhecido pelos órgãos reguladores. Esses endpoints são clinicamente relevantes e podem indicar eficácia terapêutica antes que os benefícios na sobrevida global se tornem evidentes...” - Empresa/Indústria.*
4. *“Também, os dados de segurança da medicação são aceitáveis em relação aos seus efeitos colaterais, os quais já se conhecem do uso no cenário metastático, aprovados e incorporados ao ROL. O benefício do tratamento com Abemaciclibe superam os riscos dos eventos adversos, já conhecidos e muito bem manejados nas pacientes do cenário metastático. Como é sabido, os eventos adversos são manejáveis e reversíveis e em geral de baixo grau.” – Familiar, amigo ou cuidador de paciente.*
5. *“B. Aumento da incidência de eventos adversos e piora na qualidade de vida, Conforme excertos retirados do Relatório Preliminar da COSAÚDE e do Relatório de Análise Crítica sobre a UAT 108, houve questionamentos quanto à segurança e qualidade de vida relacionados a abemaciclibe no contexto proposto para incorporação: “Pode aumentar a incidência de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos (baixa certeza da evidência).” “Pode resultar em piora da qualidade de vida (baixa certeza da evidência).” Em adição aos argumentos apresentados no item anterior relacionado à certeza baixa da evidência, cabe reforçar que é esperado que num cenário de adição de medicação ao tratamento, haja um aumento da incidência de EAs versus o braço controle. No estudo MonarchE, o EA mais frequente no braço em tratamento com abemaciclibe foi a diarreia, evento que em sua maioria foi de Grau 1 (45%), ocorreu de forma precoce (tempo médio para início para qualquer grau foi de 8 dias), se mostrou de curta duração (duração média para graus 2 e 3 é de 6 e 5 dias, respectivamente), bem como manejável e reversível quando tratada prontamente com medicação antidiarreica, educação do paciente e adaptações dietéticas, com possíveis ajustes de dose conforme protocolo. Tal evento adverso foi manejável e reversível, sendo de baixo grau, e não possuindo qualquer impacto detrimental em qualidade de vida ou patient reported outcomes (PROs). Ademais, apenas 4,8% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido à diarreia. Em geral, especialistas concordam que os EAs de abemaciclibe são geralmente bem tolerados (1-3). No Brasil, o manejo clínico de pacientes com câncer de mama em tratamento com abemaciclibe, incluindo o manejo de eventos adversos, é de amplo conhecimento da sociedade médica e profissionais de saúde no âmbito do sistema de saúde suplementar, uma vez que abemaciclibe foi incorporado ao Rol de Procedimentos da ANS em abril de 2021 e desde então faz parte do arsenal terapêutico para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático (4). Outros EAs que se mostraram frequentes no estudo MonarchE foram: neutropenia, fadiga e náusea, todos em sua maioria de baixo grau. Em qualquer grau foram relatados em 45,8%, 40,6%, 29,5% dos*

pacientes, respectivamente. Importante ressaltar que estes EAs estão presentes no perfil de segurança em outras drogas oncológicas no mercado, assim como seu próprio manejo é empregado de forma rotineira na prática clínica pela classe médica (1,5). Cumpre reforçar que, conforme dados da última atualização do estudo apresentada no dia 20 de outubro de 2023, na ESMO, não houve fatos novos relacionados à segurança (6).” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada.

6. *“Considerando tal racional, a aprovação regulatória de tecnologias para o tratamento adjuvante não exige que a SG seja estatisticamente significativa no momento da submissão e aprovação de registro. Isso possibilitou o registro de abemaciclibe como o primeiro inibidor de CDK4/6 para o tratamento adjuvante de câncer de mama precoce no Brasil, o que representa a primeira aprovação de um novo tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama inicial RH/HER2- nos últimos 16 anos (8). Em 2019, uma meta-análise incluindo 8 estudos e dados de paciente com câncer de mama HER2 (n = 21.480 pacientes) investigou a sobrevida livre de doença como um desfecho substituto para SG. As associações entre a sobrevida livre de doença e a SG foram fortes tanto a nível do paciente quanto a nível do estudo (r.=0.90 [95% CI 0.89-0.90] e R2 of 0.75 (95% CI 0.50-1.00), respectivamente). Os autores concluíram que a sobrevida livre de doença era um substituto apropriado para SG (2). Sendo assim, e corroborado pelas recomendações mais recentes do consenso STEEP (Standardized Definitions for Efficacy End Points), SLDI e SLRD foram os desfechos principais definidos em MonarchE, considerando que estes são fortes substitutos para SG. O uso destes desfechos viabiliza uma estimativa de eficácia em menos tempo, visto que são mais frequentes do que óbito, um desfecho inerentemente raro no contexto do câncer de mama precoce, cuja espera retardaria o desenvolvimento e aprovação, restringindo o acesso das pacientes às terapias inovadoras (1,9). Concluindo, o desfecho SLDI é considerado como um desfecho particularmente relevante no manejo do câncer de mama inicial, condição na qual a manutenção de um estado livre de doença (em outras palavras, cura funcional) é o objetivo primário (4,9). Observa-se que, desde a mais recente modificação do rito de atualização do Rol de Procedimentos, a partir das imposições trazidas pela Lei 14.307/22 e da Resolução Normativa nº 555/22, foram concluídas as análises de um total de 26 Unidades de Análise Técnicas (UATs) com propostas de incorporação de medicamentos oncológicos orais, das quais 25 UATs referiam-se a medicamentos oncológicos para câncer em estágio avançado e/ou metastático e dentre as quais, 20 foram incorporadas ao Rol de Procedimentos da ANS. A única UAT que não era para o tratamento de câncer avançado e/ou metastático foi abemaciclibe para o tratamento adjuvante, cuja primeira proposta de incorporação recebeu recomendação final desfavorável. Diante de tão baixa disponibilidade de novas opções terapêuticas inovadoras para câncer em estágios iniciais com intenção curativa, sugere-se que suas respectivas avaliações sejam feitas usando parâmetros adequados, considerando suas características, uma vez que são tecnologias que implicam numa potencial redução de casos que evoluem para um estágio avançado, onde o cuidado passa a ser paliativo, e os custos do tratamento tendem a ser consideravelmente maiores em comparação aos de estágios iniciais (10).” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada.*

Análise:

1 e 2) O relatório de análise crítica identificou evidências de certeza baixa a moderada, a análise da população de pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de mama precoce em alto risco de recorrência, RH+ e HER2- e linfonodo positivo mostrou que o abemaciclibe associado à terapia endócrina, quando comparado à terapia endócrina isolada, provavelmente aumenta a sobrevida global do paciente (8%), pode resultar em redução do risco de progressão da doença, avaliada através de sobrevida livre de doença invasiva (34%) e livre de metástase à distância (35%) e pode resultar em piora da qualidade de vida (baixa certeza da evidência).

3) Reconhecemos a dinâmica de eventos associada à condição clínica e a dificuldade em atingir o número suficiente de eventos para análise robusta de sobrevida global. Também entendemos a necessidade de se considerar desfechos intermediários de sobrevida, como a sobrevida livre de progressão, e sobrevida livre de doença invasiva e sobrevida livre de recorrência da doença.

O relatório de análise crítica estimou que o abemaciclibe pode resultar em redução do risco de progressão da doença, avaliada através de sobrevida livre de doença invasiva (34%) e livre de metástase à distância (35%).

No entanto, ao se considerar estes desfechos, é importante não ignorar as limitações inerentes a estas medidas: os desfechos precisam ser avaliados e as incertezas associadas às suas estimativas precisam ser ressaltadas no processo decisório.

4 e 5) De acordo com análise realizada no relatório de análise crítica, o abemaciclibe pode aumentar a incidência de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos. A contribuição de que o aumento de eventos adversos é esperado em um tratamento oncológico (uma vez que a comparação realizada foi contra placebo) e que os eventos mais comuns são manejáveis é importante e será considerada no processo de análise da tecnologia.

6) Conforme descrito na contribuição 3 e 4, concordamos que a utilização de desfechos intermediários de sobrevida é importante em condições de saúde como a em análise, contudo, os desfechos intermediários precisam ter suas limitações ressaltadas. No relatório de análise crítica, os desfechos (SLPG, SLD) do estudo MonarchE foram considerados e avaliados de maneira apropriada. É importante destacar que para justificar a incorporação de uma tecnologia, é necessário considerar as evidências comparativas de eficácia e segurança, seguidas de aspectos de custo-efetividade e impacto orçamentário. Adicionalmente, destaca-se que a análise para tomada de decisão quanto à recomendação de incorporação de tecnologias ao Rol é multicritério: benefício clínico comprovado, alinhamento às políticas nacionais de saúde e estimativas econômico-financeiras alinhadas ao benefício clínico, dentre outros.

4.2. Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)**A favor da recomendação preliminar:**

1. *“Em relação a análise econômica, a estimativa de impacto orçamentário mostra total acumulado em 5 anos de R\$ 833.997.576,66 (média anual de 166.799.515,33) no cenário projetado com a incorporação do abemaciclibe, em um horizonte temporal de 5 anos e um market share alvo de 90,0% no 5º ano. As incertezas da evidência clínica refletem na análise econômica, visto que os dados do MonarchE foram utilizados para alimentar o modelo. O resultado da análise de impacto orçamentário apresenta um impacto incremental acumulado subestimado, visto o market share considerado pelo proponente. Foi encontrado um RCEI de R\$ 278.232/QALY para a medicação e*

inclusive agências internacionais de ATS somente incorporaram a tecnologia mediante negociação para redução do preço. Por isso, concordamos com a recomendação preliminar da ANS pela não incorporação do medicamento ao ROL de procedimentos.”– Operadora.

2. *“Além disso, a RCUI de R\$ 278.323/QALY, apesar de subestimada, representa cerca de sete vezes o limiar de custo-efetividade definido pela CONITEC. Na análise de impacto orçamentário, as premissas utilizadas pelo proponente em relação ao market share estão subestimadas. Enquanto a variação apresentada na presente submissão pelo proponente foi de 25% no quinto ano pós incorporação, um estudo de mundo real que avaliou a difusão das ciclinas pós incorporação para linhas de tratamento subsequentes na Saúde Suplementar, mostrou que o market share desses medicamentos chegou a 95% da população elegível. O impacto orçamentário total após cinco anos calculado pelo proponente foi de R\$ 277.582.469,11, enquanto o calculado pelo parecerista da ANS foi de R\$ 833.997.576,66.” – Entidade representativa de operadoras.*

Contra a recomendação preliminar:

3. *“Duas agências internacionais de ATS somente incorporaram a tecnologia mediante redução do preço ou acordo comercial. Conforme excerto retirado do Relatório Preliminar da COSAÚDE e do Relatório de Análise Crítica sobre a UAT 108, houve questionamentos quanto a recomendação positiva da tecnologia por 2 agências específicas de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) internacionais, NICE e CADTH, e as condições para tal: “Duas agências internacionais de ATS somente incorporaram a tecnologia mediante redução do preço ou acordo comercial com a empresa detentora do registro, com o objetivo de reduzir o impacto das incertezas apontadas no ensaio clínico MonarchE.” O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) passou a recomendar abemaciclibe em combinação com terapia endócrina como uma opção para tratamento adjuvante de câncer de mama inicial (RH, HER2-), linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência em 2022. (1) A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) para incorporação da referida tecnologia versus terapia endócrina isolada foi de £ 9.164/QALY, sendo, portanto, custo-efetiva, já que a RCEI está abaixo do limiar de custo-efetividade aceitável pelo National Health Service – NHS do Reino Unido, que é de cerca de £ 30.000/QALY. Considerando que o NICE condicionou tal incorporação a um suposto acordo comercial, faz sentido que seja o mesmo acordo negociado para abemaciclibe no contexto metastático, também recomendado pela agência, condicionado a um acordo comercial. (2) Em outubro de 2022, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) também passou a recomendar o reembolso de abemaciclibe em combinação com terapia endócrina para tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial RH, HER2-, nodo-positivo, com alto risco de recorrência (definido por características clínico-patológicas e um escore Ki-67 de pelo menos 20%) desde que certas condições fossem atendidas, como a redução da RCEI para ser considerada custo-efetiva, uma vez que esta agência tem estipulado um limiar de custo-efetividade da ordem de 50.000 dólares canadenses/QALY. (3) Conclui-se, portanto, que as negociações de preço propostas pelas duas agências mencionadas não são condição visando a redução do impacto de incertezas referentes ao estudo MonarchE. Cabe mencionar que além do NICE e CADTH, o Scottish Medicines Consortium (SMC) também manifestou parecer favorável a incorporação de abemaciclibe no contexto adjuvante para uso no sistema de saúde da Escócia em dezembro de 2022 considerando que o tratamento representa um avanço terapêutico importante oferecendo benefício na sobrevida livre de doença invasiva.(4) Através desta contribuição, aproveitamos para citar outros países que também obtiveram recomendação positiva para o reembolso de abemaciclibe em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante, seguindo mecanismos de avaliação e financiamento distintos: • Alemanha; (5) • Bélgica; (6) • Espanha; (7) • Itália; (8) • México; (9) • Singapura; (10) • Suécia. (11) Cumpre ressaltar que os resultados das*

análises econômicas apresentadas para o presente processo de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) conduzido pela ANS são conservadores, uma vez que na prática a CMED estabelece um preço máximo e as negociações comerciais são sempre acrescidas de descontos para as operadoras de saúde. Sendo esta a quarta indicação de abemaciclibe a ser incorporada ao Rol de Procedimentos, as negociações em vigor para o contexto das indicações previamente incorporadas deverão ser o ponto de partida para as negociações envolvendo o tratamento de adjuvância”. - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada.

4. *“Sobre o parâmetro “progressão estimada de participação no mercado”, esclarecemos que o racional de market share apresentado na AIO considera a adoção gradual de abemaciclibe em combinação com terapia endócrina ao longo do período de 5 anos, iniciando com uma participação de 5%, acrescida de 5 p.p. a cada ano, chegando a 25% no ano 5. Tal premissa baseou-se em projeções internas feitas pela Lilly, bem como pesquisa com especialistas e experiência em outros países. Considerando a argumentação dos pareceristas, que entendem que essa premissa pode estar subestimada e refizeram a projeção de market share presumindo um cenário que inicia com 10% no ano 1 e chega a 90% no ano 5, entendemos que essa taxa de adoção proposta está superestimada e justificamos: i. No contexto da Saúde Suplementar, é sabido que embora tecnologias tidas como “alto-custo” sejam incorporadas ao Rol de Procedimentos, existe uma parcela importante de operadoras de saúde que ainda sim possuem e aplicam seus próprios processos para incorporação de tecnologias em saúde em seus protocolos clínicos. ii. Entendemos que possa ter sido usado como embasamento para tal racional, estudos de mercado feitos no contexto de doença metastática. Entretanto, ressaltamos que a incorporação dos três inibidores de quinases dependentes de ciclinas [iCDK] 4/6 disponíveis no Brasil (abemaciclibe, palbociclibe e ribociclibe), no contexto metastático traz à tona uma questão concorrencial que pode impactar em maior penetração de mercado da classe terapêutica. Havendo atualmente apenas uma opção de inibidor de quinases dependentes de ciclinas [iCDK] 4/6 no mercado aprovada para o tratamento em adjuvância, o abemaciclibe, entendemos que o impacto inerente a concorrência de mercado e aumento da penetração é menor. Sendo assim, ajustamos a progressão estimada de participação de mercado, assumindo um cenário intermediário entre o que foi primariamente apresentado pela Lilly, e a proposta dos pareceristas. Neste cenário, assumindo a incorporação, o market share no ano 1 seria de 20%, no ano 2 de 30%, no ano 3 de 40%, no ano 4 de 50% e no ano 5 de 60%. Neste cenário, e considerando que abemaciclibe consta na lista de medicamentos oncológicos que possuem isenção de ICMS, conforme Convênio 162/94 do CONFAZ (Conselho Nacional de Política Fazendária do Ministério da Fazenda), o impacto orçamentário incremental no primeiro ano de incorporação da indicação seria cerca de R\$ 56 milhões a R\$ 174 milhões no quinto ano, totalizando um acumulado em cinco anos de R\$ 571 milhões. O modelo de impacto orçamentário com tais ajustes será anexado ao formulário. Ademais, uma vez que abemaciclibe já está incorporado ao Rol de Procedimentos desde 2021 para o tratamento de câncer de mama metastático, a Lilly ressalta que já possui acordos comerciais com diversas operadoras de saúde para sua comercialização abaixo do preço CMED e reforça por meio desta contribuição que, visando a sustentabilidade do sistema de saúde suplementar e a melhoria do acesso às pacientes que necessitam dessa terapia, uma vez que abemaciclibe esteja incorporado ao Rol de Procedimentos para a indicação da presente proposta, tais acordos vigentes se aplicarão ao contexto de adjuvância mediante inclusão de abemaciclibe nos protocolos dessas operadoras. Conclui-se, portanto, que os resultados de qualquer análise econômica, seja custo-efetividade ou análise de impacto orçamentário, que esteja sendo feita com base no preço CMED estarão superestimados. Uma vez que não é possível anexar o documento com ajustes ao formulário, esclarecemos que as atualizações feitas e descritas foram aplicadas*

ao mesmo modelo de AIO submetido à ANS (“Planilha Análise de Impacto Orçamentário – AIO”) e nos colocamos a disposição para enviá-lo mediante solicitação.” - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada.

Análise:

1 e 2) O relatório de análise crítica estimou que o impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do abemaciclibe foi de R\$ 833.997.576,66 (média anual de R\$ 166.799.515,33) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e um *market share* alvo de 90% no quinto ano.

3) A contribuição das avaliações de outras agências de tecnologia será considerada na análise. Reitera-se que a avaliação econômica é particular de cada país e valores de custo-efetividade incremental devem ser contextualizados para o cenário nacional e na perspectiva da saúde suplementar. Quanto ao custo de aquisição da tecnologia, por padrão, utiliza-se o preço CMED de fábrica com ICMS de 18% para manter a consistência das análises e a validade da estimativa temporal.

4) Concordamos que o *market share* é um parâmetro de difícil mensuração. A pesquisa interna realizada pela empresa fabricante não foi publicada e não se pode tomar a decisão baseada exclusivamente nela. Também não há referência sobre nenhuma pesquisa com especialista ou realiza em outros países.

A taxa de difusão agressiva (10~90) geralmente é adotada nas análises realizadas pela agência quando uma terapia é incorporada sem competição direta de mercado, no sistema de saúde suplementar, caracterizando-se uma estimativa conservadora. Este é o caso da tecnologia avaliada, uma vez que ela entraria no cenário de adjuvância ao tratamento convencional já incorporado.

Quanto ao custo de aquisição da tecnologia, por padrão, utiliza-se o preço CMED de fábrica com ICMS de 18% para manter a consistência das análises e a validade da estimativa temporal.

4.3. Outros assuntos

Não há.

-

5. OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Não há.

O relatório de análise da Consulta Pública - CP e a planilha de contribuições estarão disponíveis para download no site 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.

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

CONSULTA PÚBLICA Nº 118: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES

1. TECNOLOGIA E RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	
Nº UAT	109
Proponente	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACEUTICA LTDA
Tipo de PAR	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Tecnologia em saúde	Pomalidomida combinada com daratumumabe
Indicação de uso	Tratamento adultos MMRR após pelo menos uma terapia anterior
Recomendação Preliminar	Desfavorável

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT- Unidade de Análise Técnica

2. VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

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

Opinião	Qtd.	%
Discordo da recomendação preliminar	51	61,45
Concordo com a recomendação preliminar	31	37,35
Concordo/discordo parcialmente da recomendação preliminar	1	1,20
Total	83	100,00

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

Opinião	Qtd.	%
Discordo da recomendação preliminar	53	64,63
Concordo com a recomendação preliminar	28	34,14
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	1	1,22
Total	82	100,00

Observações quanto ao ajuste da quantidade de contribuições:

Após a análise qualitativa: (i) uma contribuição discordante foi excluída pois claramente era referente ao processo de avaliação de outra tecnologia; e (ii) 02 contribuições concordantes apresentaram argumentos claramente a favor da incorporação da tecnologia e foram reclassificadas para a categoria "Discordo da recomendação preliminar".

2.3. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Paciente	36	43,37%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	16	19,28%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	11	13,25%
Grupos/associação/organização de pacientes	6	7,23%
Interessado no tema	5	6,02%
Órgão de defesa do consumidor	2	2,41%
Sociedade médica	2	2,41%
Operadora	1	1,20%
Conselho Profissional	1	1,20%
Entidade representativa de operadoras	1	1,20%
Profissional de saúde	1	1,20%
Outro	1	1,20%
Total Geral	83	100,00%

3. RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

Concordantes

- Não existem evidências diretas avaliando a tecnologia em pacientes refratários à lenalidomida.
- Incertezas quanto ao método utilizado para conectar a rede de evidências da metanálise em rede.
- Existem outros esquemas terapêuticos já incorporados para a mesma indicação.

Discordantes

- A tecnologia melhora a qualidade de vida.
- A tecnologia aumenta a sobrevida.
- Importante alternativa para pacientes com doença recidivada ou refratária.
- Existem evidências científicas que apoiam a tecnologia.
- Terapia recomendada em diretrizes nacionais e internacionais.

4. ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

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

A favor da recomendação preliminar:

- 1) *“Concordamos com a recomendação preliminar da ANS de não incorporação de pomalidomida associada a daratumumabe e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado refratário, após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida. Até a presente data, inexistem evidências diretas ou indiretas publicadas na literatura que permitam a avaliação de pomalidomida associada a daratumumabe e dexametasona em comparação com os comparadores de interesse. Diante desse cenário, o proponente apresentou uma MAIC própria entre dois ensaios clínicos. Além das limitações inerentes a esse desenho de estudo - comparação indireta, diferenças entre as populações dos estudos incluídos -, o fato desta não poder ser replicada aumenta ainda mais a incerteza dos resultados apresentados. O conjunto de fatos exposto levou a uma ausência de análise por parte do parecerista da ANS, destacando ainda mais a limitação da evidência apresentada”* – Entidade representativa de operadoras.

Contra a recomendação preliminar:

- 2) *“...Dentre os estudos incluídos na rede, o estudo APEX (2) comparou a eficácia de regime com bortezomibe (V) vs dexametasona (dex) em um contexto de pacientes com MMRR que haviam recebido tratamentos prévios apenas com terapias bastante antigas. Ao passo que o estudo MM-003 avaliou a combinação Pd vs dex em um cenário muito mais desafiador, pois era necessário que os pacientes tivessem falhado tanto a V como lenalidomida previamente para que fossem elegíveis (3). Ainda que van Beurden-Tan não tenha apresentado comparação indireta entre Pd e V, o hazard ratio (HRs) para o desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP) de Pd vs dex foi de 0,48, ao passo que de V vs dex, 0,67 – ou seja, sugerindo maior eficácia de Pd em relação a V. Em outra revisão sistemática recente com NMA (4), publicada em 2023, os dados apresentados foram muito similares, indicando SLP maior para Pd vs dex (HR 0,48) do que para Vd vs dex (HR 0,63), corroborando para melhor desempenho de Pd. A terceira metanálise que englobou Pd e Vd foi a de Schmitz, a qual justamente se deparou com o problema de agrupar redes de evidência desconectadas, mesmo problema enfrentado no presente dossiê. No estudo de Schmitz, a abordagem foi diferente, onde, ao invés do uso de MAIC, foram usados estudos observacionais para que fosse possível conectar as redes. O autor apresenta o HR de Pd vs Vd na comparação indireta: 0,75, favorecendo Pd, portanto em linha com as NMAs supracitadas. Digno de nota, em nenhuma das três NMAs foi feito ajuste por uso prévio de lenalidomida (o que nem seria possível, visto que no estudo APEX não havia pacientes previamente expostos/refratários). Ou seja, a ausência de ajuste tendeu a desfavorecer Pd, já que pacientes refratários à lenalidomida apresentam pior prognóstico (6) e todos os estudos da rede de Pd apresentam grande representatividade de pacientes expostos e refratários a essa droga. Por outro lado, na NMA realizada para o presente dossiê, que precisou realizar uma MAIC para ligar o tratamento DPd à rede baseada em Vd, vimos HRs de Pd e Vd idênticos, na comparação com DPd: ambos de 0,63 (vide página*

84 do PTC enviado). Ou seja, tendo em vista que seria esperado um HR mais expressivo de DPd vs Vd do que de DPd vs Pd, e isso não foi observado na metanálise, o HR de DPd versus Vd na metanálise em rede estão subestimados, desfavorecendo DPd. E, tendo em vista que todos os demais comparadores (DKd, Kd, DVd e IsaKd), estão conectados através de Vd, a consequência é também de HRs subestimados de DPd versus os mesmos, isto é, os HRs reais de DPd tendem a ser mais favoráveis ao DPd do que os calculados.” – Empresa detentora do registro.

- 3) “[...]Na análise feita pela ANS, dentre as variadas premissas adotadas em divergência com o relatório do demandante, figura a inclusão da combinação bortezomibe e dexametasona (Vd) entre os comparadores, item que merece um importante contraponto. É consenso entre as recomendações atuais de tratamento para o MM a importância da utilização de combinações triplets já como terapia de primeira linha, tanto para pacientes elegíveis como inelegíveis a transplante de células tronco hematopoiéticas autólogo (1,2). O mesmo racional de uso de triplets se estende ao MMRR, como descrito pelo International Myeloma Working Group (IMWG) (3), população na qual é ainda mais importante dispor dos mecanismos sinérgicos de eficácia viabilizados por estas combinações. Desta forma, no que tange o tratamento convencional do paciente com MMRR, o uso de esquema doublet (1,4), como o Vd apresentado, não é recomendado pelas principais diretrizes terapêuticas. Outro aspecto relevante a ser considerado é que a preferência entre os diversos esquemas para a fase de indução inicial do paciente recém diagnosticado recai predominantemente sobre esquemas contendo bortezomibe (V) como “backbone”, a exemplo do que pode ser observado em diretrizes como a da ESMO, NCCN, BSH, Grupo Português do MM, e da própria ABHH recentemente publicada (1, 4-7). Dentre os agentes atualmente disponíveis no mercado brasileiro, encontra-se disponível desde 2006, antecedido apenas pela talidomida e os corticosteroides (dentre os agentes que ainda figuram entre as recomendações contemporâneas). Desta forma, é natural que a maioria dos pacientes com MMRR sejam pacientes já expostos a bortezomibe, ou mesmo a ele refratários, situação em que preferencialmente adotam-se agentes de outras classes farmacológicas, ou mesmo fármacos mais potentes dentre os inibidores do proteasoma (e.g. carfilzomibe) (8), em detrimento de esquemas contendo o bortezomibe, sobretudo como único agente ativo, ao lado do corticoesteroide, como é o caso do Vd. Frente aos argumentos apresentados sustentamos que o esquema Vd não deve figurar como comparador na análise de IO, pois sua inclusão além de não refletir a realidade terapêutica cotidiana dos pacientes brasileiros, provoca uma equivocada distorção dos resultados, afetando de forma relevante os desdobramentos oriundos dessas informações e as conclusões acerca de sua recomendação de incorporação.” – Empresa detentora do registro.

- 4) “6) DAS QUESTÕES REGULATÓRIAS Não obstante as questões técnicas, tendo em vista a lei 14.454, de 21 de setembro de 2022, que alterou a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que dispõe sobre os planos privados de assistência à saúde, para estabelecer critérios que permitam a cobertura de exames ou tratamentos de saúde que não estão incluídos no rol de procedimentos e eventos em saúde suplementar; considerando notadamente os incisos do § 13, do artigo 10, o medicamento deve ser incorporado ao rol, pois possui a recomendação de um órgão de avaliação de tecnologias em saúde com renome internacional, aprovado também para seus nacionais, como é o caso da National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canada’s Drug and Health Technology Agency (CADTH) e Food and Drug Administration (FDA)” - Empresa detentora do registro

Análise:

- 1) O proponente apresentou o resultado de uma revisão sistemática em rede, que só foi possível de ser conduzida após a realização de uma matching-adjusted indirect comparisons (MAIC) entre dois

ensaios clínicos randomizados. A MAIC apresentada não foi publicada na literatura e não está disponível no dossiê. A mesma não pode ser replicada, visto a ausência dos dados individuais dos dois ensaios clínicos, bem como a falta de descrição dos métodos aplicados. Estas questões impossibilitam a análise crítica dos resultados apresentados. Ademais, em relação ao resultado da metanálise em rede (MAIC), não se pode afirmar que houve superioridade em termos de eficácia e segurança em comparação com as tecnologias constantes do Rol, tendo em vista os resultados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

- 2) A comparação de estimativas pontuais de *hazard ratios* entre estudos com diferentes amostras é inadequada para alcançar as conclusões apresentadas. A utilização de métodos estatísticos para comparações indiretas (incluindo metanálises em rede e MAICs) existem justamente para realizar comparações entre braços de estudos distintos que apresentem características similares quanto a metodologia empregada e amostra incluída. A heterogeneidade entre amostras pode prejudicar as estimativas de efeito e a confiabilidade dos resultados. Deste modo, a conclusão de que o efeito da intervenção está subestimado não é apropriada com base nos dados apresentados.
- 3) A contribuição apresenta um ponto válido quanto a priorização de terapias triplas entre as diretrizes consultadas. No entanto, para a análise de efetividade, é importante a apresentação dos resultados das tecnologias comparadas ao Vd, devido ao fato deste braço ser utilizado nas análises de comparação indireta. A evidência gerada a partir da comparação ao Vd também pode ser importante em casos de pacientes com contraindicação de terapia tripla.
- 4) O NICE encerrou a avaliação da tecnologia para a indicação proposta devido à não submissão de evidências por parte da indústria detentora do registro (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta726>). Também não foram identificadas análises sobre a pomalidomida associada ao daratumumabe no CADTH. Deste modo, é incorreto afirmar que estas agências aprovaram a tecnologia para a indicação proposta.

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

A favor da recomendação preliminar:

- 1) *“Em relação a análise econômica, o impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da DPd foi de R\$ 43.257.018,25 (média anual de R\$ 8.651.403,65) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e um market share alvo de 24% no quinto ano. O impacto incremental estimado foi maior do que o apresentado, principalmente devido a divergências no tempo de administração das terapias e do market share adotado. Por isso, concordamos com a recomendação preliminar da ANS pela não incorporação do medicamento ao ROL de procedimentos...”* – Entidade representativa de operadoras.

Contra a recomendação preliminar:

- 2) *“[pág 4/5] Na apreciação da submissão da combinação de daratumumabe (D), pomalidomida e dexametasona (DPd) para pacientes com mieloma múltiplo recidivado refratário (MMRR), na UAT109, a ANS apresentou uma reavaliação do impacto orçamentário (IO). Na análise do proponente, no cenário que avaliou apenas a incorporação de DPd, foi calculada uma economia para o sistema de saúde suplementar (SSS) de 123,7 milhões em 5 anos, usando-se a premissa de horizonte de tempo fixo de 18 meses de uso para os*

tratamentos em avaliação. Na análise feita pela ANS, por outro lado, foi estimado um incremento de gastos para o SSS, de R\$ 43 milhões. Algumas premissas adotadas pela ANS diferiram do demandante, como o horizonte de tratamento (de 12 meses), os percentuais de market shares, e a inclusão da combinação bortezomibe dexametasona (Vd) nos comparadores. Porém, não são apenas as premissas diferentes que levaram às diferenças observadas, havendo equívocos na reavaliação feita pela ANS, os quais apresentamos abaixo. O primeiro deles é o período de tratamento. Se o horizonte temporal é de um ano, o correto seria considerar 13 ciclos de 4 semanas, já que o ano contém 52 semanas, e não 48, conforme utilizado no RAC. Ademais, há diversas inconformidades em relação às posologias de bula. A primeira delas é na quantificação de carfilzomibe (K) em todas as combinações – DKd, IsaKd e Kd. Conforme a bula, usa-se 20mg/m² duas vezes por semana apenas na 1ª semana; a partir da 2ª semana, já são usados 56mg/m², também duas vezes por semana. E, em todas as combinações com K, o RAC suprimiu as doses da semana 2 e 3 do primeiro ciclo, subestimando os custos em mais de R\$ 50.000. Já nos comparadores onde usa-se D (DVd e DKd), a dosagem de 8mg/kg é usada apenas na 1ª semana; a partir da semana 2, usa-se 16mg/kg, segundo a bula. A análise da ANS utilizou todas as aplicações em DKd como 8mg, suprimindo mais de R\$ 270.000 de gastos em D nesta combinação. Para DVd, o erro foi não apenas na dose, mas também no tempo de uso: foi considerado bortezomibe (V) por um ano, e D por 6 meses, quando a bula prevê justamente o inverso (Vd utilizado por 8 ciclos e D utilizado até progressão da doença). E, finalmente, a combinação DPd consta apenas na bula de D subcutâneo, tendo sido esta a via de administração em 95% dos pacientes do estudo (1). Deste modo, o cálculo de DPd não deveria incluir a média com o preço da formulação endovenosa de D – o que reduz o custo calculado de DPd em mais de R\$ 200.000. Após estas correções, o impacto orçamentário estimado, utilizando a planilha da ANS, é de uma economia de R\$ 47.793.366,08 em 5 anos. O próximo item que gostaríamos de salientar diz respeito à desoneração: ainda que o caso base nas análises da ANS seja o uso de PF 18%, essa recomendação é aplicada para que a escolha da alíquota de ICMS não seja arbitrária. Porém, quando os fármacos fazem parte de convênio de desoneração que contempla cerca de 95% da população brasileira* (2), como neste caso, o Convênio CONFAZ 162/1994, entende-se que o PF 0% deve ser considerado para a análise. Nas terapias consideradas, os seguintes fármacos já foram desonerados a partir do convênio mencionado: D, K e V. Ao aplicar os valores de PF 0% para esses três fármacos, além das correções supracitadas, a economia em 5 anos passa a ser de R\$ 69.181.612,69 em 5 anos. * Os estados que não assinam o convênio 162/94 para os fármacos em questão são Goiás, Distrito Federal e Roraima, e estes representam cerca de 5% da população brasileira segundo o censo do IBGE. 1. Dimopoulos, Lancet Oncol 2021; 22: 801–12 2. IBGE. Censo 2022. Disponível em: [https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/..](https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/) – Empresa detentora do registro.

- 3) “Ainda com relação ao IO, pode-se mencionar a questão da inclusão do Vd como comparador. Aqui, trata-se de uma premissa que pode ser questionada, conforme apresentado em comentário anterior na presente consulta pública, onde elencamos os motivos pelos quais essa terapia não seria recomendada para pacientes em MMRR com exposição prévia à lenalidomida. Ao se considerar que o market share que a ANS distribuiu entre Kd e Vd (isto é, share global de doublets com inibidor de proteassoma) seria inteiramente ocupado por Kd, a economia em 5 anos poderia chegar a R\$ 99.154.106,94, com esse ajuste e as correções supracitadas. Finalmente, ainda em relação à reavaliação do impacto orçamentário, gostaríamos de mencionar o cenário de incorporação conjunta das UAT 109 e UAT 105 (pomalidomida, bortezomibe e dexametasona - PVd), no qual a ANS apresentou uma análise de IO com economia de R\$ 41.799.602,58 em 5 anos para a incorporação. Entretanto, após aplicar as correções mencionadas no comentário anterior a economia observada foi de R\$ 145.988.961,02 em 5 anos. Somados todos os pontos mencionados na presente contribuição, gostaríamos, de enfatizar os benefícios que a incorporação de DPd pode trazer aos pacientes

que poderão se beneficiar de uma tecnologia eficaz e segura para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado refratário após tratamento prévio com lenalidomida (1), que combina uma terapia oral e uma subcutânea, reduzindo a necessidade de visitas hospitalares e consequentemente a utilização de recursos do sistema de saúde suplementar. Além disso, também apresenta substancial redução de impacto orçamentário para o sistema, considerando as correções pontuadas. Cabe ressaltar também que esta submissão contou com a chancela da Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH)...” – Empresa detentora do registro.

Análise:

1) O relatório de análise crítica estimou um impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da pomalidomida associada ao daratumumabe e a dexametasona foi de R\$ 43.257.018,25 (média anual de R\$ 8.651.403,65) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e um market share alvo de 24% no quinto ano.

2) A avaliação de impacto orçamentário considerou 5 anos de horizonte temporal, padrão estabelecido pela ANS em todas as avaliações de tecnologias em saúde.

Reconhecemos que a mensuração do consumo de recursos das diversas tecnologias consideradas na análise de impacto orçamentário é complexa, sendo impactada pelos seguintes fatores:

- Ausência de evidências robustas de eficácia e segurança (comparações diretas).
- Incertezas quanto à área de superfície corporal média e peso médio dos participantes.
- Redução de dose prevista e tolerância dos participantes.
- Tempo de tratamento, considerando a taxa de eventos de progressão e mortalidade.
- Formato de apresentação dos medicamentos e dose padronizada nas apresentações disponíveis no mercado.

Considerando estas incertezas, e com o intuito de manter a consistência entre as análises apresentadas, o Anexo 3 (tabela auxiliar de custos) utiliza a mesma posologia proposta nas páginas 10 a 12 do documento submetido pelo PROPONENTE [20232000141_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]. Cabe ressaltar que a estimativa de custo também foi a mesma utilizada na avaliação da tecnologia para outra indicação (UAT 105, tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado refratário após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida).

Deste modo, ao se comparar o custo anual de terapia estimado (apresentado na tabela 5 do estudo de avaliação econômica - 20232000141_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES) e o custo anual de terapia utilizado na reanálise (Anexo 3 – tabela auxiliar de custos), percebe-se um valor próximo entre todas as tecnologias, apesar da valoração utilizada pelo PROPONENTE ter considerado algumas tecnologias com 0% de ICMS.

Ao analisar a contribuição, pelo formato de apresentação, não está completamente claro as inconsistências apresentadas pelo contribuinte. Por exemplo, a posologia utilizada do daratumumabe em esquemas DPd foi a de 16mg, e não de 8mg como apontado pela contribuição. Ademais, a dose e o custo de aquisição do daratumumabe utilizados foram os mesmos que os apresentados pelo PROPONENTE, apenas com correção do valor da tabela CMED.

Ressalta-se que o principal motivo de divergência entre a análise apresentada no dossiê de submissão do proponente e a do relatório de análise crítica não ocorre devido a diferença de custo anual de terapia, mas sim às premissas de market share de comparadores e o fato da análise do relatório de avaliação crítica considerar apenas 12 meses de tempo de tratamento dos participantes, independente da sobrevida.

A análise para tomada de decisão quanto à recomendação é multicritério: benefício clínico comprovado, alinhamento às políticas nacionais de saúde e estimativas econômico-financeiras alinhadas ao benefício clínico, dentre outros critérios. A fragilidade das evidências clínicas apresentadas compromete uma análise adequada da tecnologia, e a MAIC apresentada não foi

publicada na literatura e não está disponível no dossiê, não podendo ser replicada visto esta ausência dos dados individuais dos dois ensaios clínicos, bem como dos métodos aplicados. Por consequência, as metanálises em rede apresentadas não podem ser replicadas, impossibilitando a análise crítica dos resultados apresentados.

As incertezas intrínsecas ao processo de cálculo das estimativas econômico-financeiras são secundárias à insuficiência de evidências científicas.

3) Quanto a incorporação do Vd na análise de impacto orçamentário, considerou-se que há uma baixa difusão da tecnologia (4%~2%) devido à preferência à recomendação de terapias triplas. Deste modo, a participação desta tecnologia no impacto estimado é mínima e foi considerada apenas caso haja pacientes com contraindicação ou intolerância à terapia tripla.

4.3. Outros assuntos

Não há

Análise:

-

5. OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Não há.

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

RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO FINAL

Nº da UAT:	105
Classificação:	Ordinária
Unidade cadastral:	TECIND
Tecnologia em saúde:	Pomalidomida
Indicação de uso:	Tratamento de pacientes que apresentam mieloma múltiplo recidivado refratário (MMRR) após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida
Tipo de tecnologia em saúde:	Medicamento
Tipo de PAR:	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Procedimento/evento em saúde no Rol:	TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
Nº da DUT:	64
Nº do Protocolo	2023.2.000134
Recomendação Final da ANS	Favorável
Motivação para a recomendação final	<p>A eficácia e segurança da associação entre pomalidomida, bortezomibe e dexametasona (PVd) é baseada em um ensaio clínico randomizado (ECR) e duas revisões sistemáticas com metanálise em rede. O ECR (OPTIMISMM) comparou PVd versus Vd e os resultados mostraram que a associação PVd: i. provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão (39% - moderada certeza da evidência); ii. pode aumentar a taxa de resposta completa (4 vezes mais - baixa certeza da evidência); iii. pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida (baixa certeza da evidência); iv. há incertezas sobre o efeito do PVd na incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa). As revisões sistemáticas com metanálise em rede demonstram que o PVd está associado à redução do risco de progressão da doença quando comparado ao</p>

	<p>Vd. Quanto aos demais comparadores avaliados, há incertezas inerentes às análises derivadas de comparações indiretas. Em relação ao estudo de impacto orçamentário, é estimada economia média anual da ordem de R\$ 25,4 milhões com a incorporação da tecnologia à saúde suplementar. Apesar das incertezas quanto à eficácia, a terapia foi proposta para uma doença incurável e associada à piora da qualidade de vida quando ocorre progressão da patologia. Sendo assim, sua incorporação ocasionaria uma ampliação do arsenal terapêutico para pacientes refratários à lenalidomida, que, na linha de cuidado, possuem poucas opções de tratamento atualmente incorporadas</p>
--	---

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO FINAL

Nº da UAT:	103
Classificação:	Ordinária
Unidade cadastral:	TECIND
Tecnologia em saúde:	Ustequinumabe
Indicação de uso:	Tratamento de pacientes adultos com RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs.
Tipo de tecnologia em saúde:	Medicamento
Tipo de PAR:	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Procedimento/evento em saúde no Rol:	TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
Nº da DUT:	65
Nº do Protocolo	2023.2.000131
Recomendação Final da ANS	Favorável
Motivação para a recomendação final	A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de ustequinumabe para pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs em comparação ao vedolizumabe é baseada em evidências indiretas, oriundas de três revisões sistemáticas com metanálise em rede cuja certeza do conjunto final de evidências variou de moderada a baixa. As evidências apontam para um perfil de semelhança entre ustequinumabe e vedolizumabe (opção já disponível no Rol) para os desfechos de interesse para esta população. Embora os intervalos de confiança sejam amplos e poucas comparações foram estatisticamente significativas, dentre elas parece haver aumento das chances de remissão clínica e cicatrização da mucosa para o ustequinumabe na fase de indução e para o vedolizumabe na

fase de manutenção da remissão (dependendo do período de intervalo entre as doses dos medicamentos). Trata-se da segunda submissão da tecnologia e, em comparação à UAT nº 04, esta proposta foi apresentada para uma população específica em que outras alternativas de tratamento já foram utilizadas. Nesse sentido, além do aspecto de facilidade da via de administração, ponderações quanto ao peso máximo relatado para percentual considerável dos pacientes acometidos pela condição clínica em análise, cabe observar a estimativa de economia anual projetada, em média, entre R\$ 69.152 e R\$ 231.445 com a incorporação de uestequinumabe, conforme o cenário de difusão da tecnologia, mesmo destacando que é pautada na premissa de equivalência dos preços das apresentações de 90mg e 130mg, apontada pelo proponente como correspondente à prática de mercado. Por outro lado, como cautela, registramos que em análise de sensibilidade que considera os preços originais CMED das duas apresentações, a economia não se confirmou, estimando-se um gasto médio anual que varia de R\$ 2.615.780 a R\$ 3.129.093. Assim, para maior transparência e consistência no processo de aquisição do medicamento, consideramos que o preço praticado, com equivalência entre as apresentações, deveria ser registrado junto à CMED.

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO FINAL

Nº da UAT:	108
Classificação:	Ordinária
Unidade cadastral:	TECIND
Tecnologia em saúde:	Abemaciclibe associado à terapia endócrina
Indicação de uso:	Tratamento adjuvante de adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo e linfonodo positivo.
Tipo de tecnologia em saúde:	Medicamento
Tipo de PAR:	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Procedimento/evento em saúde no Rol:	TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
Nº da DUT:	64
Nº do Protocolo	2023.2.000138
Recomendação Final da ANS	Desfavorável
Motivação para a recomendação final	No contexto do tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama precoce, os resultados do único ensaio clínico randomizado (MonarchE – estudo em andamento com encerramento previsto para 2029), no acompanhamento de 42 meses, indicam consistência com o benefício clínico de abemaciclibe associado à terapia endócrina em comparação à terapia endócrina isolada, conforme observado na análise de 14 meses apresentada e tratada na UAT nº 28. Na análise atual, de acompanhamento de 42 meses, observa-se que o uso da combinação pode resultar em redução do risco de progressão da doença, avaliada através de sobrevida livre de doença invasiva (34%) e livre de metástase à distância (35%) com baixa certeza da evidência. Há incertezas se tais resultados dos desfechos de sobrevida livre de progressão serão

	observados/reproduzidos na avaliação do desfecho de sobrevida global, cujo resultado ainda é desconhecido uma vez que a mediana da sobrevida global ainda não foi atingida. Por fim, o estudo de impacto orçamentário projetou gasto médio anual da ordem de R\$ 166,8 milhões para o atendimento a 1.321 pacientes ao ano
--	--

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO FINAL

Nº da UAT:	109
Classificação:	Ordinária
Unidade cadastral:	TECIND
Tecnologia em saúde:	Pomalidomida
Indicação de uso:	Tratamento de pacientes que apresentam mieloma múltiplo recidivado refratário (MMRR) após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.
Tipo de tecnologia em saúde:	Medicamento
Tipo de PAR:	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Procedimento/evento em saúde no Rol:	--
Nº da DUT:	--
Nº do Protocolo	2023.2.000151
Recomendação Final da ANS	Desfavorável
Motivação para a recomendação final	<p>Sobre a eficácia da associação pomalidomida + daratumumabe + dexametasona (DPd) versus os comparadores constantes no Rol (Vd, Kd, DVd, DKd, IsaKd), não foram identificados estudos de comparação direta ou indireta que atendessem a pergunta de interesse do relatório.</p> <p>O proponente apresentou o resultado de uma revisão sistemática em rede, que só foi possível de ser conduzida após a realização de uma matching-adjusted indirect comparisons (MAIC) entre dois ensaios clínicos randomizados. A MAIC apresentada não foi publicada na literatura e não está disponível no dossiê. A mesma não pode ser replicada, visto a ausência dos dados individuais dos dois ensaios clínicos, bem como a falta de descrição dos métodos aplicados. Estas questões impossibilitam a análise crítica dos resultados apresentados. Ademais, em relação ao resultado da metanálise em rede (MAIC), não se pode afirmar que houve superioridade em termos de eficácia e segurança em</p>

	<p>comparação com as tecnologias constantes do Rol, tendo em vista os resultados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. O gasto estimado no impacto orçamentário incremental é secundário à insuficiência de evidências científicas.</p>
--	--

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica