

Data Registro: 30/10/17

Hora Registro: 12:56

Nota nº 69 /2017/ASSNT/DIRAD/DIPRO/ANS

Interessado: DIPRO

Referência: Rol de Procedimentos e Eventos da ANS: processo de revisão.

Assunto: Alusão ao fármaco COBIMETINIBE na 475ª Reunião Ordinária DICOL

Interessado: Atribuído a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S. A. (documento sem identificação de seu representante ou bastante procurador)

Srª Diretora Adjunta,

Em atenção à solicitação do Sr Diretor-Presidente Substituto da ANS de manifestação desta Diretoria de Normas e Habilitação dos Produtos – DIPRO, com a maior brevidade possível, consoante mensagem eletrônica anexa, a respeito do alegado por empresa que atua em fabricação de produtos farmoquímicos sobre medicamento para tratamento do melanoma metatático, tem-se a expor o que se segue.

2. Trata-se de correspondência atribuída a PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S. A., eis que subscrito pelo portador do “RG: 434558767-9” /sic/, sem, contudo, prova de representação legal ou instrumento de mandato. Por esse expediente, põe-se em questão a decisão da Diretoria Colegiada da ANS de não incorporar “o cobimetinibe (produto pesquisado e produzido pela Roche)” ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, calcada nos subsídios técnicos apresentados pela Gerência-Geral de Regulação Assistencial – GGRAS/DIPRO. Essa deliberação constou da pauta da na 475ª Reunião Ordinária da Diretoria Colegiada da ANS, realizada no último 23 de outubro¹. A correspondência não veio acompanhada de qualquer documentação.

3. O texto protocolado nesta Agência às 14h e 3min do dia 25 de outubro de 2017 se remete a trechos da discussão, a seguir transcritos, em torno do processo de revisão do Rol ocorridos na sobredita Reunião sobre os quais “aguarda posicionamento desta Agência”:

“(1) – (...) não há evidências científicas robustas que comprovem a **superioridade** da combinação vemurafenibe + cobimetinibe em relação à monoterapia com vemurafenibe (...)

¹ Cf. <https://www.youtube.com/watch?v=0SwsKvs4nVw>. Acesso em 27/10/2017.

(2) - (...) **na conclusão da reunião do COSAÚDE**, os estudos relacionados a esta associação, vemurafenibe + cobimetinibe, não demonstraram ganho de sobrevida significativos e mostraram que a toxicidade por conta da associação era maior (...) (tempo: 2h12min).

(3) - (...) já em relação à **associação do trametinibe e do debrafenibe** (min 2h13: 43), esta combinação, diferente da anterior, e eu estou com todas as referências aqui, houve um aumento da sobrevida global (...) e não houve aumento da toxicidade (...) e esta associação foi recomendada pelas principais agências de avaliação de tecnologias que nós acabamos seguindo, como NICE, CADTH e Austrália (...). **E o COSAÚDE recomenda a incorporação do trametinibe**, pois os estudos foram bem conduzidos e tiveram robustez científica.” (grifos nossos)

4. Sobre tais passagens afirma *in litteris*:

“Estas declarações não são verdadeiras quando se observa toda evidência clínica disponível na literatura científica mundial. Devido a isto, requeremos, com mui respeito, uma **resposta frente às nossas discordâncias com a ANS** descritas ao longo deste documento.” (grifos nossos)

5. Dada a gravidade das afirmações feitas no documento atribuído à indústria farmacêutica ROCHE, ao sugerir a indução pela técnica responsável a erro no processo decisório do Rol, como enfatizado na solicitação em mensagem anexa, os esclarecimentos que encorpam a presente Nota serão segmentados em tópicos, a fim de facilitar sua compreensão.

I – DO OBJETO DE DELIBERAÇÃO NA 475ª REUNIÃO ORDINÁRIA DA DICOL

6. É imperioso se demarcar que a matéria posta em discussão da 475ª Reunião foi a “**APROVAÇÃO de minuta de Resolução Normativa que estabelece o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde**”, instruída por documentos carreados aos autos de processo administrativo, disponibilizados no Sistema de apoio ao Processo Decisório da Diretoria Colegiada - SDCOL e publicamente divulgados no sítio da ANS². A Avaliação da Tecnologia em Saúde – ATS sobre a segurança, eficácia, efetividade, acurácia e custo-efetividade do fármaco COBIMETINIBE não foi objeto de deliberação, uma vez que não constava das diretrizes de utilização arroladas no Anexo II da proposta de resolução normativa de revisão do Rol. Isso se explica porque a incorporação dessa tecnologia, assim como outros vinte e cinco medicamentos, não foi recomendada pelo COSAÚDE, por consenso extraído em sua 15ª Reunião, conforme depreende da leitura da Ata correspondente, documento este levado a público por esta Agência em seu

² Cf. <http://www.ans.gov.br/aans/transparencia-institucional/reunioes-da-diretoria-ans>. Acesso em 27/10/2017.

portal eletrônico³ e que também segue anexa, não sem deixar de reproduzir o seguinte trecho:

2. Cobimetinibe

/.../

IV. Encaminhamento: **Consenso quanto à recomendação de não incorporação do Cobimetinibe no rol de 2018, visto que ainda não há evidências científicas robustas**, além do alto custo do tratamento. (grifos nossos)

7. Pequena digressão é necessária: todas as informações que subsidiaram o processo de revisão do Rol atualmente vigente nos termos Resolução Normativa nº 387, de 28 de outubro de 2015, com vistas à atualização das coberturas mínimas obrigatórias a serem asseguradas pelas operadoras de planos de assistência à saúde a partir de 2018 constam do Processo nº 33902.440494/2016-22. Dentre a farta documentação que instrui os autos cabe destacar: (i) a Nota nº 144/2017/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS (fls. 308/392)⁴, que consolida informações de todo o curso do processo de revisão Rol até a tornar a proposta apta à apreciação da Diretoria Colegiada, com indicação de submissão à Consulta Pública, documento este que subsidiou a pauta da 466ª Reunião Ordinária; (ii) a Nota nº 196/2017/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS⁵, que apresenta o relatório final após Consulta Pública submetido à Diretoria Colegiada em sua 474ª Reunião Ordinária; (iii) a Nota nº 197/GEAS/GGRAS/DIRAD/DIPRO⁶ que traz informações complementares para deliberação na 475ª Reunião Ordinária da Diretoria Colegiada. Deste último documento, é interessante reproduzir o trecho que bem demarca a postura da equipe técnica da ANS nas discussões do COSAÚDE e na análise das demandas por incorporação de tecnologias, a saber:

“a) Esta área prima pela **transparência** de todos os atos administrativos, em particular numa pauta tão sensível como esta, da definição da lista de procedimentos e eventos em saúde a ser obrigatoriamente coberta pelas operadoras aos seus beneficiários. Nesse sentido, com o intuito de oferecer tal cristalinidade ao processo, todas as *pautas, apresentações e atas* das reuniões do COSAÚDE estão disponíveis no portal eletrônico da ANS, conforme já informado na Nota nº 196/2017/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS (pág. 16 ou fls. 969v.).

³ Cf. http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/2017_gt_cosaude/gt_cosaude_reuniao_15_ata.pdf. Acesso em 27/10/2017.

⁴ Cf. Item 43505 do SDCOL e em http://www.ans.gov.br/sdcol/anexo/43505_NotaTecnica144.2017.pdf. Acesso em 27/10/2017.

⁵ Cf. Item 46972 do SDCOL e em http://www.ans.gov.br/sdcol/anexo/46972_Nota%20196_2017%20GEAS%20GGRAS%20-%20p%C3%B3s%20Consulta%20P%C3%ABlica%20Rol%202018%20-%20final.pdf. Acesso em 27/10/2017.

⁶ Cf. Item 47163 do SDCOL e em http://www.ans.gov.br/sdcol/anexo/47163_Nota%20197_colegiada_vf.pdf. Acesso em 27/10/2017.

b) A publicização das apresentações feitas nas reuniões do Comitê e de seus Grupos de Trabalho inclui as manifestações de todos os membros que contribuem com tal insumo durante as reuniões. Assim, **de forma neutra e isonômica, tanto as defesas da recomendação quanto da não recomendação de uma mesma tecnologia podem estar disponíveis no site.** É o que ocorre para a maioria dos procedimentos discutidos ao longo do processo de revisão do Rol.

c) As apresentações da área técnica seguem necessariamente o padrão exigido pela ANS. **Não há apresentações da ANS/área técnica na discussão dos procedimentos, ficando a estas a cargo dos demandantes e dos demais membros que se instrumentalizaram para as discussões específicas.**” (grifos do original)

5. Sublinhe-se que todas essas informações são de amplo conhecimento público, uma vez que os arquivos estão disponíveis para transferência no portal eletrônico da ANS.

6. Dito isso e voltando a enfrentar a questão suscitada pelo Sr. Diretor-Presidente Substituto, vale dizer que, em que pese não ser objeto de deliberação, o COBIMENTINIBE, fabricado pela ROCHE foi mencionado na 475ª Reunião por solicitação da Senhora Diretora de Fiscalização ao instar a responsável pela GGRAS/DIPRO a se manifestar sobre o medicamento TRAMETINIBE (tempo: 2:11:16). A técnica responsável inicia sua fala ao pontuar sua exposição: “vou então me ater ao TRAMETINIBE”, diz ela textualmente (tempo: 2:11:38 a 2:11:42).

7. Na sequência, conduz sua apresentação – não para expressar opinião pessoal – mas se limita a traçar breve relato dos resultados do processo de discussão sobre a incorporação dessa tecnologia ao Rol, em conformidade com o discutido e consensuado no âmbito do COSAÚDE, naquilo que toca o medicamento indagado pela Senhora Diretora de Fiscalização (tempo: 2:11:16). Ressalta, assim, a recomendação do COSAÚDE pela incorporação do fármaco. Em suas palavras:

“/.../A utilização atualmente do DABRAFENIBE ela não vem sem o TRAMETINIBE, ou seja, a incorporação do TRAMETINIBE é fundamental para que você tenha um esquema terapêutico efetivo... A tomada decisão no COSAÚDE, isso está bem expresso nas atas, não houve nenhuma dúvida é a de que o TRAMETINIBE deveria ser incorporado, uma vez que o DABRAFENIBE foi incorporado./.../” (grifos nossos)

8. Essa informação espelha o exposto pelos representantes do COSAÚDE quanto posto em debate a incorporação do DABRAFENIBE, cuja passagem vale reproduzir⁷:

1. Dabrafenibe (TAFINLAR)

I. **Apresentação da SBOC /Sociedade Brasileira de Oncologia/**: /.../ Sendo assim, a inclusão no Rol se justifica em função de: as mutações-alvo (BRAF/NRAS/KIT) ocorrem em uma proporção significativa de casos, o bloqueio da via MAPK está comprovadamente associado a eficácia clínica em pacientes com melanoma e mutação do BRAF, resultando em respostas precoces (Vemurafenibe aprovado para uso), o Dabrafenibe resultou em ganho em taxa de resposta (TR) e sobrevida livre de progressão em estudo randomizado quando comparado à Dacarbazina, com toxicidades manejáveis clinicamente, não há medicamentos equivalentes para uso endovenoso e a sua indicação versus imunoterapias pode ser afetada pelo contexto clínico/apresentação, **a incorporação do Dabrafenibe provavelmente não resultará em impacto orçamentário adverso**, a disponibilidade de diferentes inibidores do BRAF possibilita uso de alternativas com perfis de segurança distintos, permitindo a troca em caso de intolerância, **o bloqueio combinado Dabrafenibe e Trametinibe é superior a inibidores do BRAF em monoterapia, com ganhos em SG, SLP e TR, sem acréscimo em toxicidades**.

II. **Apresentação CNI /Confederação Nacional da Indústria/**: /.../ Recentemente é possível observar o aumento da sobrevida com novos tratamentos aprovados em 1ª linha como o Dabrafenibe e o Vemurafenibe e terapias combinadas Dabrafenibe mais Trametinibe e Vemurafenibe com Cobimetinibe. Essas combinações de terapia alvo mostram comparável eficácia. **Os perfis de segurança dessas terapias não são similares. O custo dos medicamentos Dabrafenibe mais Trametinibe menor que o do Vemurafenibe com Cobimetinibe (diferença de R\$ 2.079,08). A combinação Dabrafenibe mais Trametinibe apresenta maior efetividade e menor custo.**

III. **Apresentação Unimed Brasil**: /.../ a representante Sra. Silvana iniciou sua apresentação argumentando que a terapia conjugada é o que vem sendo mais pesquisado hoje e que parece que desistiram de pesquisar o Dabrafenibe isolado. /.../ Em suma, tem-se aumento na SLP com o Dabrafenibe no primeiro estudo, correspondente a três meses. No NICE, **o Dabrafenibe e o Vemurafenibe são recomendados desde que a indústria faça um desconto. Não há estudos comparando Dabrafenibe com Vemurafenibe.**

IV. **Debate**: o debate foi realizado após a apresentação do item 2, qual seja, Cobimetinibe.

V. **Encaminhamento**: **Consenso quanto à recomendação da incorporação do Dabrafenibe no rol de 2018**, como primeira linha em pacientes com melanoma metastático, irresssecável, com mutação BRAF V600, **uma vez que foram apresentadas evidências que comprovam que o medicamento pode ser uma alternativa àquele já existente no rol, qual seja, o Vemurafenibe.** (grifos nossos)

⁷ A apresentação dos membros do COSAÚDE em sua 15ª Reunião estão disponíveis em http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/2017_gt_cosaude/gt_cosaude_reuniao_15_apresentacoes.pdf. Acesso em 27/10/2017.

9. O que ali se reportou foram os resultados da avaliação realizada pela área técnica da GGRAS/DIPRO, com base nos documentos e artigos científicos encaminhados, via FormSUS, pelos demandantes do referido medicamento, que, no caso, foi a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – SBOC, assim como aqueles apresentados pelos membros do COSAÚDE na discussão sobre o assunto.

10. Cabe enfatizar que **o momento para envio dos documentos, via FormSUS, pelos representantes do COSAÚDE no grupo técnico se encerrou na primeira semana de setembro de 2016**, a partir daí foram enviados a todos os membros do Comitê para que pudessem se preparar para as reuniões que se iniciaram em novembro de 2016 e terminaram em março de 2017. Nesse passo, as avaliações realizadas pela área técnica tiveram como balizadores o material enviado pelos demandantes via formulário.

11. Após as reuniões do COSAÚDE, a proposta final de inclusões foi apreciada pela Diretoria Colegiada e submetida à Consulta Pública nº 61, aberta entre junho e julho de 2017. Foram mais de 5.200 contribuições recebidas, das quais mais de 2.600 solicitavam novas incorporações. Entre essas demandas estava a inclusão de mais 6 novos medicamentos dentre eles o TRAMETINIBE, até então não avaliado por falta do competente na ANVISA durante a fase de submissão de demandas, via FormSUS, ao COSAÚDE.

12. Essa informação também foi explicitada na 475ª Reunião pela técnica responsável pela GGRAS/DIPRO⁸, veja:

“/.../ O DABRAFENIBE foi sugerido como incorporação inclusive podendo trazer até economia, porque ele é mais barato do que o VEMURAFENIBE. Pouca coisa, mas aumentaria a concorrência. Ao final das discussões, que acabaram em março, o TRAMETINIBE ganhou registro na ANVISA. O TRAMETINIBE não tinha registro na ANVISA enquanto nós estávamos nas discussões no COSAÚDE. Ele veio por uma solicitação por consulta pública. /.../” (tempo: 2:12:59)

13. Assim é que, na 19ª Reunião do COSAÚDE, realizada em 19 de setembro de 2017, foram apresentados os resultados da CP nº 61 e discutidos seis medicamentos, dentre eles o TRAMETINIBE, segue trecho da Ata⁹, cuja cópia segue anexa:

⁸ Optou-se por não se reproduzir a fala dos Diretores. A íntegra dos diálogos está disponível em <https://www.youtube.com/watch?v=0SwsKvs4nVw&t=8164s> (tempo: 2:10:15 a 2:19:55).

⁹ Cf. http://ans.gov.br/images/stories/Legislacao/camara_tecnica/2016_cosaude/cosaude-19-reuniao-ata.pdf

“Em seguida, um representante da SBOC e da Beneficência Portuguesa de São Paulo, falou sobre tratamento com o Trametinibe para pacientes com melanoma não ressecável ou metastático com mutação no gene BRAF V600. Informou que o medicamento, que foi aprovado pela ANVISA em 12/12/2016, é indicado em combinação com Dabrafenibe para o tratamento. Foi feito um estudo randomizado comparando a associação de Trametinibe 2mg + Dabrafenibe 150mg com Dabrafenibe em monoterapia durante três anos. **Foi observado um aumento na sobrevida livre de progressão e sobrevida global no cenário de combinação de medicamentos, em todos os subgrupos. Acrescentou que há toxicidade, mas nada que afete a vida do paciente e que foi observado ganho de qualidade de vida dos pacientes.** O uso do medicamento foi recomendado pelo NICE e CADTH. A representante da FENASAÚDE deu sequência alegando que há sobrevida livre de progressão, consistências no estudo e recomendou a incorporação, apenas aos pacientes com mutação de BRAF.” (grifos nossos)

14. Dessa forma, o medicamento foi sugerido como recomendado para incorporação, repise-se, em consonância com o já debatido na 15ª Reunião do COSAÚDE sobre o DABRAFENIBE.

15. A síntese desse procedimento foi bem relatada pela técnica responsável pela GGRAS/DIPRO aos Senhores Diretores por ocasião 475ª Reunião Ordinária, como aqui demonstrado. Nessa linha, vale mencionar que foi indagado pelo Sr. Diretor-Presidente Substituto sobre eventuais benefícios com a concorrência entre potenciais sucedâneos em termos de preço e sobre a experiência internacional, ao que foi assim respondido com base na literatura trazida pelos demandantes e que instruiu o processo de revisão do Rol (tempo: 2:14:52):

“/.../ A tomada de decisão no COSAÚDE está bem expressa nas atas, não houve nenhuma dúvida de que o TRAMETINIBE deveria ser incorporado, uma vez que, o DABRAFENIBE foi incorporado. Porque essa associação ela está muito bem demonstrada. Diferentemente, de quando foi apresentado o COBIMETINIBE, que seria o tal que faria a outra associação. O NICE não recomenda, o CADTH não recomenda, e na Austrália ele não é pago como reembolso, então não existe uma comparação entre os dois /.../

De modo geral, elas levam em consideração o preço também, mas como, por exemplo, o NICE no Reino Unido ele tem a possibilidade de fazer acordos com o fabricante, muitas vezes o preço não é um impeditivo de se ter a incorporação desse medicamento. Então, a justificativa foi toda com base em estudos científicos e numa discussão que ficou, digamos assim, não houve nem grandes resistências por parte de nenhum dos atores que estavam discutindo em relação a esses três medicamentos.

/.../ “Sim /sobre se a combinação concorrente foi aceita em outros países/, mas não em todos, tá /.../ Olha, eu, do ponto de vista, digamos assim, de concorrência e econômico, eu não posso... é... tirar nenhuma conclusão. O

que foi discutido é que os estudos do COBIMETINIBE eles não demonstraram superioridade à sobrevida global quando associado ao VEMURAFENIBE. **Então a nossa decisão não foi com base em um tipo de relação comercial, foi com base nos estudos apresentados pelo próprio demandante... é... então a decisão, em relação à questão de evidência científica, foi tomada dessa forma. Em relação à questão mercadológica, aí foge ao meu escopo.**

/.../ **Nem todos os sistemas de saúde tem esse modelo de avaliação de tecnologias**, por exemplo, no sistema americano basta ter segurança e eficácia e efetividade. /.../ **A França tem, mas ela é um modelo diferente da questão**, do... é... da avaliação feita por esses países que tem sistemas nacionais que são sistemas eminentemente públicos.” (grifos nossos)

16. Verifica-se referência internacional quanto à incorporação foi expressamente mencionada na discussão ocorrida durante a 15ª Reunião do COSAÚDE, como se pode observar no seguinte trecho da Ata correspondente:

“III. Debate: A Sra. Luiza, representante da Unimed Brasil questionou como seria diretriz de utilização (DUT) para vemurafenibe. A gerente geral Raquel explicou que o que consta no Rol é exatamente a indicação contida na bula. Dra. Raquel esclareceu que o que foi avaliado é que para o Cobimetinibe somente haverá ganhos no caso da terapia combinada, há poucas evidências e o preço é extremamente alto. Já temos um medicamento coberto, o Vemurafenibe, sendo assim os pacientes não estão desassistidos. Com os novos estudos que avaliam a combinação, talvez se tenha um ganho maior. **Alguns países conseguem pressionar a indústria para baixar o valor dos medicamentos. No Brasil, onde temos muitas fontes pagadoras isso não ocorre. Sendo assim, não é possível, para esse ano, a incorporação do Cobimetinibe no Rol. A maioria das agências internacionais não incorporou o medicamento.** Em relação ao Dabrafenibe, a Dra. Raquel argumentou que é uma alternativa ao Vemurafenibe e que a maioria das agências internacionais incorporou o medicamento. A incorporação do Dabrafenibe pode gerar competitividade com o Vemurafenibe. Por essas questões, sugere-se a incorporação do Dabrafenibe como primeira linha em pacientes com melanoma metastático, irresssecável, com mutação BRAF V600. (grifos nossos)

17. Voltando-se à 475ª Reunião Ordinária, segue intervenção da Diretora de Fiscalização para perguntar se seria possível a incorporação de ambos os medicamentos, deixando-se a opção para o médico assistente, tendo-se a seguinte resposta (tempo 2:19:10):

“**A decisão do COSAÚDE foi com base nos estudos. Em relação a essa questão concorrencial não foi discutida no COSAÚDE**, ou seja, fica em aberto, mas se a Colegiada achar...” (grifos nossos)

18. Parece não haver dúvida da riqueza do debate que envolveu a incorporação da tecnologia em tela, em vista da densidade e precisão dos questionamentos formulados, cujo grau de conhecimento demonstrou profunda dedicação e reflexão sobre essa tomada de decisão.

19. Vale reconhecer que as recomendações de incorporação do CADTH, Austrália (PBAC) e França (Commission de la Transparence à la Haute Autorité de Santé) ocorreram somente em 2016, precisamente a partir de 5 de maio, março e 16 de março, respectivamente.¹⁰ Contudo, cabe repisar que as falas da representante da área técnica da ANS tiveram como base as atas das reuniões do COSAÚDE, em março de 2017, conforme a extração textual de sua fala na 475ª reunião da DICOL, especialmente, na 15ª reunião transcrita acima. Entretanto, o debate ocorrido no COSAÚDE levou em consideração elementos não deram clareza da efetiva incorporação nas respectivas agências pelos membros do COSAÚDE.

II – COSAÚDE COMO INSTÂNCIA DE PARTICIPAÇÃO ATIVA DOS *PLAYERS* DO MERCADO

20. A participação dos *stakeholders* no processo decisório das agências reguladoras é traço característico dessas autarquias especiais, crendo ser dispensável relacionar aqui a farta literatura sobre o tema.

21. As principais características da atuação das agências reguladoras são a documentação do processo decisório, a fundamentação das decisões adotadas, a participação de setores da sociedade interessados no processo de formulação de decisões. Trata-se de instrumentos de transparência e de participação da sociedade que conferem *accountability* à autoridade reguladora e contribuem para a eficiência de sua atuação, ao compor posições conflitantes na busca do interesse público, como recomenda a literatura internacional. A criação do COSAÚDE, cuja composição deriva da Câmara de Saúde Suplementar definida no art. 13 da Lei nº 9.961, de 28 de janeiro de 2000, segue a recomendação sobre boas práticas de governança e responsividade regulatória prevista na literatura internacional¹¹:

¹⁰ Cf. <https://www.cadth.ca/cotellic-metastatic-melanoma-details>; <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/cobimetinib-vemurafenib-zelboraf-psd-03-2016>; e http://www.rocche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/Produits/Cotellic/Cotellic_SC_16-03-2016.pdf. Acesso em 27/10/2017.

¹¹ cf. OECD (2013). *Principles for the Governance of Regulators*. OECD. Disponível em: www.oecd.org.

“To avoid conflicts of interest, where there is a need for formal representation of specific stakeholders in strategic decision-making, stakeholder engagement mechanisms such as an advisory or consultative committee should be established, rather than making those stakeholders members of the regulator’s governing body”.
(grifos nossos)

22. No caso do processo decisório que envolve o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS, interessa recordar que desde a Resolução Normativa nº 211, de 11 de janeiro de 2010, passou a ser periodicamente revisto a cada dois anos (art. 21). O objetivo dessa ação regulatória sistemática é a permitir sua atualização pela reorganização da tabela de procedimentos, inclusão de tecnologias com evidências de segurança, eficácia, efetividade e eficiência e exclusão de procedimentos obsoletos a partir dos princípios da Saúde Baseada em Evidências. Além disso, visa estabelecer diretrizes de utilização para determinados procedimentos, avaliar o impacto econômico-financeiro das inclusões e exclusões, alinhar a cobertura às políticas do Ministério da Saúde e corrigir eventuais divergências quanto à nomenclatura empregada em tabelas, como a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – CBHPM e a Terminologia Unificada da Saúde Suplementar – TUSS.

23. A periodicidade de dois anos foi assim fixada por compreender prazo razoável para proceder a análises criteriosas com vistas à incorporação ou exclusão de procedimentos do Rol. Intervalo menor prejudicaria o bom andamento do processo de revisão e, de outro lado, período mais longo poderia comprometer sua compatibilidade com a dinâmica das inovações tecnológicos na saúde.

24. As revisões são antecedidas por amplos debates no Comitê Permanente de Regulação da Atenção à Saúde – COSAÚDE. Este Comitê tem caráter consultivo e foi instituído pela Instrução Normativa – IN/DIPRO nº 44, de 13 de fevereiro de 2014, com o objetivo de analisar as questões pertinentes à cobertura assistencial e estabelecer um diálogo permanente com os *stakeholders* da saúde suplementar e demais players sobre questões relacionadas à regulação da atenção à saúde na saúde suplementar.

25. Como prevê a IN nº 44, de 2014, os membros do COSAÚDE são indicados pelos representantes da Câmara de Saúde Suplementar e pelos diretores da ANS. Conta, portanto, com a participação de representantes de consumidores, de prestadores de serviços de saúde, de operadoras, de trabalhadores, de conselhos de profissionais de

saúde, de sociedades médicas e do corpo técnico da ANS, entre outros membros da sociedade civil¹²

26. Vale enfatizar que, para incluir ou excluir itens do Rol ou para alterar os critérios de utilização (Diretrizes de Utilização – DUT¹³) dos procedimentos listados, a ANS leva em consideração estudos com evidências científicas atuais de segurança, de eficácia, de efetividade, de acurácia e de custo-efetividade das intervenções. Desse modo, os procedimentos incorporados são aqueles nos quais os ganhos e os resultados clínicos são mais relevantes para os pacientes, segundo a melhor literatura científica disponível e os conceitos de avaliação de tecnologias em saúde.

27. Saliente-se que atendimento integral não é sinônimo de incorporar todas as tecnologias disponíveis, ou melhor: não sem antes avaliar essas inovações segundo a evidência científica, as prioridades da política nacional de saúde, a necessidade social e a disponibilidade de recursos.

28. O processo de revisão do Rol vigente, com vistas à elaboração do Rol 2018, teve como marco a 14ª Reunião do Comitê Permanente de Regulação da Atenção à Saúde – COSAÚDE, ocorrida em 8 de março de 2016. Na ocasião, as representantes da ANS apresentaram o planejamento da revisão do Rol 2018, bem como o Formulário de Entrada para Apresentação de Propostas para Revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – 2018 aos membros¹⁴, com objetivo de sistematizar, qualificar e uniformizar a entrada de demandas de solicitação de alteração no Rol (inclusão, alteração ou exclusão de procedimentos ou de DUT) pelos representantes do COSAÚDE.

29. Exigiu-se, ainda, o envio de documentos contendo a descrição da doença/condição de saúde relacionada à utilização da tecnologia; a descrição da tecnologia; a descrição das evidências científicas da tecnologia (eficácia, efetividade, acurácia e segurança) comparada à já disponibilizada na Saúde Suplementar; estudo de avaliação econômica na perspectiva da Saúde Suplementar; a descrição da utilização e difusão da tecnologia em outros países; artigos científicos.

¹² Cf. Nota Técnica nº 144/2017/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS (Processo nº 33902.440494/2016-22, fls. 311 /311v.) e http://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/camara_tecnica/2016_cosaude/cosaude_componentes_2016.pdf.

¹³ Diretrizes de Utilização que, segundo o inciso II, do art. 3º, da RN nº387/2015, “...estabelecem os critérios, baseados nas melhores evidências científicas disponíveis, a serem observados para que sejam asseguradas as coberturas de alguns procedimentos e eventos especificamente indicados no Anexo I”. (RN nº387/2015)

¹⁴ Cf. fls. 06/32 do Processo nº 33902.440494/2016-22 e Ata da 14ª Reunião do COSAÚDE disponível em http://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/camara_tecnica/2016_cosaude/cosaude-14-reuniao-ata.pdf. Acesso em 13 out. 2017.

30. O período de disponibilidade *online* para preenchimento do formulário pelos membros do COSAÚDE foi de 10 de março de 2016 a 5 de setembro de 2016. Ao todo, foram recebidos 238 formulários de propostas dos membros do COSAÚDE. Os procedimentos se relacionavam a 27 especialidades médicas¹⁵.

31. Do total, 171 formulários estavam em conformidade e 67 estavam sem conformidade, de acordo com os seguintes critérios: a) formulários sem artigos científicos anexados que embasassem a demanda (50); b) procedimentos já cobertos pelo Rol vigente (15); e c) procedimentos excluídos pela Lei nº 9656/1998 (2).

32. No processo, foi criado o Grupo Técnico - GT do Formulário de Apresentação de Propostas – Rol 2018 para discussão das propostas enviadas pelo FormSus, com artigos científicos anexados que embasassem a demanda¹⁶. De novembro de 2016 a março de 2017, foram realizadas 15 reuniões do GT para discussão das 171 tecnologias em conformidade e 05 reuniões do GT de Genética¹⁷. Ao final da discussão de cada procedimento, o grupo recomendava a alteração ou não do Rol. Destaque-se que o COSAÚDE é um grupo consultivo sendo a Diretoria Colegiada a instância da ANS com competência para deliberação final. Com o intuito de conferir transparência ao processo, todas as pautas, apresentações e atas das reuniões estão disponíveis no portal eletrônico da ANS, como já se disse.

33. Como resultado das discussões do GT do Formulário de Apresentação de Propostas e da análise da área técnica, foi proposta a inclusão de 15 novos procedimentos e alteração de DUT para 07 (sete) procedimentos que do Rol vigente. A terapia antineoplásica oral para tratamento do câncer sofreu alteração com vistas à incorporação de 06 (seis) medicamentos orais oncológicos, entre eles a DABRAFENIBE para pacientes adultos com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAFV600¹⁸.

34. No caso em comento, entre os procedimentos/tecnologias com definição final de não alteração do Rol pelo COSAÚDE e sistematizados pela área técnica cabe frisar:

15 Cf. Nota nº 144/2017/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS (Processo nº 33902.440494/2016-22, fls. 313).

16 Ibidem, item 2.3.

17 Os arquivos relacionados à cada reunião do Grupo Técnico de Genética encontram-se disponíveis no endereço <http://www.ans.gov.br/participacao-da-sociedade/camaras-e-grupos-tecnicos/grupo-tecnico-de-genetica>. Acesso em 27/10/2017.

18 Cf. fls. 321/322v. do Processo nº 33902.440494/2016-22.

/.../

Cobimetinib

/.../

Total de formulários com decisão final de não alteração do Rol**115**

Fonte: Nota nº 144/2017/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS (Tabela 5, fls. 323/324v.)

35. A apreciação da proposta consolidada e aprovação de Consulta Pública ocorreu na 466ª Reunião Ordinária de Diretoria Colegiada, de 7 de junho de 2017, em que todas essas informações já subsidiavam a tomada de decisão.

36. A Consulta Pública nº 61 ocorreu no período de 27/06/2017 a 26/07/2017. Os documentos submetidos à sociedade permanecem disponíveis no portal da ANS.¹⁹ Foram recebidas 5.259 contribuições *online*. As análises quantitativas e qualitativas das contribuições foram objeto da Nota nº 196/2017/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS²⁰. Após as análises pela área técnica, a proposta final foi apresentada ao COSAÚDE. A 19ª Reunião do COSAÚDE ocorreu em 19 de setembro de 2017. Ata e lista de presença constam do sítio da ANS²¹. Ato contínuo, a proposta final da área técnica, corroborada pelas recomendações do COSAÚDE, foi submetida à apreciação na 474ª Reunião da Diretoria Colegiada, em 10 de outubro de 2017 e à aprovação na última 475ª Reunião.

37. De todo o histórico exposto – consubstanciado em farta documentação acostada aos autos de processo administrativo, em particular sistematizadas no Resumo Executivo, tudo disponibilizado em meio eletrônico para deliberação da Diretoria Colegiada (SDCOL) e publicado no portal eletrônico da ANS como forma de transparência institucional – cumpre frisar duas sínteses: a técnica responsável pela GGRAS/DIPRO, em sua exposição na 475ª Reunião Ordinária da Diretoria Colegiada nada mais faz do que reproduzir o processo de revisão do Rol no COSAÚDE, devidamente sistematizado e documentado pela área técnica. **A fundamentação de cada procedimento ou tecnologia posto em discussão, assim como as recomendações para atualização do Rol não são da ordem da opinião**

¹⁹ Disponíveis em <http://www.ans.gov.br/participacao-da-sociedade/consultas-e-participacoes-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-61-rn-do-rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude#>. Acesso em 27/10/2017.

²⁰ (fls. 977v./1045v. e Item 46972 da 474ª Reunião Ordinária de Diretoria Colegiada de 10/10/2017).

²¹ Disponíveis em http://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/camara_tecnica/2016_cosaude/cosaude-19-reuniao-ata.pdf. Acesso em 27/10/2017.

peçoal, não são da área técnica; são fruto de amplo debate feito com os *players*, na forma do regulamento e em observância das boas práticas de *accountability* e transparência do processo de regulação setorial.

38. Em relação ao questionamento acerca da lisura do ato decisório que envolveu a incorporação do fármaco TRAMETIMIBE e não COBIMETIMIBE, como sugere a correspondência atribuída à ROCHE é imprescindível salientar que as indústrias farmacêuticas têm participação ativa no COSAÚDE, por meio de seu legítimo representante, a CNI, que, no caso em debate, opinou formalmente por recomendar a associação TRAMETIMIBE e DEBRAFENIBE, e não o COBIMETINIBE, como já demonstrado nas transcrições aqui destacadas.

III – OS TRECHOS PINÇADOS DA 475ª REUNIÃO ORDINÁRIA DA DICOL

39. Não bastasse a exaustiva demonstração da correição de todo o processo decisório sintetizados na exposição da técnica responsável pela GGRAS/DIPRO durante a 475ª Reunião Ordinária da Diretoria Colegiada, cumpre passar aos esclarecimentos específicos sobre os trechos pinçados pela suposta correspondência da ROCHE.

40. Quanto aos trechos 1 – a ausência da indicação do tempo em que ocorreu essa fala impede esta Diretoria de identificar em que contexto se deu a afirmação – e 2 das declarações pinçadas, cumpre dizer que a documentação apresentada pelo demandante da tecnologia englobava apenas artigos científicos publicados em 2014, quando as análises dos desfechos eram ainda parciais, ou seja, interinos, o que, portanto, justifica da afirmação de que os estudos disponibilizados não apresentavam a robustez metodológica necessária para embasar uma recomendação de incorporação. Esses dados interinos referiam-se especialmente a sobrevida global. O texto elaborado pelo demandante e encaminhado por meio do formulário de solicitação corrobora com essas afirmações, conforme consta do Formulário de entrada:

“/.../ Análises interinas da SG mostraram uma taxa de sobrevida em 9 meses de 81% (IC 95%: 75-87) no grupo combinação e 73% (IC 95%: 65-80) no grupo controle. O número absoluto de mortes foi 34 no grupo combinação e 51 no grupo controle, e a mediana da SG não foi alcançada em nenhum dos grupos de estudo /.../”.

41. Em um dos artigos encaminhados via formulário eletrônico, são apresentados dados que corroboram a informação do demandante:

“Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma, NEJM, vol. 371 nº 20, 2014: “(...) The interim analysis of overall survival in the intention-to-treat population showed that the rate of overall survival at 9 months for the combination of vemurafenib and cobimetinib was 81% (95% CI, 75 to 87), as compared with 73% (95% CI, 65 to 80) with vemurafenib and placebo (Table 2 and Fig. 2). This assessment of overall survival was performed at the time of the final analysis of progression-free survival, and at this early time point, it had not crossed the prespecified hazard-ratio boundary for significance (observed hazard ratio for death, 0.65; 95% CI, 0.42 to 1.00; $P=0.046$; boundary $P<0.000037$). The absolute number of deaths was 34 in the combination group and 51 in the control group, and the median overall survival was not reached in either study group. (...)”.

42. Quanto à questão da toxicidade da associação COBIMETINIBE e VEMURAFENIBE, o texto elaborado pelo demandante da tecnologia faz a seguinte afirmação no Formulário de entrada:

“(...) Quanto à segurança, a combinação de vemurafenibe e cobimetinibe foi associada a uma maior frequência de alguns eventos adversos (EAs) do que a terapia com agente único, incluindo retinopatia serosa, eventos gastrintestinais (diarreia, náuseas ou vômitos), fotossensibilidade, níveis de transaminases elevados e aumento no nível de creatinoquinase. A maioria (> 50%) destes eventos individuais foi classificada como grau 1 ou 2 (...)”.

43. Essa afirmação do demandante é corroborada na conclusão do artigo científico encaminhado através do formulário eletrônico:

“Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma, NEJM, vol. 371 nº 20, 2014: “(...) The addition of cobimetinib to vemurafenib was associated with a significant improvement in progression-free survival among patients with BRAF V600-mutated metastatic melanoma, at the cost of some increase in toxicity (...)”.

44. Na 15ª Reunião do COSAÚDE, a conclusão sobre a vulnerabilidade dos estudos científicos apresentados foi ratificada por outros membros do GT e registrada na Ata, tal como na seguinte transcrição:

*“ (...) Cobimetinibe foi testado em associação com vemurafenibe no tratamento paliativo do melanoma cutâneo, metastático, com BRAF V600 mutado. O ensaio clínico randomizado apresentou os seguintes resultados: SLP com Vemurafenibe mais Cobimetinibe de 9,9 meses, SLP com Vemurafenibe + placebo de 6,2 meses e hazard ratio (HR) óbito de 51%. A SLP era um desfecho intermediário. **Houve grande número de censuras, sobretudo no grupo que recebeu o cobimetinibe e aumento significativo de toxicidade com o tratamento combinado, sendo que seis mortes foram atribuídas ao tratamento no grupo associação versus três no grupo vemurafenibe.** É um estudo com fragilidade metodológica importante, dados imaturos para SG, análise interina não planejada, com ganho apenas em desfecho intermediário e toxicidade mais alta da terapia de combinação. Foi realizada a atualização do estudo em 2016 com uma mediana de seguimento de 14,2 meses*

(Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248-1260). A SLP foi estatisticamente significativa com grande número de censuras principalmente no braço da associação. Onde houve ganho de SG também houve grande número de censura (...). **O NICE não aprovou o uso do Cobimetinibe devido aos custos, contudo foram aprovados o Trametinibe e Dabrafenibe com redutor.** O CADTH aprovou se o preço chegar num nível aceitável. (...)" (grifos nossos)

45. Já quanto ao terceiro trecho pinçado na correspondência atribuída à Roche, **o medicamento DABRAFENIBE foi objeto de avaliação da 15ª Reunião do COSAÚDE, quando o consenso foi recomendar a incorporação desse medicamento ao Rol de 2018, como aqui já exaustivamente comprovado.**

46. Nessa mesma ocasião, foi analisada sua associação com o fármaco TRAMETINIBE, consoante a apresentação, não da GGRAS/DIPRO/ANS, mas da Sociedade Brasileira de Oncologia, demandante da incorporação. Vale reproduzir novamente o trecho da ata daquela Reunião do COSAÚDE:

“1. Dabrafenibe (TAFINLAR)

I. Apresentação da SBOC: (...) o bloqueio combinado Dabrafenibe e Trametinibe é superior a inibidores do BRAF em monoterapia, com ganhos em SG, SLP e TR, sem acréscimo em toxicidades (...)”

47. Desse modo, **já se comprovou** nesta Nota que o TRAMETINIBE foi demandado na Consulta Pública nº 61 e foi objeto de avaliação do COSAÚDE em sua 19ª Reunião, quando, por consenso, foi recomendada a proposta de incorporação do medicamento no Rol de 2018.

48. A recomendação de incorporação do TRAMETINIBE teve como base o resumo executivo disponibilizado como anexo da Nota nº 197/GEAS/GGRAS/DIRAD/DIPRO, conforme trecho a seguir:

“Considerando-se os benefícios em termos de aumento da sobrevida livre de progressão da doença e sobrevida global, apesar dos eventos adversos reportados, e a aprovação e recomendação do uso combinado da terapia oral combinada dabrafenibe + trametinibe para o tratamento em 1ª linha de pacientes com melanoma irresssecável ou metastático e com mutação de BRAF V600 **por parte de diversas agências internacionais e sistemas de saúde internacionais (Canadá, Austrália e UK), recomenda-se a incorporação do medicamento oral em tela**, em associação ao dabrafenibe, para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou não-ressecável com mutação de BRAF V600”

49. **O Resumo Executivo disponibiliza também as referências bibliográficas para a elaboração da recomendação**, conforme fichas anexas²².

50. Insta frisar que não há estudos que comparem a associação do VEMURAFENIBE associado ao COBIMETINIBE com o DABRAFENIBE associado ao TRAMETINIBE. Portanto, não há como afirmar que as referidas associações são semelhantes em eficácia.

51. É importante ressaltar, ainda, que o conhecimento científico sobre dada tecnologia em saúde em todas as suas dimensões está temporalmente delimitada. A produção científica na área de saúde é intensa e, não raro, pesquisas alteram completamente o conhecimento sobre determinado tema em saúde. **Significa dizer que novos conhecimentos podem ser publicados a qualquer tempo, seja para conferir mais robustez às evidências identificadas, seja para refutá-las. No entanto, por uma questão metodológica de organização do processo de trabalho, as etapas de busca e seleção de evidências, assim como análise da equipe técnica e discussão no COSAÚDE têm períodos detidamente especificados.**

52. Assim é que não se exclui a possibilidade que, ao término da etapa de análise e discussão das tecnologias, haja publicações de novas evidências em saúde. Sucede que não seria funcional, sequer humano, o esforço de que todas as novas publicações para todas as novas tecnologias fossem analisadas extemporaneamente, afetando, assim, o cronograma de revisão do Rol. **A metodologia que se mostrara mais eficiente é que essas novas evidências sejam objeto de análise para a revisão do Rol subsequente, daí a necessidade de sua revisão periódica.**

IV – CONSIDERAÇÕES FINAIS

53. As considerações aqui tecidas – **lastreadas por farta documentação publicamente disponível** – demonstram, de forma cabal, que não foram inverídicas as declarações da técnica responsável pela GGRAS/DIPRO, em sua exposição na 475ª Reunião Ordinária da Diretoria Colegiada. Restou evidente, assim, que as respostas se limitaram a reproduzir os resultados do processo de revisão debatido no COSAÚDE, cujo consenso foi pela recomendação de incorporar o DABRAFENIBE associado ao TRAMETINIBE e de não incorporar o COBIMETINIBE. A comprovação da avaliação feita

²² Disponível em http://www.ans.gov.br/images/Relatorio_CP_final_26.06.2017.pdf. Acesso em 27/10/2017.

por aquele fórum de construção coletiva, pela participação dos *stakeholders* está fartamente documentado, como aqui se demonstrou.

54. Não se pode deixar de reconhecer, contudo, que o COSAÚDE, assim como a equipe técnica da GGRAS/DIPRO não têm o condão de deliberar sobre o tema, eis que essa prerrogativa é exclusiva da DICOL, segundo o carreado nos autos e a convicção pessoal dos Diretores. No caso vertente, em particular, a Diretoria Colegiada da ANS seguiu a recomendação extraída do consenso entre os *players* do setor.

55. Além disso, esta Diretoria se põe a disposição para avaliar os **recentes artigos publicados, cujos resumos foram citados** na correspondência em comento por ocasião da próxima revisão do Rol, pois, como visto, não foram encaminhados pelos meios e prazo fixados na metodologia sobre a qual se estruturou a atual revisão, como já se viu.

56. A dita comprovação a que se refere a correspondência atribuída à ROCHE se **pauta em apenas resumos dos artigos científicos, sem qualquer contraposição ao que fora debatido e consensuado no COSAÚDE**. É bem de se lembrar que o signatário do documento tinha disponível todas as informações necessárias no portal eletrônico da ANS. Ao que parece, a alegação de ser inverídica as declarações da técnica responsável pela GGRAS/DIPRO revelam, ao fim e ao cabo, o inconformismo com a recomendação do COSAÚDE, sistematizada pela área técnica e acolhida pela Diretoria Colegiada da ANS.

57. De igual sorte, a afirmação na dita correspondência de que “a área técnica da ANS usou a **falta de tempo** para justificar a não realização de análises” (grifou-se) sugere despreparo da autoridade reguladora para lidar com a definição do rol de coberturas assistenciais mínimas obrigatórias, que lhe foi atribuída por imperativo legal, por força da Lei nº 9.656, de 1998 (art. 10, §4º), e da Lei nº 9.961, de 2000 (art. 4º, III). Essa “falta de tempo” alegada deve ser entendida como delimitação de espaços temporais na organização dos processos de trabalho na revisão do Rol 2018. Do contrário, a revisão padeceria do mito de Sísifo²³.

58. As etapas, formas e prazos são fruto de construção coletiva da ANS com a participação dos *players* legitimamente representados no COSAÚDE, em consonância

²³ Na mitologia grega, Sísifo foi condenado a repetir sempre a mesma tarefa de empurrar uma pedra até o topo de uma montanha, sendo que, toda vez que estava quase alcançando o topo, a pedra rolava novamente montanha abaixo até o ponto de partida por meio de uma força irresistível, invalidando completamente o duro esforço despendido.

com as boas práticas regulatórias e bem delimitadas, repise-se, na farta documentação publicamente disponível. O argumento, pois, é inaceitável, inclusive do ponto de vista científico, uma vez ser cediço que qualquer pesquisa demanda corte metodológico, o que revela, apenas e tão-só, a irresignação do signatário com a tomada de decisão desta Agência.

59. Nessa linha, é imperativo sublinhar o alto nível em que se deram os debates sobre a revisão do Rol na última 475ª Reunião da Diretoria Colegiada, em que, na argüição dos Diretores à técnica responsável pela GGRAS/DIPRO, demonstrou-se haver profundo preparo e exame detido sobre a matéria ali tratada e, no caso em comento, inclusive sobre a experiência internacional de agências de avaliação de tecnologias e sistemas nacionais de saúde. Cumpre, no ensejo, reconhecer e saudar as assessorias das demais áreas desta Agência pelo comprometimento e esforço em se debruçar sobre tema peculiar desta Diretoria.

60. Recomenda-se, com efeito, seja oficiada a Roche a fim de que preliminarmente se pronuncie sobre a correspondência em epígrafe, em vista da fragilidade de identificação do documento apresentado, cujo teor acusatório colide com os termos respeitosos das duas mensagens eletrônicas (anexas) enviada por seu Diretor de Valor Médico e Acesso, Senhor Micha Nussbaum, que, ao tempo em que agradece a resposta detalhada da área técnica da ANS, expressa apenas divergência de opinião, o que parece natural de qualquer processo de composição de interesses diversos. É interessante registrar o seguinte trecho:

“Queria agradecer-lhe a **resposta detalhada**. Apesar de não termos a mesma interpretação, reconheço o esforço da agência em chegar a decisões no melhor interesse dos beneficiários da saúde suplementar.

O fato de termos opiniões diferentes sobre o valor e o impacto orçamentário dessa (e talvez outras) terapias **entre os membros do COSAÚDE**, ANS e fornecedores me indica que talvez precisamos ainda melhorar a comunicação entre nós /.../” (grifos nossos)

61. Ressalte-se que a mensagem foi citada na 475ª Reunião Ordinária por um dos Diretores e pela própria técnica responsável pela GGRAS/DIPRO (tempo: 2:11:20 e 2:14:50).

62. No mais, é sempre bom lembrar o que foi reforçado pelos Senhores Diretores na 475ª Reunião Ordinária: o Rol estabelecido pela ANS se dirige às **coberturas mandatórias mínimas**, pelo que nada impede que as operadoras de planos de

assistência à saúde ofereçam a seus beneficiários, quando indicados pelo médico ou cirurgião-dentista assistente, procedimentos ou tecnologias adicionais não incorporados, se entenderem ser mais custo-efetivos.

63. Por último, sugere-se sejam envidados esforços por parte do apoio logístico às reuniões da Diretoria Colegiada para a gravação das sessões transmitidas pelo portal da ANS e por seu canal oficial no *YouTube*, com vistas a dar mais segurança jurídica ao corpo técnico e gestor desta Casa e, com efeito, ao processo de tomada de decisão por sua instância máxima e final de deliberação.

64. Acompanham esta Nota cópia da correspondência atribuída à Roche; das mensagens eletrônicas citadas; das fichas técnicas, extraídas do Resumo Executivo, sobre os medicamentos antineoplásicos incorporados; e das Atas das 15ª e 19ª Reuniões do COSAÚDE.

É o que cabe para o momento, dada a exiguidade do tempo oferecido para análise. À consideração superior.

Rio de Janeiro, 30 de outubro de 2016.


Raquel Lisboa

Gerente-Geral

Especialista em Regulação de Saúde Suplementar

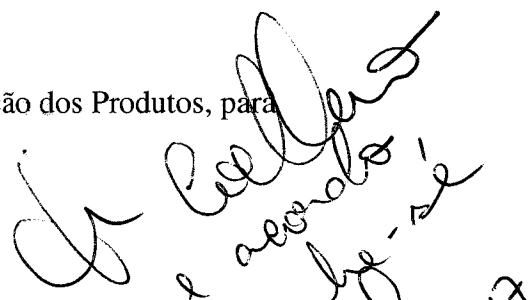
Maria Thereza Carolina de Souza Gouveia

Especialista em Regulação de Saúde Suplementar

De acordo, encaminhe-se à Sra. Diretora de Normas e Habilitação dos Produtos, para providências que entender pertinentes. Em 30/10/17


Carla de Figueiredo Soares

Diretora-Adjunta de Normas e Habilitação dos Produtos


De acordo - se
encaminha-se
a Dico
30/out. 2017

Edilce Costa Mattoso

De: Carla de Figueiredo Soares
Enviado em: segunda-feira, 30 de outubro de 2017 12:48
Para: Edilce Costa Mattoso
Assunto: Fwd: RES: rol 2018

Para imprimir

Carla de Figueiredo Soares
Diretora Adjunta de Normas e Habilitação dos Produtos
Agência Nacional de Saúde Suplementar
2105-0417

Enviado do meu Samsung Mobile da Claro

----- Mensagem original -----

De: Carla de Figueiredo Soares <carla.soares@ans.gov.br>
Data: 27/10/17 12:13 (GMT-03:00)
Para: Leandro Fonseca da Silva <leandro.fonseca@ans.gov.br>
Cc: Karla Santa Cruz Coelho <karla.coelho@ans.gov.br>, Simone Sanches Freire <simone.freire@ans.gov.br>, Rodrigo Rodrigues de Aguiar <rodrigo.aguiar@ans.gov.br>
Assunto: RES: rol 2018

Ciente.



Carla de Figueiredo Soares
Especialista em
Regulação Diretora Adjunta de
Normas e Habilitação dos Produtos -
DIRAD/DIPRO
21 2105-0417



Antes de imprimir, pense em sua responsabilidade
e compromisso com o meio ambiente.

De: Leandro Fonseca da Silva
Enviada em: sexta-feira, 27 de outubro de 2017 12:03
Para: Carla de Figueiredo Soares <carla.soares@ans.gov.br>
Cc: Karla Santa Cruz Coelho <karla.coelho@ans.gov.br>; Simone Sanches Freire <simone.freire@ans.gov.br>; Rodrigo Rodrigues de Aguiar <rodrigo.aguiar@ans.gov.br>
Assunto: RES: rol 2018

Prezada Carla,

Os diretores requerem um retorno da DIPRO sobre esse assunto na reunião administrativa de segunda-feira, ok?

Att.,



Leandro Fonseca
Diretor de Normas e Habilitação de
Operadoras - DIOPE
21 2105-0250
0800 701 9656 / www.ans.gov.br



Antes de imprimir, pense em sua responsabilidade
e compromisso com o meio ambiente.

De: Carla de Figueiredo Soares

Enviada em: quinta-feira, 26 de outubro de 2017 15:54

Para: Leandro Fonseca da Silva <leandro.fonseca@ans.gov.br>; Karla Santa Cruz Coelho <karla.coelho@ans.gov.br>;
Simone Sanches Freire <simone.freire@ans.gov.br>; Rodrigo Rodrigues de Aguiar <rodrigo.aguiar@ans.gov.br>

Assunto: RES: rol 2018

Prezados,

Acuso o recebimento e tomarei as providências junto a área técnica.

Retornarei com a urgência que o caso requer.

Att.,



Carla de Figueiredo Soares
Especialista em
Regulação Diretora Adjunta de
Normas e Habilitação dos Produtos -
DIRAD/DIPRO
21 2105-0417



Antes de imprimir, pense em sua responsabilidade
e compromisso com o meio ambiente.

De: Leandro Fonseca da Silva

Enviada em: quinta-feira, 26 de outubro de 2017 14:26

Para: Karla Santa Cruz Coelho <karla.coelho@ans.gov.br>; Simone Sanches Freire <simone.freire@ans.gov.br>;
Rodrigo Rodrigues de Aguiar <rodrigo.aguiar@ans.gov.br>

Cc: Carla de Figueiredo Soares <carla.soares@ans.gov.br>

Assunto: rol 2018

Prioridade: Alta

Prezados Diretores,

Recebemos a correspondência que segue em anexo.

Considero muito grave o que foi explicitado, pois sugere que fomos induzidos a erro no processo decisório do rol.

Gostaria de um retorno com a maior brevidade possível da área técnica responsável, dizendo claramente se mantém o posicionamento diante das comprovações apresentadas (e quais documentos refutam o alegado pela empresa) ou se vai retificar seu posicionamento e de que forma.

Grato,



Leandro Fonseca
Diretor de Normas e Habilitação de
Operadoras - DIOPE
21 2105-0250
0800 701 9656 / www.ans.gov.br



Antes de imprimir, pense em sua responsabilidade
e compromisso com o meio ambiente.

São Paulo, 25 de outubro de 2017

À Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS

A Empresa Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos, vem por meio desta se manifestar com relação aos posicionamentos feitos durante a 475ª Reunião da Diretoria Colegiada, no dia 23 de Outubro de 2017, com referência às **evidências científicas da terapia cobimetinibe em associação ao vemurafenibe (este já disponível no ROL da ANS) no tratamento do melanoma metastático BRAF V600 mutado**. Tais posicionamentos serviram de apoio na tomada de decisão sobre as Diretrizes de Utilização para cobertura de procedimentos na saúde, que decidiu não incorporar o **cobimetinibe** (produto pesquisado e produzido pela Roche) para o tratamento do melanoma metastático.

Adicionalmente a essa manifestação, a Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos, formalmente, aguarda um posicionamento desta Agência sobre os pontos aqui ressaltados durante os argumentos apresentados pela área técnica de suporte à avaliação das tecnologias que comporão o ROL de procedimentos 2018 - ANS.

Nesta reunião de número 475, os pronunciamentos da Diretoria Colegiada ANS, através da área técnica responsável, foram os seguintes:

(1) - " (...) não há evidências científicas robustas que comprovem a superioridade da combinação vemurafenibe + cobimetinibe em relação à monoterapia com vemurafenibe (...)"

(2) - "(...) na conclusão da reunião do COSAUDE, os estudos relacionados a esta associação, vemurafenibe+cobimetinibe, não demonstraram ganho de sobrevida significativos e mostraram que a toxicidade por conta da associação era maior (...)" (tempo: 2h12min).

(3) - "(...) já em relação à associação do trametinibe e do dabrafenibe (min 2h13: 43), esta combinação, diferente da anterior, e *eu estou com todas as referências aqui, houve um aumento da sobrevida global (...) e não houve aumento da toxicidade (...) e esta associação foi recomendada pelas principais agências de avaliação de tecnologias que nós acabamos*

PROTÓTIPO GERAL - ANS - DATA: 25/10/2017 HORA: 14:03 N: 0000136138

seguindo, como NICE, CADTH e Austrália (...). E o COSAUDE recomenda a incorporação do trametinibe, pois os estudos foram bem conduzidos e tiveram robustez científica”.

Estas declarações não são verdadeiras quando se observa toda a evidência clínica disponível na literatura científica mundial. Devido a isto, requeremos, com mui respeito, uma resposta frente às nossas discordâncias com a ANS descritas ao longo deste documento.

Em manifestação, contrapomos a área técnica desta Agência sobre as evidências clínicas e econômicas relacionadas aos tratamentos com cobimetinibe (Roche) para o melanoma metastático BRAF mutado.

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS Respostas às declarações (1) e (2)

Abaixo, apresentamos os abstracts dos estudos analisados pela área técnica da ANS e que apresentam as evidências clínicas de eficácia do uso do cobimetinibe em pacientes com melanoma metastático, mutação BRAF. Os dados de eficácia relacionados a **sobrevida global são comprovados** no estudo da associação cobimetinibe+vemurafenibe (estatisticamente significativos e também clinicamente significativos pela conclusão dos autores) e publicados na *The Lancet Oncology*, renomada revista científica. Tanto nos estudos da combinação cobimetinibe + vemurafenibe, quanto da combinação trametinibe + dabrafenibe, observa-se o ganho relacionado à sobrevida global e redução do risco de morte de aproximadamente 30%.

Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248-60. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X. Epub 2016 Jul 30.

Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial.

Ascierto PA¹, McArthur GA², Dréno B³, Atkinson V⁴, Liskay G⁵, Di Giacomo AM⁶, Mandalà M⁷, Demidov L⁸, Stroyakovskiy D⁹, Thomas L¹⁰, de la Cruz-Merino L¹¹, Dutriaux C¹², Garbe C¹³, Yan Y¹⁴, Wongchenko M¹⁴, Chang J¹⁴, Hsu JJ¹⁴, Koralek DO¹⁴, Rooney J¹⁴, Ribas A¹⁵, Larkin J¹⁶.

Author information

Abstract

BACKGROUND: The combination of cobimetinib with vemurafenib improves progression-free survival compared with placebo and vemurafenib in previously untreated patients with BRAF(V600)-mutant advanced melanoma, as previously reported in the coBRIM study. In this Article, we report updated efficacy results, including overall survival and safety after longer follow-up, and selected biomarker correlative studies.

METHODS: In this double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study, adult patients (aged ≥18 years) with histologically confirmed BRAF(V600) mutation-positive unresectable stage IIIC or stage IV melanoma were randomly assigned (1:1) using an interactive response system to receive cobimetinib (60 mg once daily for 21 days followed by a 7-day rest period in each 28-day cycle) or placebo, in combination with oral vemurafenib (960 mg twice daily). Progression-free and overall survival were primary and secondary endpoints, respectively; all analyses were done on the intention-to-treat population. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01689519, and is ongoing but no longer recruiting participants.

FINDINGS: Between Jan 8, 2013, and Jan 31, 2014, 495 eligible adult patients were enrolled and randomly assigned to the cobimetinib plus vemurafenib group (n=247) or placebo plus vemurafenib group (n=248). At a median follow-up of 14.2 months (IQR 8.5–17.3), the updated investigator-assessed median progression-free survival was 12.3 months (95% CI 9.5–13.4) for cobimetinib and vemurafenib versus 7.2 months (5.6–7.5) for placebo and vemurafenib (HR 0.58 [95% CI 0.46–0.72], p<0.0001). The final analysis for overall survival occurred when 255 (52%) patients had died (Aug 28, 2015). Median overall survival was 22.3 months (95% CI 20.3–not estimable) for cobimetinib and vemurafenib versus 17.4 months (95% CI 15.0–19.8) for placebo and vemurafenib (HR 0.70, 95% CI 0.55–0.90; p=0.005). The safety profile for cobimetinib and vemurafenib was tolerable and manageable, and no new safety signals were observed with longer follow-up. The most common grade 3–4 adverse events occurring at a higher frequency in patients in the cobimetinib and vemurafenib group compared with the vemurafenib group were γ-glutamyl transferase increase (36 [15%] in the cobimetinib and vemurafenib group vs 25 [10%] in the placebo and vemurafenib group), blood creatine phosphokinase increase (30 [12%] vs one [$<1\%$]), and alanine transaminase increase (28 [11%] vs 15 [6%]). Serious adverse events occurred in 92 patients (37%) in the cobimetinib and vemurafenib group and 69 patients (28%) in the vemurafenib group. Pyrexia (six patients [2%]) and dehydration (five patients [2%]) were the most common serious adverse events reported in the cobimetinib and vemurafenib group. A total of 259 patients have died: 117 (47%) in the cobimetinib and vemurafenib group and 142 (58%) in the vemurafenib group. The primary cause of death was disease progression in most patients: 109 (93%) of 117 in the cobimetinib and vemurafenib group and 133 (94%) of 142 in the vemurafenib group.

INTERPRETATION: These data confirm the clinical benefit of cobimetinib combined with vemurafenib and support the use of the combination as a standard first-line approach to improve survival in patients with advanced BRAF(V600)-mutant melanoma.

Lancet. 2015 Aug 1;386(9992):444-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4. Epub 2015 May 31.

Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.

Long QV¹, Struykovskiy D², Gogas H³, Levchenko E⁴, de Braud F⁵, Larkin J⁶, Garbe C⁷, Jouary T⁸, Hauschild A⁹, Grob JJ¹⁰, Chirion-Silens V¹¹, Lebbe C¹², Mandala M¹³, Millward M¹⁴, Arance A¹⁵, Bondarenko I¹⁶, Haanen JB¹⁷, Hansson J¹⁸, Utikal J¹⁹, Ferraresi V²⁰, Kovalenko N²¹, Mohr P²², Probst A²³, Schadendorf D²⁴, Nathan P²⁵, Robert C²⁶, Ribas A²⁷, DelMarini DJ²⁸, Irani JG²⁸, Swann S²⁸, Lejos JJ²⁸, Jin F²⁹, Mookerjee E²⁸, Flaherty K³⁰.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Previously, a study of ours showed that the combination of dabrafenib and trametinib improves progression-free survival compared with dabrafenib and placebo in patients with BRAF Val600Lys/Glu mutation-positive metastatic melanoma. The study was continued to assess the secondary endpoint of overall survival, which we report in this Article.

METHODS: We did this double-blind phase 3 study at 113 sites in 14 countries. We enrolled previously untreated patients with BRAF Val600Glu or Val600Lys mutation-positive unresectable stage IIIc or stage IV melanoma. Participants were computer-randomised (1:1) to receive a combination of dabrafenib (150 mg orally twice daily) and trametinib (2 mg orally once daily), or dabrafenib and placebo. The primary endpoint was progression-free survival and overall survival was a secondary endpoint. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number [NCT01584648](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01584648).

FINDINGS: Between May 4, 2012, and Nov 30, 2012, we screened 947 patients for eligibility, of whom 423 were randomly assigned to receive dabrafenib and trametinib (n=211) or dabrafenib only (n=212). The final data cutoff was Jan 12, 2015, at which time 222 patients had died. Median overall survival was 25.1 months (95% CI 19.2-not reached) in the dabrafenib and trametinib group versus 18.7 months (15.2-23.7) in the dabrafenib only group (hazard ratio [HR] 0.71, 95% CI 0.55-0.92; p=0.0107). Overall survival was 74% at 1 year and 51% at 2 years in the dabrafenib and trametinib group versus 68% and 42%, respectively, in the dabrafenib only group. Based on 301 events, median progression-free survival was 11.0 months (95% CI 8.0-13.9) in the dabrafenib and trametinib group and 8.8 months (5.9-9.3) in the dabrafenib only group (HR 0.67, 95% CI 0.53-0.84; p=0.0004; unadjusted for multiple testing). Treatment-related adverse events occurred in 181 (87%) of 209 patients in the dabrafenib and trametinib group and 189 (90%) of 211 patients in the dabrafenib only group; the most common was pyrexia (108 patients, 52%) in the dabrafenib and trametinib group, and hyperkeratosis (70 patients, 33%) in the dabrafenib only group. Grade 3 or 4 adverse events occurred in 67 (32%) patients in the dabrafenib and trametinib group and 66 (31%) patients in the dabrafenib only group.

INTERPRETATION: The improvement in overall survival establishes the combination of dabrafenib and trametinib as the standard targeted treatment for BRAF Val600 mutation-positive melanoma. Studies assessing dabrafenib and trametinib in combination with immunotherapies

N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1412690. Epub 2014 Nov 16.

Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib.

Robert C¹, Karaszewska B, Schachler J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Strojaskowski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Morfiet L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova J, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Lejos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D.

Author information

Abstract

BACKGROUND: The BRAF inhibitors vemurafenib and dabrafenib have shown efficacy as monotherapies in patients with previously untreated metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations. Combining dabrafenib and the MEK inhibitor trametinib, as compared with dabrafenib alone, enhanced antitumor activity in this population of patients.

METHODS: In this open-label, phase 3 trial, we randomly assigned 704 patients with metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation to receive either a combination of dabrafenib (150 mg twice daily) and trametinib (2 mg once daily) or vemurafenib (960 mg twice daily) orally as first-line therapy. The primary end point was overall survival.

RESULTS: At the preplanned interim overall survival analysis, which was performed after 77% of the total number of expected events occurred, the overall survival rate at 12 months was 72% (95% confidence interval [CI], 67 to 77) in the combination-therapy group and 65% (95% CI, 59 to 70) in the vemurafenib group (hazard ratio for death in the combination-therapy group, 0.69; 95% CI, 0.53 to 0.89; $P=0.005$).

The prespecified interim stopping boundary was crossed, and the study was stopped for efficacy in July 2014. Median progression-free survival was 11.4 months in the combination-therapy group and 7.3 months in the vemurafenib group (hazard ratio, 0.56; 95% CI, 0.46 to 0.69; $P<0.001$). The objective response rate was 64% in the combination-therapy group and 51% in the vemurafenib group ($P<0.001$). Rates of severe adverse events and study-drug discontinuations were similar in the two groups. Cutaneous squamous-cell carcinoma and keratoacanthoma occurred in 1% of patients in the combination-therapy group and 18% of those in the vemurafenib group.

CONCLUSIONS: Dabrafenib plus trametinib, as compared with vemurafenib monotherapy, significantly improved overall survival in previously untreated patients with metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations, without increased overall toxicity. (Funded by GlaxoSmithKline; ClinicalTrials.gov number, [NCT01597908](#).)

PMID: 25399551 DOI: 10.1056/NEJMoa1412690

Diante do exposto acima, por favor, gostaríamos de um esclarecimento desta Agência e sua área técnica sobre o que chama de evidência clínica robusta e como foi feita a análise que concluiu que não há evidência sobre a superioridade da combinação cobimetinibe + vemurafenibe no tratamento do melanoma metastático BRAF mutado.

SEGURANÇA - TOXICIDADE Pontos (2) e (3)

Em relação à declaração de que na associação cobimetinibe + vemurafenibe “houve aumento dos efeitos adversos e que isto não ocorreu na associação do trametinibe + dabrafenibe” - e estas diferenças também levaram a Diretoria Colegiada desta Agência a indicar a inclusão apenas do trametinibe - gostaríamos de salientar que o perfil de **toxicidade é considerado satisfatório** em ambas associações e é bem descrito pelos autores das publicações mencionadas.

Citamos ainda, abaixo, os trechos das recomendações de tratamento da Sociedade Europeia de Oncologia Clínica (ESMO) e da Associação Americana de Oncologia Clínica (ASCO); assim como opinião de especialista da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (material que consta na própria análise do COSAUDE).

treatment of systemic metastatic disease (stage IV)

New therapeutic strategies, such as immunotherapy, that utilise antibodies that bind to checkpoint inhibitors of T-cell activation, have demonstrated impressive efficacy. CTLA-4 blocking agents like ipilimumab, the anti PD-1 antibodies, such as nivolumab and pembrolizumab, as well as selective BRAF inhibitors, such as vemurafenib, encorafenib and dabrafenib (used alone and/or in combination with MEK inhibitors like binimetinib, cobimetinib and trametinib [31, 32]), have demonstrated impressive anti-tumour activity [33–39]. Therefore, immunotherapy and kinase inhibitors are the backbone of systemic therapy. Chemotherapy is considered a second-line or bridging treatment option.

<http://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma>

Combining BRAF and MEK inhibitors. In May 2014, the FDA approved the combination of trametinib with dabrafenib (see above) for melanoma that cannot be surgically removed or metastatic melanoma with a *BRAF* V600E or V600K mutation. There have now been 2 clinical trials showing that the combination of dabrafenib and trametinib is associated with better tumor shrinkage rates, delay in tumor growth, and longer life compared to vemurafenib alone, in 1 study, and dabrafenib alone, in the other study.

The most common side effects of treatment with trametinib with dabrafenib include fever, chills, tiredness, rash, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, swelling in the hands and feet, cough, headache, joint pain, night sweats, decreased appetite, constipation, and muscle pain. Interestingly, the combination of dabrafenib and trametinib reduces some side effects when compared to either of the medicines taken separately, including a lower rate of secondary skin cancers and rash.

In the fall of 2015, the FDA approved a second BRAF and MEK inhibitor combination, which consists of the BRAF inhibitor vemurafenib and the MEK inhibitor cobimetinib (Cotellic). A clinical trial has shown that the combination of vemurafenib and cobimetinib is associated with better tumor shrinkage rates, delay in tumor growth, and longer life compared to vemurafenib alone. The common side effects with this combination include tiredness, nausea, diarrhea, joint aches, sun sensitivity, rash, fever, liver irritation, and swelling in the hands and feet.

Because of the improved outcomes and reduced side effects of BRAF and MEK inhibitor combinations compared to BRAF or MEK inhibitors alone, it is standard practice to recommend 1 of these 2 approved combinations when targeted therapy is being offered to patients whose tumors have *BRAF* mutations.

<https://www.cancer.net/cancer-types/melanoma/treatment-options>

Porque a inclusão no rol do ANS é justificada?

Mutações-alvo (*BRAF*/*NRAS*/*KIT*) ocorrem em uma proporção significativa de casos

Bloqueio da via *MAPK* está comprovadamente associado a eficácia clínica em pacientes com melanoma e mutação do *BRAF*, resultando em respostas precoces (Vemurafenibe aprovado para uso).

Bloqueio combinado com Vemurafenibe e Cobimetinibe demonstrou ganho em SG, SLP e TR em estudos randomizados, sem incremento em toxicidade, quando comparado ao Vemurafenibe em monoterapia

Terapia alvo combinada (*IBRAF*+*iMEK*) é um dos tratamentos padrão, com base no melhor nível de evidência, em pacientes com mutação do *BRAF*

Não há medicamentos equivalentes para uso endovenoso e a sua indicação vs imunoterapias pode ser afetada pelo contexto clínico/apresentação

http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/2017_gt_cosaude/gt_cosaude_reuniao_15_apresentacoes.pdf

Eventos adversos observados no estudo pivotal da terapia com cobimetinibe no tratamento do melanoma metastático, 2016.

	Placebo and vemurafenib (n=246)		Cobimetinib and vemurafenib (n=247)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Most common adverse events (occurring in ≥20% of patients in either group)				
Rash*	166 (68%)	40 (16%)	179 (73%)	42 (17%)
Arthralgia	103 (42%)	12 (5%)	94 (38%)	6 (3%)
Diarrhoea	82 (33%)	2 (1%)	150 (61%)	16 (7%)
Fatigue	82 (33%)	7 (3%)	91 (37%)	11 (5%)
Alopecia	75 (31%)	1 (<1%)	41 (17%)	1 (<1%)
Hyperkeratosis	67 (27%)	6 (3%)	25 (10%)	1 (<1%)
Nausea	64 (26%)	2 (1%)	105 (43%)	3 (1%)
Pyrexia	59 (24%)	0	71 (29%)	3 (1%)
Decreased appetite	50 (20%)	1 (<1%)	50 (20%)	0
Photosensitivity reaction	48 (20%)	0	84 (34%)	8 (3%)
Alanine aminotransferase concentration increase	44 (18%)	15 (6%)	65 (26%)	28 (11%)
γ-glutamyltransferase concentration increase	44 (18%)	25 (10%)	54 (22%)	36 (15%)
Vomiting	34 (14%)	2 (1%)	63 (26%)	4 (2%)
Aspartate aminotransferase concentration increase	31 (13%)	5 (2%)	60 (24%)	22 (9%)
Serious retinopathy?	9 (4%)	0	67 (27%)	7 (3%)
Blood creatine phosphokinase level increase	7 (3%)	1 (<1%)	87 (35%)	30 (12%)
Other selected adverse events (selected based upon known association with BRAF or MEK inhibition)				
Cutaneous squamous cell carcinoma	31 (13%)	31 (13%)	10 (4%)	9 (4%)
Keratoacanthoma	23 (9%)	21 (9%)	4 (2%)	3 (1%)
Decreased ejection fraction	13 (5%)	3 (1%)	29 (12%)	5 (2%)
QT prolongation	13 (5%)	3 (1%)	11 (5%)	3 (1%)

Ascierto PA. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248-60. (coBRIM data)

**Perfil de Eventos Adversos descritos no estudo Fase III,
terapia com trametinibe+dabrafenibe, melanoma metastático, 2015.**

Event	Dabrafenib plus Trametinib (N = 350)		Vemurafenib (N = 349)	
	Any Grade†	Grade 3	Any Grade†	Grade 3
	number of patients (percent)			
Clinically significant adverse events occurring in ≥10% of patients				
Any event	343 (98)	167 (48)	345 (99)	198 (57)
Pyrexia‡	184 (53)	15 (4)	73 (21)	2 (1)
Nausea	121 (35)	1 (<1)	125 (36)	2 (1)
Diarrhea	112 (32)	4 (1)	131 (38)	1 (<1)
Chills	110 (31)	3 (1)	27 (8)	0
Vomiting	101 (29)	4 (1)	53 (15)	3 (1)
Arthralgia	84 (24)	3 (1)	178 (51)	15 (4)
Rash	76 (22)	4 (1)	149 (43)	30 (9)
Alopecia	20 (6)	0	137 (39)	1 (<1)
Hand-foot syndrome§	14 (4)	0	87 (25)	1 (<1)
Hyperkeratosis	15 (4)	0	86 (25)	2 (1)
Skin papilloma	6 (2)	0	80 (23)	2 (1)
Photosensitivity reaction	13 (4)	0	78 (22)	1 (<1)
Adverse events of interest occurring in <10% of patients				
Cutaneous squamous-cell carcinoma (including keratoacanthoma)	5 (1)	5 (1)	63 (18)	60 (17)
Decrease in ejection fraction	29 (8)	13 (4)	0	0
Chorioretinopathy	2 (1)	0	1 (<1)	0
Dermatitis acneiform	22 (6)	0	20 (6)	4 (1)

Robert C. N Engl J Med 2015;372:30-9 (COMBI-V data)

*Diante do exposto sobre o perfil de toxicidade, por favor, gostaríamos de um esclarecimento desta Agência e sua área técnica **sobre seus achados que justificam que a terapia com cobimetinibe associado ao vemurafenibe aumenta a toxicidade comparado à monoterapia com vemurafenibe.** Aqui, também, considerando não haver estudos head-to-head, que satisfaçam a comparação direta com a combinação trametinibe + dabrafenibe.*

CONSIDERAÇÕES SOBRE O POSICIONAMENTO DA ANS COM RELAÇÃO ÀS ANÁLISES ECONÔMICAS

Fica evidente que esta Agência ainda carece de consistência científica na análise dos parâmetros para a tomada de decisão sobre incorporação de tecnologias em saúde sob a perspectiva do **pagador privado**.

A área Técnica da ANS usou a **falta de tempo** para justificar a não realização de análises de custo-efetividade (ACE), lançando mão somente da Análise de Impacto Orçamentário (AIO) e de decisões de Agências **Internacionais** de ATS que deliberam para os **Sistemas Públicos de Saúde** de seus países, para fins de reembolso.

Permita-nos esclarecer alguns pontos sobre este tema.

O que é Avaliação de Tecnologias em Saúde - ATS?

- A ATS é uma forma de pesquisa que avalia as consequências em curto e longo prazo do uso das tecnologias em saúde. É um processo multidisciplinar que resume informações sobre as questões clínicas, sociais, econômicas, éticas e organizacionais relacionadas ao uso da tecnologia em saúde de uma maneira robusta, imparcial, transparente e sistemática, que segue métodos adequados para a tomada de decisão. Onde houver falta de dados, a ATS pode ser usada para gerar informações. ("Entendendo a Incorporação de Tecnologias em Saúde", disponível no Portal: <http://editora.saude.gov.br>)

Segundo Flávia Elias e colegas (2012), "**a AIO deve ser vista como um complemento à ACE, e não como uma alternativa ou um estudo em substituição a esta**. Enquanto a ACE estima, preferencialmente, em um horizonte temporal de tempo de vida, os custos e os benefícios de uma nova intervenção por indivíduo (unidades monetárias gastas para que um indivíduo tenha um ano de vida salvo), a AIO projeta os gastos que a incorporação da tecnologia em questão irá acarretar ao sistema em termos populacionais, considerando um horizonte de tempo geralmente mais curto (um a cinco anos)" (FERREIRA-DA-SILVA, Andre Luis et al. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2012, vol.28, n.7)

Adicionalmente à falta de técnica apropriada e parâmetros estabelecidos para avaliação de tecnologias na justificativa para a não inclusão, o uso equivocado de decisões de Agências de ATS Internacionais agrava a situação.

Em relação às declarações referentes às análises das agências internacionais de ATS, ao contrário do que foi ressaltado pela área técnica da ANS, **a combinação de cobimetinibe + vemurafenibe (Roche) está recomendada pelo CADTH (Canadá) e pelo General Schedule da The Pharmaceutical Benefits Scheme (Austrália).**

Abaixo, sintetizamos as recomendações publicadas pelo NICE, CADTH, PBAC e NHS.

CANADÁ - Cobimetinibe recomendo para o Sistema de Saúde Público (CADTHA)

A agência de ATS do Canadá **reconhece** o benefício clínico do tratamento com cobimetinibe, baseado no **ganho de sobrevida global e sobrevida livre de progressão**. Este benefício clínico foi atingido **sem impactar na qualidade de vida** do paciente.

Abaixo, o posicionamento da agência de ATS do Canadá.

pERC RECOMMENDATION	pERC recommends reimbursement of cobimetinib conditional on the cost-effectiveness being improved to an acceptable level. Reimbursement should be in combination with vemurafenib, for the treatment of patients with previously untreated BRAF V600 mutation-positive unresectable stage III or stage IV melanoma who have a good performance status. Treatment should continue until unacceptable toxicity or disease progression. If brain metastases are present, patients should be asymptomatic or have stable symptoms. The Committee made this recommendation because it was satisfied that there is a net clinical benefit of cobimetinib plus vemurafenib compared with single-agent vemurafenib, based on improvements in overall survival and progression-free survival, and manageable toxicity compared with single-agent vemurafenib in patients with previously untreated unresectable or metastatic melanoma. In addition, although the currently available data are limited, pERC considered quality of life with cobimetinib plus vemurafenib to be similar to that with single-agent vemurafenib. pERC was satisfied that treatment with cobimetinib plus vemurafenib aligned with patient values, as there is a need for treatment options that offer improvements in overall survival and disease progression in previously untreated BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma.
----------------------------	---

<https://www.cadth.ca>. Cobimetinib (Cotellic) Metastatic Melanoma – pERC Final Recommendation

AUSTRÁLIA - Cobimetinibe incorporado no Sistema de Saúde Público (PBAC)

7 PBAC Outcome

- 7.1 The PBAC recommended the Authority Required (STREAMLINED) listing of vemurafenib in combination with cobimetinib, for the treatment of BRAF V600 mutation positive unresectable or metastatic melanoma, on a cost-minimisation basis against dabrafenib + trametinib at an equi-effective dose of vemurafenib 960 mg twice daily + cobimetinib 60 mg once daily (Days 1–21 of each 28 cycle) versus dabrafenib 150 mg twice daily + trametinib 2 mg once daily.

<http://www.pbs.gov.au>. Public Summary Document – March 2016 PBAC Meeting

UK - Cobimetinibe não é recomendado para o Sistema Público de Saúde (NICE)

No Reino Unido, apesar da não recomendação para incorporação, a agência de ATS reconhece o benefício clínico da terapia combinada cobimetinibe + vemurafenibe no tratamento do melanoma metastático BRAF mutado. Apesar da custo-efetividade da combinação estar acima do limiar adotado pelo NICE, o comitê concluiu que **a evidência do estudo coBRIM é clinicamente significativa e era a fonte mais robusta de evidência clínica para a tomada de decisão no momento**, com incremento de SG de 4,9 meses (22,3 meses vs 17,4 meses) da combinação vs monoterapia com vemurafenibe.

- 4.5 The committee examined the results of coBRIM. It noted that, at the time of the latest data cut-off in the company's submission, the combination of cobimetinib plus vemurafenib increased overall survival by 4.9 months compared with vemurafenib alone (median survival 22.3 months and 17.4 months respectively). The committee concluded that cobimetinib plus vemurafenib is clinically effective compared with vemurafenib alone.

(<https://www.nice.org.uk/guidance/ta414/chapter/4-Committee-discussion#clinical-management-of-advanced-melanoma>)

FRANCE - Comissão de la Transparence - Cotellic reembolsado 100%

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COTELLIC est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 » et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100 %

http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/Produits/Cotellic/Cotellic_SC_16-03-2016.pdf

Cabe ressaltar que as agências de ATS citadas, fazem suas deliberações considerando o Sistema Público de Saúde de seus países onde o Estado se responsabiliza pelo seu financiamento e sustentabilidade de seus sistemas, considerando suas decisões sobre reembolso e seus parâmetros de disponibilidade a pagar para inclusão de novas tecnologias. Canadá, Reino Unido, Austrália e Brasil possuem diferentes características sociais, econômicas e políticas que não permitem que os mesmos critérios de decisão sejam aplicados entre si.

*Diante destes fatos, por favor, gostaríamos de um esclarecimento desta Agência e sua área técnica sobre a fonte da informação divulgada publicamente, em seu portal, de que o produto da Roche, cobimetinibe, **não** foi recomendado pelas agências de ATS do Reino Unido, Canadá e Austrália.*

Agradecemos a atenção dedicada a este documento, estamos à inteira disposição de V. Sas. para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessários e ficamos no aguardo de um posicionamento formal em relação aos itens mencionados acima.

Aproveitamos a oportunidade para apresentar-lhes protestos de elevada estima e distinta consideração.

Atenciosamente,

Produtos Químicos e Farmacêuticos Roche

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'L. M. F. Costa'.

RG: 43458767-9

Sheila Sandes

De: Maria Rachel Jasmim de Aguiar <rachel.jasmim@ans.gov.br>
Enviado em: quinta-feira, 26 de outubro de 2017 23:00
Para: Sheila Mendonca Sandes
Assunto: Fwd: Re: Preocupação com uma possível decisão ref. ao Rol 2018 para dois produtos - importância de usar os mesmos critérios

Sheila,
Por favor, imprima duas cópias deste email. Deixe uma sobre a minha mesa e outra na mesada Raquel.
Att,

MARIA RACHEL JASMIM
Gerente
Gerência de Assistência à Saúde
GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS
21 2105 0432

www.ans.gov.br
0800 701 9656

From: Nussbaum, Micha <micha.nussbaum@roche.com>
Sent: Thursday, October 19, 2017 8:48:18 AM
To: Raquel Medeiros Lisboa
Cc: Karla Santa Cruz Coelho; Leandro Fonseca da Silva; Maria Rachel Jasmim de Aguiar; Aline Monte de Mesquita
Subject: Re: Preocupação com uma possível decisão ref. ao Rol 2018 para dois produtos - importância de usar os mesmos critérios

Prezada Raquel

Queria agradecer-lhe pela resposta detalhada. Apesar de não termos a mesma interpretação e conclusão reconheço o esforço da agência em chegar a decisões no melhor interesse dos beneficiários da saúde suplementar.

O fato de termos opiniões diferentes sobre o valor e o impacto orçamentário dessa (e talvez outras) terapias entre os membros da Cosaúde, ANS e fornecedores me indica que precisamos ainda melhorar a comunicação entre nós, o que requer mais tempo do que talvez seja possível dentro do processo da revisão do Rol. Com isso, eu tenho certeza seria possível achar soluções que trariam as melhores opções para os pacientes de uma forma que todos os agentes da saúde suplementar teriam um benefício.

Mais uma vez, muito obrigado pela atenção e espero que tenhamos outras oportunidades para trabalharmos juntos em prol da saúde.

Micha Nussbaum

Em 18 de outubro de 2017 16:36, Raquel Medeiros Lisboa <raquel.lisboa@ans.gov.br> escreveu:

Prezado Sr Micha Nussbaum,

Cumpre-nos esclarecer que o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde é submetido a atualizações a cada dois anos. Durante este período, as tecnologias em saúde em proposição para inclusão no Rol são debatidas no âmbito do Comitê Permanente de Regulação da Atenção à Saúde – COSAÚDE. O COSAÚDE, de caráter consultivo,

conta com a participação de representantes de consumidores, de prestadores de serviços de saúde, de operadoras de planos privados de assistência à saúde, de conselhos de profissionais de saúde, de sociedades médicas e do corpo técnico da ANS.

As atas das reuniões do COSAÚDE relativas à revisão do Rol 2018, inclusive a ata da 15ª. reunião, que trata do medicamento Cobimetinibe, dentre outros antineoplásicos orais, estão disponíveis no seguinte endereço eletrônico <http://www.ans.gov.br/participacao-da-sociedade/camaras-e-grupos-tecnicos/grupo-tecnico-do-cosaude-para-apreciacao-de-propostas-via-formulario-eletronico-para-as-alteracoes-no-rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2018>.

Quanto à demanda do medicamento em tela, o consenso obtido na 15ª reunião do COSAÚDE, foi de que ainda não há evidências científicas robustas que comprovem a superioridade da combinação Vemurafenibe + Cobimetinibe em relação à monoterapia com vemurafenibe; e os resultados são marginais no desfecho intermediário de sobrevida livre de progressão. Adicionalmente, não há resultados em melhora da qualidade de vida, aumento da toxicidade na terapia combinada e dados prematuros de sobrevida global.

É relevante mencionar que, agências internacionais de avaliação de tecnologias, como o NICE, do Reino Unido e CADTH, do Canadá também não recomendaram a incorporação da terapia combinada do Vemurafenibe e Cobimetinibe em seus sistemas de saúde.

Insta frisar que a combinação do Dabrafenibe + Trametinibe demonstrou aumento da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global, desfecho relevante quando se avalia medicamentos na oncologia. Não há estudos que comparem a associação do Vemurafenibe+ Cobimetinibe com o Dabrafenibe + Trametinibe. Portanto, não há como afirmar que as referidas associações são semelhantes em eficácia.

Vale enfatizar que, para incluir ou excluir itens do Rol, ou para alterar os critérios para indicação (Diretrizes de Utilização – DUT) dos procedimentos listados, a ANS leva em consideração estudos com evidências científicas atuais de segurança, de eficácia, de efetividade, de acurácia e de custo-efetividade das intervenções. Deste modo, os procedimentos incorporados são aqueles nos quais os ganhos e os resultados clínicos são mais relevantes para os pacientes, segundo a melhor literatura disponível e os conceitos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – ATS.

Releva elucidar que as operadoras de planos de saúde poderão oferecer, nos termos do art. 2º, da RN nº 387, de 2015, cobertura maior do que a garantida pelo Rol da ANS, seja por sua iniciativa, seja por expressa previsão contratual.

Aproveitamos para agradecer por seu contato e colaboração no processo de revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

Atenciosamente,

Raquel Lisboa

De: Karla Santa Cruz Coelho

Enviado: segunda-feira, 16 de outubro de 2017 19:32:38

Para: Nussbaum, Micha

Cc: Raquel Medeiros Lisboa

Assunto: Re: Preocupação com uma possível decisão ref. ao Rol 2018 para dois produtos - importância de usar os mesmos critérios

Caro Micha,
Copio a Dra Raquel para responder sua demanda.
Att

Karla Santa Cruz Coelho
Diretora de Normas e Habilitação dos Produtos
Agência Nacional de Saúde Suplementar

From: Nussbaum, Micha <micha.nussbaum@roche.com>

Sent: Sunday, October 15, 2017 10:46:21 PM

To: Karla Santa Cruz Coelho

Subject: Preocupação com uma possível decisão ref. ao Rol 2018 para dois produtos - importância de usar os mesmos critérios

Prezada Karla,

Espero que você esteja bem.

Reconheço todos os esforços que a Agência está investindo na atualização do novo ROL de Procedimentos a vigorar a partir de 2018. É um processo de tomada de decisão que requer muita discussão e avaliações clínicas e econômicas, principalmente dos medicamentos oncológicos orais.

Entendo que a ANS está na fase final de definir este Rol que é um trabalho muito importante e complexo, com o objetivo de criar as condições para garantir a qualidade na produção da saúde a seus beneficiários de forma a manter o sistema de saúde suplementar sustentável.

Eu queria compartilhar com você uma preocupação minha baseada em relação à avaliação de dois produtos específicos para o tratamento do Melanoma Metastático: o Cobimetinibe (produto da Roche) e Trametinibe (produto da Novartis).

Esses produtos têm muitas características semelhantes:

1. Ambos só podem ser usados em combinação:
 - o Cobimetinibe junto com Vemurafenibe (ambos da Roche, o Vemurafenibe já está no Rol);
 - o Trametinibe junto com Dabrafenibe (ambos da Novartis); Dabrafenibe deve entrar no Rol em 2018, segunda publicação antes da consulta pública⁵⁾.
2. Ambas as combinações têm evidências científicas comprovadas com relação às suas eficácias e segurança.
 - o Cobimetinibe + Vemurafenibe mostraram uma sobrevida global mediana de 22,3 meses¹⁾, e mediana de sobrevida livre de progressão de 9,9 meses²⁾.
 - o Trametinibe + Dabrafenibe mostraram uma sobrevida global mediana de 25,0 meses e mediana de sobrevida livre de progressão de 9,4 meses³⁾.
3. Os custos de tratamento de ambas as terapias são semelhantes:

- O custo de Cobimetinibe por ciclo de 28 dias é de R\$ 19.454,25
- O custo de Trametinibe por ciclo de 30 dias é de 21.306,82
- A diferença entre os dois produtos é de 2% (ajustando para a mesma duração de ciclo) a favor do Cobimetinibe⁴⁾

A diferença do impacto orçamentário para os pagadores entre incluir só Trametinibe ou ambos Cobimetinibe e Trametinibe é zero: esses produtos só podem ser usados no mesmo perfil de paciente (melanoma metastático com BRAF mutado). **A Cosaúde citou exatamente esse raciocínio para recomendar a inclusão do Dabrafenibe no rol 2018:** "[...] *uma vez que foram apresentadas evidências que comprovam que o medicamento <Dabrafenibe> pode ser uma alternativa àquele já existente no rol, qual seja, o Vemurafenibe*"⁵⁾

Considerando que o objetivo da ANS é ser reconhecida como indutora da eficiência e qualidade na produção de Saúde, o fomento da concorrência, onde viável, assegura que as melhores opções de tratamento, sob o ponto de vista clínico e econômico, estejam disponíveis para os pacientes. A concorrência neste cenário citado vai de encontro ao objetivo desta Agência de manter um sistema sustentável e eficiente.

Considerando estes fatos, no meu entendimento, **a recomendação dos produtos Cobimetinibe e Trametinibe sobre a inclusão ou não no Rol deveria ser a mesma**, se ambos foram analisados com os mesmos critérios. Sob o meu ponto de vista, considerando iguais os critérios clínicos e econômicos para a tomada de decisão sobre ambas as opções de tratamento do melanoma metastático, tanto a terapia combinada com Cobimetinibe quanto a combinada com Trametinibe deveriam ser incluídas no novo ROL de Procedimentos 2018.

Agradeço a sua atenção neste tema, já que me preocupa a possibilidade de decisão por apenas Trametinibe, privando os pacientes e seus cuidadores da opção com Cobimetinibe, tratamentos com eficácia e custos de tratamento semelhantes.

Estou à disposição para fornecer mais informações, ou se achar interessante, posso ir à ANS para uma discussão com você e/ou os especialistas.

Cordialmente

Micha

Fontes:

- 1) Larkin J, Ascierto P a., Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma. N Engl J Med. 2014;371(20):1867–76.
- 2) Larkin J, Ascierto P a., Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma. N Engl J Med. 2014;371(20):1867–76.
- 3) Long JV et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. J Clin Oncol. 2017 (Epub ahead of print)
- 4) ANVISA: Lista preços CMED, bulas dos produtos.
- 5) REVISÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE - 2018 RESUMODA 15^a REUNIÃO -16 de fevereiro de 2017

--

Micha Nussbaum M.D.
MEDICAL VALUE & ACCESS DIRECTOR
Roche Diagnóstica Brasil Ltda.
Av. Engenheiro Billings, 1729 - Jaguaré
05321-010 São Paulo SP Brazil
Tel. +55 11 3719 4760
Mobile +55 11 98612 8324
micha.nussbaum@roche.com

--

Micha Nussbaum M.D.
MEDICAL VALUE & ACCESS DIRECTOR
Roche Diagnóstica Brasil Ltda.
Av. Engenheiro Billings, 1729 - Jaguaré
05321-010 São Paulo SP Brazil
Tel. +55 11 3719 4760
Mobile +55 11 98612 8324
micha.nussbaum@roche.com

Grupo Técnico do COSAÚDE para apreciação de propostas via Formulário Eletrônico para as alterações no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

REVISÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE - 2018

RESUMODA 15ª REUNIÃO

Data: 16 de fevereiro de 2017

Local: Sala 1 – 12º Andar, Agência Nacional de Saúde Suplementar

Principais pontos discutidos

A reunião foi iniciada pela Gerente-Geral de Regulação Assistencial, da Diretoria de Normas e Habilitação dos Produtos, Dra. Raquel Medeiros Lisboa.

Estavam presentes representantes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), Associação Médica Brasileira (AMB), Confederação Nacional da Indústria (CNI), Fenasaúde, Unimed Brasil, UNIDAS Abramge, Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) e ANS.

1. Dabrafenibe (TAFINLAR)

I. Apresentação da SBOC: o representante, Sr. Rodrigo Munhoz, afirmou que o melanoma é a neoplasia cutânea mais letal e, daqui a vinte ou trinta anos, ocorrerá a duplicação dos casos de melanoma no mundo e que o Brasil também acompanha a mesma tendência. Em boa parte dos casos, uma proporção não desprezível, o diagnóstico de melanoma não é precoce. Ainda se utiliza, no SUS, a quimioterapia citotóxica como a Dacarbazina, com taxa de resposta de 5 a 10%. Com o advento da terapia alvo e da imunoterapia, ocorreu o aumento da sobrevida e taxa de resposta. A terapia alvo se aplica a metade dos pacientes com melanoma aproximadamente. Cerca de 50% dos pacientes tem mutação no gene BRAF. Internacionalmente temos os medicamentos inibidores do BRAF (Vemurafenibe e Dabrafenibe) e os inibidores do MEK (Cobimetinibe e Trametinibe). No estudo de fase II do Dabrafenibe, com pacientes com doença avançada e 84% com tratamento prévio, observou-se uma taxa de resposta de 59% o que se traduz em ganho clínico. A sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 6,3 meses e a sobrevida global (SG) foi de 13 meses. As toxicidades foram manejáveis. O estudo de fase III (BREAK 3), com pacientes com tumor irresssecável, sem tratamento prévio e com mutação no BRAF, observou aumento na sobrevida livre de progressão e na taxa de resposta. Apenas 53% dos pacientes tiveram eventos adversos grau II. Os demais apresentaram eventos adversos grau I ou não apresentaram. Dabrafenibe é menos tóxico que Vemurafenibe. O que acontece, na prática, com o uso isolado do Dabrafenibe é a aquisição da resistência secundária, por isso é necessária a combinação de medicamentos inibidores do BRAF com inibidores do MEK. Sendo assim, a inclusão no Rol se justifica em função de: as mutações-alvo (BRAF/NRAS/KIT) ocorrem em uma proporção significativa de casos, o bloqueio da via MAPK está comprovadamente associado a eficácia clínica em pacientes com melanoma e mutação do BRAF, resultando em respostas precoces (Vemurafenibe aprovado para uso), o Dabrafenibe resultou em ganho em taxa de resposta (TR) e sobrevida livre de progressão em estudo randomizado quando comparado à

Dacarbazina, com toxicidades manejáveis clinicamente, não há medicamentos equivalentes para uso endovenoso e a sua indicação versus imunoterapias pode ser afetada pelo contexto clínico/apresentação, a incorporação do Dabrafenibe provavelmente não resultará em impacto orçamentário adverso, a disponibilidade de diferentes inibidores do BRAF possibilita uso de alternativas com perfis de segurança distintos, permitindo a troca em caso de intolerância, o bloqueio combinado Dabrafenibe e Trametinibe é superior a inibidores do BRAF em monoterapia, com ganhos em SG, SLP e TR, sem acréscimo em toxicidades.

II. Apresentação CNI: o representante Sr. Pablício Nobre realizou apresentação sobre o tratamento de pacientes BRAF V600 mutado com Melanoma Metastático. Tendo em vista a população prevista para 2018 que tem cobertura na saúde suplementar (52 milhões), a incidência de melanoma metastático será de 525 pacientes e metade deles, 263, terá BRAF positivo e, portanto, elegível para o tratamento com terapia alvo. O melanoma metastático apresenta um prognóstico mais agressivo quando há mutação do BRAF e uma TR muito ruim. Dois estudos demonstram diferentes prognósticos para BRAF com e sem mutação e a SG com e sem inibidores do BRAF. Há limitação de dados em relação à imunoterapia. Os estudos pivotais de ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe incluíram limitada população de pacientes com mutação positiva para BRAF V600 e ainda menos pacientes BRAF mutados em primeira linha de tratamento. Isso traz incerteza com relação a eficácia em pacientes BRAF mutados e impossibilidade de se realizar análises comparativas (inclusive, econômicas) com terapia alvo. Sendo assim, não é possível comparar a terapia alvo com a imunoterapia a partir desses estudos. O estudo CheckMate analisou o Nivolumabe em primeira linha para pacientes com mutação BRAF. Os pacientes apresentaram maior taxa de resposta à terapia alvo e maior SLP se comparada à imunoterapia. Sendo assim, as consequências do tratamento com Nivolumabe seriam que os pacientes refratários chegariam às fases subsequentes de tratamento com maior carga de doença (pior prognóstico), baixa taxa de resposta somada a resposta mais lenta, alocação não eficiente de recursos (alta taxa de desperdício) somada às incertezas com relação aos custos na evolução da doença. Recentemente é possível observar o aumento da sobrevida com novos tratamentos aprovados em 1ª linha como o Dabrafenibe e o Vemurafenibe e terapias combinadas Dabrafenibe mais Trametinibe e Vemurafenibe com Cobimetinibe. Essas combinações de terapia alvo mostram comparável eficácia. Os perfis de segurança dessas terapias não são similares. O custo dos medicamentos Dabrafenibe mais Trametinibe menor que o do Vemurafenibe com Cobimetinibe (diferença de R\$ 2.079,08). A combinação Dabrafenibe mais Trametinibe apresenta maior efetividade e menor custo.

III. Apresentação Unimed Brasil: a representante Sra. Silvana iniciou sua apresentação argumentando que a terapia conjugada é o que vem sendo mais pesquisado hoje e que parece que desistiram de pesquisar o Dabrafenibe isolado. No único ensaio clínico randomizado, os pacientes eram virgens de tratamento, com mutação BRAF V600E. Houve ganho na SLP, que era o desfecho primário e não houve ganho na sobrevida global. Ocorreram eventos adversos importantes. A conclusão do estudo foi que o Dabrafenibe melhorou a SLP comparada à Dacarbazina. A SLP da Dacarbazina é muito baixa e não passa de dois meses e meio. Os demais estudos enviados foram apresentação de congresso e estudos não controlados. O medicamento apresenta eventos adversos graves, dentre eles uma segunda neoplasia. Em suma, tem-se aumento na SLP com o Dabrafenibe no primeiro estudo, correspondente a três meses. No NICE, o Dabrafenibe e o Vemurafenibe são recomendados desde que a indústria faça um desconto. Não há estudos comparando Dabrafenibe com Vemurafenibe.

IV. Debate: o debate foi realizado após a apresentação do item 2, qual seja, Cobimetinibe.

V. Encaminhamento: Consenso quanto à **recomendação da incorporação do Dabrafenibe no rol de 2018**, como primeira linha em pacientes com melanoma metastático, irresssecável, com mutação BRAF V600, uma vez que foram apresentadas evidências que comprovam que o medicamento pode ser uma alternativa àquele já existente no rol, qual seja, o Vemurafenibe.

2. Cobimetinibe:

I. Apresentação da SBOC: o representante, Sr. Rodrigo Munhoz, realizou uma explanação, reiterando que, quando administrados isoladamente, tanto o Dabrafenibe quanto o Vemurafenibe, evoluem para resistência secundária. O Cobimetinibe seria um inibidor do MEK 1 e 2. A dose recomendada seria de 60mg (3 comprimidos de 20mg) uma vez ao dia. A administração do medicamento seria em combinação com o Vemurafenibe. Não é usado em monoterapia. Apresentou os resultados de um estudo fase I, o qual avaliou a combinação Vemurafenibe mais Cobimetinibe. Em relação ao estudo de fase III, denominado coBRIM, foram comparados o Vemurafenibe mais Cobimetinibe com Vemurafenibe mais placebo, sendo que desfecho primário era sobrevida livre de progressão. A taxa de resposta objetiva foi de 68% para o Vemurafenibe mais Cobimetinibe versus 45% para o braço Vemurafenibe mais placebo. Houve ganho na SLP de cerca de cinco meses. A associação dos medicamentos não aumenta os eventos adversos. O que ocorre é uma mudança no perfil de toxicidade. A curva de qualidade de vida mostra ganho em qualidade de vida nos pacientes que utilizam a combinação. Hoje, o que se vê no tratamento do melanoma é uma mudança drástica de cenário. Os estudos das combinações de medicamentos mostram 40 a 45% dos pacientes vivos em 3 a 4 anos. O número de pacientes candidatos ao tratamento Vemurafenibe /Cobimetinibe seria em torno de 120 pacientes. A incorporação do Cobimetinibe se justifica pelas seguintes questões: as mutações-alvo (BRAF/NRAS/KIT) ocorrem em uma proporção significativa de casos, o bloqueio da via MAPK está comprovadamente associado a eficácia clínica em pacientes com melanoma e mutação do BRAF, resultando em respostas precoces (Vemurafenibe aprovado para uso); o bloqueio combinado com Vemurafenibe e Cobimetinibe demonstrou ganho em SG, SLP e TR em estudos randomizados, sem incremento em toxicidade, quando comparado ao Vemurafenibe em monoterapia, terapia alvo combinada (inibidor do BRAF+inibidor do MEK) é um dos tratamentos padrão; não há medicamentos equivalentes para uso endovenoso e a sua indicação versus imunoterapias pode ser afetada pelo contexto clínico/apresentação.

II. Apresentação UNIMED Brasil: a representante, Sra. Silvana Kelles, iniciou sua apresentação argumentando que o tratamento de escolha para o melanoma é a cirurgia e nem sempre é possível sua realização. A Imunoterapia com interferon alfa é o tratamento coadjuvante para os pacientes com alta probabilidade de recidiva. Cerca de 50% dos melanomas metastáticos apresentam mutação do gene BRAF V 600. O Cobimetinibe foi testado em associação com vemurafenibe no tratamento paliativo do melanoma cutâneo, metastático, com BRAF V600 mutado. O ensaio clínico randomizado apresentou os seguintes resultados: SLP com Vemurafenibe mais Cobimetinibe de 9,9 meses, SLP com Vemurafenibe + placebo de 6,2 meses e hazard ratio (HR) óbito de 51%. A SLP era um desfecho intermediário. Houve grande número de censuras, sobretudo no grupo que recebeu o cobimetinibe e aumento significativo de toxicidade com o tratamento combinado, sendo que seis mortes foram atribuídas ao

tratamento no grupo associação versus três no grupo vemurafenibe. É um estudo com fragilidade metodológica importante, dados imaturos para SG, análise interina não planejada, com ganho apenas em desfecho intermediário e toxicidade mais alta da terapia de combinação. Foi realizada a atualização do estudo em 2016 com uma mediana de seguimento de 14,2 meses (Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248-1260). A SLP foi estatisticamente significativa com grande número de censuras principalmente no braço da associação. Onde houve ganho de SG também houve grande número de censura. O fluxo de tratamento proposto para paciente com melanoma grau III ou V com BRAF mutado seria os inibidores BRAF + MEK: (Vemurafenibe ou dabrafenibe) + (trametinibe ou cobimetinibe). Em seguida, utiliza-se imunoterapia. Não se tem ensaio clínico randomizado fase III para a sequência proposta para o tratamento. A Sra. Silvana apresentou os custos do tratamento que pode chegar a um milhão de reais por paciente se forem tratados com a terapia subsequente. O NICE não aprovou o uso do Cobimetinibe devido aos custos, contudo foram aprovados o Trametinibe e Dabrafenibe com redutor. O CADTH aprovou se o preço chegar num nível aceitável. Enfim, só temos estudo de primeira linha de tratamento e os preços são impagáveis para nossa realidade.

III. Debate: A Sra. Luiza, representante da Unimed Brasil questionou como seria diretriz de utilização (DUT) para vemurafenibe. A gerente geral Raquel explicou que o que consta no Rol é exatamente a indicação contida na bula. Dra. Raquel esclareceu que o que foi avaliado é que para o Cobimetinibe somente haverá ganhos no caso da terapia combinada, há poucas evidências e o preço é extremamente alto. Já temos um medicamento coberto, o Vemurafenibe, sendo assim os pacientes não estão desassistidos. Com os novos estudos que avaliam a combinação, talvez se tenha um ganho maior. Alguns países conseguem pressionar a indústria para baixar o valor dos medicamentos. No Brasil, onde temos muitas fontes pagadoras isso não ocorre. Sendo assim, não é possível, para esse ano, a incorporação do Cobimetinibe no Rol. A maioria das agências internacionais não incorporou o medicamento. Em relação ao Dabrafenibe, a Dra. Raquel argumentou que é uma alternativa ao Vemurafenibe e que a maioria das agências internacionais incorporou o medicamento. A incorporação do Dabrafenibe pode gerar competitividade com o Vemurafenibe. Por essas questões, sugere-se a incorporação do Dabrafenibe como primeira linha em pacientes com melanoma metastático, irressuscável, com mutação BRAF V600.

IV. Encaminhamento: Consenso quanto à **recomendação de não incorporação do Cobimetinibe no rol de 2018**, visto que ainda não há evidências científicas robustas, além do alto custo do tratamento.

3. Everolimo para Tumor Neuroendócrino (TNE)

I. Apresentação da SBOC: o representante Sr. Frederico Costa iniciou sua explanação, esclarecendo que o TNE é um tumor raro, com incidência de 7 casos por 100.000 habitantes. Cerca de 60% dos tumores estão no trato gastrointestinal. O Intestino delgado é sítio mais frequente. Cerca de 15% são gastro-pancreáticos, 25% são bronquiopulmonares e 10% estão

em outros sítios. Tem que se caracterizar a doença que se vai tratar. É uma doença de evolução longa e podemos gastar recursos no momento errado. As diretrizes de TNE no Brasil recomendam o uso de Everolimo para TNE não pancreático não funcional como monodroga e eventualmente em combinação com análogos. O ENETS é um dos consensos que também recomenda o uso do Everolimo como opção. Em 2012, o Sr. Frederico realizou uma revisão sobre tratamento alvo-molecular versus quimioterapia sistêmica em pacientes com TNE avançado. Em tumores com proliferação muito baixa, o efeito de se usar medicamentos anti-proliferativos é menos eficaz, aumenta custo, risco e toxicidade. Sendo assim, quimioterápicos não devem ser usados como primeira opção em tumores de baixo índice proliferativos. A quimioterapia também não deve ser usada em TNE intestinal. Deve-se selecionar o paciente frente à indicação. Em contrapartida, a terapia alvo não é indicada para pacientes com tumores com alto grau de proliferação, os quais devem ser tratados com quimioterápicos. Qual a melhor sequência de tratamento, considerando os quimioterápicos e as terapias alvo? Não há consenso em termos de sequência e não existe a possibilidade de se fazer estudos clínicos para responder todas as perguntas. Os TNEs apresentam mutações específicas na via mTOR. Assim é importante inibir essa via, a qual leva a crescimento, angiogênese e metabolização do tumor. O programa RADIANT para desenvolvimento clínico do Everolimo separou os TNEs em pancreáticos e não pancreáticos, porque existe diferença em relação aos tumores. Everolimo tem bom resultado no TNE pulmonar. Outro estudo não randomizado, que sucedeu o RADIANT, incluiu 128 pacientes e observou que houve benefício com o uso do Everolimo em tumores pancreáticos e não pancreáticos em tratamento de primeira linha. O fato de se dar um comprimido oral e que evite a quimioterapia trouxe melhoria real ao paciente. No programa RADIANT 4 houve impacto na SG. No RADIANT 3 não houve ganho de sobrevida global por conta do crossover. Contudo, em TNE a SG não é um bom marcador, porque a sobrevida é grande nesses tumores, entretanto os pacientes não têm qualidade de vida. Em relação à toxicidade, o Everolimo é um medicamento fácil de manusear. O palestrante apresentou um guia para indicação do Everolimo no TNE pancreático e broncopulmonar e no TNE de intestino delgado. O Lúcio 177 tem apresentado excelentes resultados nos TNEs e o sr. Frederico sugeriu que isto seja discutido para o próximo Rol.

II. Apresentação da CNI: a representante, Sra. Vanessa Teich, apresentou um modelo econômico adaptado para a realidade da saúde suplementar. Foi apresentado um estudo de custo-utilidade desenvolvido para everolimo (Afinitor®) associado ao melhor cuidado de suporte (BSC – best supportive care) comparado ao BSC isolado no tratamento dos TNEs gastrointestinais ou pulmonares avançados (irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos), bem diferenciados não funcionantes, visando a ampliação da sua indicação no rol de procedimentos da ANS. Na análise de custo-efetividade, a população estudada foi de pacientes com TNE gastrointestinal e pulmonar avançado, bem diferenciado não funcionante, de acordo com a população do estudo RADIANT-4. O horizonte de tempo foi de 5 anos. E a taxa de desconto de 5%. Os tipos de custos avaliados foram os custos médicos diretos com medicamentos (doença estável e pós-progressão) e acompanhamento do paciente, como BSC, exames, consultas, hospitalizações, tratamento de eventos adversos e custo do final de vida. Os desfechos avaliados foram sobrevida global, QALYs (anos de vida ajustados para qualidade) e SLP. O modelo utilizado foi o de Markov. Foram realizados ajustes nas curvas de SG e SLP. Os dados de utilities estão de acordo com o estudo RADIANT 4. Não temos dados de utilities nacionais. Os dados de eventos adversos foram também retirados do estudo RADIANT 4. Foram considerados o custo de cada evento e a incidência do mesmo. Assim se chegou a uma média de custos em cada grupo: o que recebeu Everolimo mais BSC e aquele que só recebeu

BSC. Para os medicamentos foram considerados o preço fábrica com 18% de ICMS. Foram calculados também os custos após progressão da doença e o custo de fim de vida. Em termos de resultados clínicos, os pacientes foram acompanhados por até cinco anos e a SLP (1,35 anos) e SG(3,20 anos) foram maiores no grupo tratado com Everolimo mais BSC, com um ganho na ordem de 0,4 QALYs. Em termos de custo incremental, o total foi R\$ R\$ 191.615,31. As comparações de novas intervenções com o melhor cuidado na oncologia são sempre muito complicadas em termos de custo-efetividade, porque se associa uma nova medicação mantendo o melhor cuidado de suporte, então é comum que se veja razões de custo-efetividades altas, sendo a primeira incorporação de um tratamento naquela indicação. Em termos de impacto orçamentário, considerando a população brasileira, chegou-se a uma estimativa de 2126 pacientes com TNE de origem gastrointestinal ou pulmonar cobertos por planos de saúde. Numa estimativa de market-share, considerou-se que, no cenário projetado inicialmente, 8% dos pacientes passariam a utilizar o Everolimo, aumentando esta participação de mercado até chegar a 10,5% no quinto ano. Sendo assim o impacto orçamentário no primeiro ano seria de R\$ R\$ 16.827.306, chegando a R\$ 22.700.523 em 2021.

III. Apresentação UNIMED Brasil: a representante Sra. Luíza Rodrigues iniciou sua apresentação argumentando que alguns estudos foram encaminhados pela SBOC e foram analisados apenas os estudos de fase III. No estudo RADIANT 2 foram estudados pacientes com tumores secretores associados a síndrome carcinóide. Um grupo utilizou Everolimo mais octreotide LAR (211 pacientes – 37 completaram) e o outro grupo utilizou placebo mais octreotide LAR. O seguimento foi de 28 meses e sobrevida global não alcançada em nenhum dos grupos. O hazard ratio (HR) para morte é insignificante e não teve ganho em SLP. Não há publicação com a análise final dos dados de sobrevida global. Houve *crossover* de cerca de 50% do grupo placebo após progressão. A sobrevida livre de progressão de 16,4 meses para o grupo do Everolimo versus 11,3 meses com o placebo ($p=0,026$), com significância estatística limítrofe. Não há dados sobre qualidade de vida. Houve uma redução de dose ou interrupções temporárias do tratamento de 65% dos pacientes no grupo Everolimo versus 35% do grupo placebo, o que mostra que o Everolimo é um medicamento tóxico. É fato que em oncologia sempre se troca toxicidade por eficácia, mas não se deve ignorar que o medicamento é tóxico. No RADIANT 2 houve uma suspensão definitiva do tratamento por eventos adversos em 19% no grupo Everolimo versus 3% do grupo placebo. A curva de SLP está toda censurada. A ferramenta matemática não foi feita para isso, não foi feita para esse tipo de dado, pois cada censura, principalmente no início da curva, muda o número de indivíduos em riscos e altera completamente a proporcionalidade de risco. As curvas se cruzam. Tudo isso sugere que matematicamente não há diferença em SLP entre os dois grupos. No RADIANT 3 foram estudados pacientes com tumor neuroendócrino pancreático de grau baixo ou intermediário, com progressão, Everolimo versus placebo, sem diferença de SG e *crossover* de 70% dos pacientes do grupo placebo após progressão. A SLP foi de seis meses. Os eventos adversos graves foram mais frequentes no grupo Everolimo. Ocorrem sete mortes atribuídas aos eventos adversos no grupo Everolimo versus e uma morte no grupo placebo. A descontinuação do tratamento devido a eventos adversos ocorreu em 13% dos pacientes tratados com Everolimo e 2% do grupo placebo. Redução de dose foi necessária em pelo menos 30% dos pacientes com Everolimo, o que mostra que é uma droga tóxica. A curva de SLP é matematicamente bastante imprecisa, mostrando um ganho de seis meses do Everolimo em comparação com o placebo. Não houve ganho de sobrevida global. No RADIANT 4, os pacientes apresentavam TNE avançado, não funcional, tratamento com Everolimo ou placebo. A SLP foi um pouco maior para o grupo do Everolimo. A taxa de resposta objetiva global de 2%

(taxa de resposta baixa) para Everolimo e 1% para placebo. A taxa de controle da doença foi de 81% para o grupo Everolimo e 64% no grupo placebo. Os eventos adversos graves foram mais frequentes com Everolimo (grau 3 ou 4) e o acompanhamento mediano foi de 33 meses. Na curva de SLP há uma taxa de censura importante no início da curva. A partir da primeira censura, a Kaplan-Meier é uma estimativa. Quanto mais censuras, mais se modificam as probabilidades cumulativas. Não houve ganho de SG. Um estudo em mundo real com Everolimo mostrou que 85,2% dos pacientes apresentou eventos adversos, eventos graves em 46,1% (pneumonite, trombocitopenia, dentre outras). Nesse estudo houve morte de 27,8% dos pacientes durante um ano de acompanhamento. No estudo de mundo real, os resultados dos RADIANT não se aplicam, provavelmente, porque nos ensaios clínicos havia uma seleção de pacientes de melhor performance.

IV. Debate: A Gerente-Geral abriu a discussão pontuando que a análise crítica das metodologias dos estudos faz parte do processo e vem sendo realizada por todas as agências avaliadoras de tecnologias do mundo. O Sr. Frederico Costa discordou que o Everolimo seja tóxico e acrescentou que é uma droga simples de ser manejada, os eventos adversos são manejáveis com ajuste de dose e dizer que o estudo RADIANT não apresenta SG é uma inconsistência, levando em consideração a natureza biológica da doença. O estudo RADIANT 3, que é um estudo de dois anos, também não foi previsto para sobrevida global. Houve um crossover de 70% nesse estudo, porque o Everolimo é uma opção de tratamento. No RADIANT 4, o seguimento foi de dois anos. O estudo não é negativo para sobrevida global. Dra. Raquel questionou se o tumor que está sendo tratado com o Everolimo responderia ao análogo da somatostatina. O Sr. Frederico explicou que, no RADIANT 2, metade da população apresentava TNE de intestino delgado. No RADIANT 4, metade da população apresentava TNE broncopulmonar. Para TNE de intestino delgado, o análogo de somatostatina tem atividade. No RADIANT 2, o estudo comparou o análogo de somatostatina versus Everolimo mais análogo de somatostatina. Na prática, esses pacientes são tratados com análogos e apresentam resposta. Contudo, com dezoito meses, esses pacientes passam a ser funcionantes novamente, ou seja, durante a consulta eles chegam a ir ao banheiro várias vezes devida à diarreia. Assim, é necessário o aumento da dose do análogo, duplicar ou triplicar a dose. Contudo, se for associado o análogo ao Everolimo, a diarreia desaparece. A resposta a essa associação (Everolimo mais análogo) em pacientes que progridem com o análogo da somatostatina é muito boa. Neste caso, o Everolimo é eficaz quando usado em segunda linha. Em TNE de pulmão (estudo RADIANT 4), o análogo não é usado como padrão em primeira linha. Neste caso, o comparador foi o placebo. O Everolimo apresentou boa resposta. Para intestino delgado não se tem uma recomendação de uso formal de Everolimo em primeira linha. Dra. Raquel afirmou que temos que delimitar a população que será beneficiada. O medicamento foi incorporado no Canadá. Não foi incorporado no NICE e na Austrália. O NICE está revendo seu estudo com previsão de novo encaminhamento em julho de 2017. Sr. Frederico afirmou que paciente que não apresenta quadro funcionante e não tem indicação de análogo, recebe hoje quimioterapia no Brasil, que é 60 vezes mais tóxica que o Everolimo. Dra. Raquel reiterou que para a tomada de decisão é necessária uma indicação precisa do paciente que realmente irá se beneficiar.

V. Encaminhamento: não houve consenso, durante a reunião, quanto à **recomendação do Everolimo para tratamento de TNE** no rol de 2018. A gerente-geral, Dra. Raquel, esclareceu que a decisão quanto à incorporação ou não do medicamento seria tomada posteriormente.

4. Everolimo para tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais avançado (CCR)

I. Apresentação da SBOC: o representante, Sr. Fabio Kater, iniciou sua apresentação, tratando do estudo COMPARZ, que comparou o Pazopanibe e Sunitinibe numa população de pacientes com câncer de rim metastático de células claras, em primeira linha e doença mensurável. Ambos os medicamentos são antiangiogênicos, isto é, inibem o fator de crescimento de endotélio vascular. O desfecho primário do estudo era SLP.

O estudo RECORD, de fase III, comparou o Everolimo ao placebo para segunda linha de tratamento, ou seja, pacientes previamente tratados com antiangiogênicos e nos quais a doença havia progredido. O desfecho primário era SLP. Cerca de 80% dos pacientes do braço do placebo migrou e passou a receber Everolimo após determinado tempo. Não houve ganho de sobrevida global devido ao crossover. O estudo não foi desenhado para comprovar SG. O grupo todo viveu quinze meses. Não se pode afirmar que o RECORD é um estudo de segunda linha pura. Cerca de 80% dos pacientes tomou o medicamento como terceira, quarta ou quinta linha. Apenas 20% tomou a medicação como segunda linha. Sendo assim, o Everolimo não foi estudado para segunda linha. O Everolimo não é antiangiogênico, é um inibidor da mTOR. Posteriormente, surgiu o Axitinibe, antiangiogênico. O estudo AXIS comparou o Axitinibe ao Sorafenibe em segunda linha. O intuito desse estudo era testar se haveria resposta a um antiangiogênico após falha de um outro angiogênico. O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão. A maior parte dos pacientes no estudo AXIS era de risco intermediário ou alto risco. Observou-se que havia uma população melhor no RECORD (a maior parte dos pacientes era risco favorável e intermediário) do que no AXIS. Neste último, constatou-se uma melhor sobrevida livre de progressão do Axitinibe versus Sorafenibe. Não há comparação entre Axitinibe e Everolimo na 2ª linha. Sendo assim, como escolher dentre os dois medicamentos? No estudo retrospectivo, baseado em revisão de prontuário, comparando Axitinibe e Everolimo concluiu que não havia diferença entre os dois medicamentos. Numa análise de subgrupo, o Everolimo mostrou melhor sobrevida quanto maior fosse a duração da primeira linha. Já o Axitinibe mostrou melhor sobrevida quanto menor fosse a duração da primeira linha. Outro estudo comparou o Nivolumabe ao Everolimo (CHECKMATE). O Nivolumabe não é uma medicação citotóxica, ele desperta a imunidade do paciente, ativa os linfócitos que atacam a célula tumoral, o que é uma nova tendência no tratamento oncológico a partir de 2015. Os pacientes desse estudo apresentavam tumor de células claras, uma ou duas terapias anteriores com antiangiogênicos. O Nivolumabe é injetável e o Everolimo é administrado por via oral. A maior parte dos pacientes era de risco intermediário ou alto. O desfecho primário é SG. A SG do Nivolumabe foi de 25 meses versus 19 meses para o Everolimo, o que foi estatisticamente significativo. O grande problema foi que a sobrevida livre de progressão foi igual para os dois medicamentos. Outra questão é que não se sabe selecionar o paciente para o Nivolumabe como em outros cânceres. Estudos prospectivos de Everolimo na segunda linha confirmam semelhantes dados de sobrevida livre de progressão do estudo RECORD, bem como os estudos retrospectivos. Um estudo retrospectivo italiano mostrou SLP de 8 meses. Uma revisão sistemática, cujo objetivo foi verificar se sobrevida livre de progressão está relacionada à sobrevida global, selecionou 21 estudos, 6182 pacientes, com 35 comparações identificadas (sequências identificadas). O nivolumabe não foi incluído visto que este estudo é de 2012. A diferença média de progressão entre uma sequência e a outra foi de 1,3 meses. Isso quer dizer

que se um era melhor, era 1,3 vezes melhor a chance de não progredir. Observou-se uma correlação entre as diferenças em tempo mediano para progressão e sobrevida global, ou seja, a cada mês ganho em progressão, somou-se 1,4 meses de sobrevida global. Sendo assim, o efeito em sobrevida livre de progressão é preditivo de sobrevida. Os dados de vida real mostram dados mais robustos da atividade de Everolimo. Um outro estudo de fase III comparou Sorafenibe com Sunitinibe em primeira linha. Em seguida, os pacientes que estavam no braço do Sorafenibe receberam Sunitinibe e os pacientes que estavam no braço do Sunitinibe receberam Sorafenibe. Isto é um estudo de sequenciamento. A sobrevida livre de progressão na 1ª linha foi de 14 meses. A sobrevida livre de progressão 2ª linha foi de 6 meses. A SG foi de 31 meses, devido ao uso de outros medicamentos (tratamento de linhas subsequentes), que estão disponíveis hoje, na sequência. Isso possibilitou um aumento na SG. A sequência terapêutica não tem sido feita baseada em estudos de sequenciamento. Faltam estudos de sequenciamento. Em suma, chegar a quase 3 anos de sobrevida global depende de todo arsenal terapêutico que temos hoje.

II. Apresentação da CNI : a representante, Sra. Vanessa Teich, apresentou o estudo de custo-utilidade desenvolvido para Everolimo (Afinitor®) no tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado (CCRa), cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento com VEGFR - TKI, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS), visando sua incorporação ao rol de procedimentos de reembolso obrigatório da ANS. Em fevereiro de 2017, o NICE aprovou o everolimo para tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento com VEGFR – TKI condicionado a uma redução de preço. Os dados de SG foram extraídos do RECORD I e foram ajustados para uma curva Weibull. Por comparação indireta, foi assumida a mesma sobrevida global para Everolimo e Axitinibe. A SG mediana pós sunitinibe foi de 11,5 meses, considerando somente o subgrupo de pacientes previamente tratados com sunitinibe, para tentar se aproximar da população do estudo AXIS. Em relação à SLP, foram utilizadas as curvas individualmente de cada estudo. Projetou-se dois cenários, O cenário I considerando que houve ganho de SLP e o cenário II considerando que não houve ganho de SLP, o que quase nos leva a uma análise de custo-minimização. Os dados de qualidade mostraram qualidade de vida maior quando o paciente está estável do que quando está em progressão e um decremento da qualidade de vida se ele apresenta eventos adversos. Para cálculo do custo unitário dos medicamentos foi usado o preço fábrica com ICMS de 18%. O custo mensal do tratamento seria cerca de R\$ 12.000 para o Everolimo versus R\$ 17.800 para o Axitinibe. Em termos de custos adicionais, considerou-se o acompanhamento dos pacientes, os custos com eventos adversos e custos de fim de vida. Dessa forma, obteve-se o custo final de R\$ R\$1.286,13 para o Everolimo e R\$ R\$1.398,90 para o Axitinibe. No resultado final, o Everolimo teve custo menor que o Axitinibe (R\$ 84.762 a menos). A SG foi igual para os dois medicamentos e o QALY foi melhor para o Everolimo. Assim sendo, no Cenário I o Everolimo seria dominante com menor custo e maior QALY. No cenário II, o Everolimo se mostrou *cost-saving* em relação ao axitinibe, com menor custo e mesma efetividade. A população elegível seria de 329 pacientes na saúde suplementar. Na análise do impacto orçamentário, caso todos os pacientes usassem Everolimo, o que foi considerado no cenário projetado, haveria uma redução de custo de R\$ 13.610.509 se comparado com o Axitinibe e uma redução de custo acumulada em 5 anos de R\$ 67 milhões. Foi desenvolvida uma análise econômica simplificada comparando o everolimo ao nivolumabe para tratamento de pacientes com CCRa, cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento anti-angiogênico. Ambos os medicamentos estão aprovados pela ANVISA para esta indicação terapêutica. Os resultados de sobrevida

global e sobrevida livre de progressão, bem como a duração mediana de tratamento com cada medicamento foram obtidos do estudo CheckMate. Os custos de tratamento foram comparados, considerando-se a duração mediana de tratamento com cada medicamento e seu preço fábrica com 18% de ICMS registrado na CMED. A SG do Nivolumabe é superior à do Everolimo. O custo do tratamento com Everolimo seria de R\$44.184,95 e com o Nivolumabe seria R\$194.908,46.

III. Apresentação UNIMED Brasil: a representante, Sra. Luíza Rodrigues, iniciou sua explanação apresentando os resultados do estudo RECORD I, que foi um ensaio clínico randomizado fase III, duplo-cego, com pacientes com câncer de células renais metastático (CCRm), que progrediram com sunitinibe e/ou sorafenibe, randomizados (2:1) para everolimo ou placebo, associados ao melhor cuidado de suporte. Nesse caso, houve um desenho de estudo com crossover a priori planejado, ou seja, se o paciente progredisse, ele poderia mudar de grupo, o que é metodologicamente ruim. Isto não é ético. Não se pode ser ingênuo e dizer que na oncologia não se tem SG, o Nivolumabe está aí para provar que existe sobrevida global. A SLP é um desfecho substituto que tem uma correlação pobre, na maioria das vezes, com sobrevida global nos tumores sólidos. Nesse estudo, há um viés intrínseco, o *Hard-Wired Bias*, em que o ensaio passa a ser enviesado desde o começo. Uma outra interpretação quando não se tem impacto em sobrevida global seria “o medicamento teria aumentado a sobrevida se não tivesse havido crossover. No entanto, apesar da interpretação comum, haveria outra interpretação válida nesse cenário. O medicamento poderia retardar a progressão, mas aumentar o número de mortes não relacionadas à doença, o que não teria benefício global”. Neste caso, o crossover vai mascarar o malefício porque ele estará distribuído nos dois grupos, uma vez que se está inferindo, erroneamente, um benefício a priori. Assim, a palestrante afirmou que é a favor de crossover depois de análise interina com eficácia e contra o crossover no desenho. No estudo, a comparação com o placebo pode não ser adequada e é eticamente questionável. Nesse caso, o Everolimo teria que ser comparado aos TKIs (antiangiogênicos) aos quais os tumores progrediram. A Sra. Luíza citou as características da população. O resultado da publicação final constatou a SLP de 5 meses (Everolimo) *versus* 2 meses (placebo), sendo 3 meses de diferença. Na SG não houve diferença entre os braços, com 76% dos pacientes no braço placebo cruzando para Everolimo. Foram apresentadas as SLP, análise interina e final, que foram similares. Já para SG houve diferença na análise interina e final. Quando se tem excesso de censura no início da curva, muda-se até o formato na Kaplan-meier com maior tempo de seguimento. A Kaplan tem um propósito de medir evento no tempo, quanto mais eventos ocorrerem, mais confiável a curva será. Precisa-se melhorar as ferramentas para se realizar ensaios clínicos. A mediana de tratamento foi de 141 dias (cerca de 4,7 meses) com Everolimo e a SLP mediana foi de 4,9 meses e SG de 15 meses. Para o placebo, foram 60 dias (2 meses) de mediana de tratamento com SLP de 2 meses e SG de 14,5 meses. Em termos de qualidade de vida, não houve benefício em qualidade de vida, visto que o Everolimo é um medicamento tóxico. O estudo mostrou que Everolimo é mais tóxico que o placebo e os eventos adversos foram enumerados. Foram apresentados outros estudos e análise de subgrupo. Em suma, a Sra. Luíza concluiu que tanto o Everolimo quanto o Axitinibe têm um efeito pequeno. Esse foi um dos fatores que levou o NICE a incorporar o Everolimo com deflator, uma vez que a magnitude do efeito foi considerada pequena. Os dois medicamentos são de alto custo. A comparação acabou sendo feita com o Nivolumabe, que é injetável, que não se pode regular, que é um medicamento caro e tem outro mecanismo de ação e que já está comprovado que não age em mais de 25% dos pacientes. Ou seja, está na hora de se

estudar tratamento sequencial, o qual acabará sendo Nivolumabe por dois ou três meses e, em seguida, Axitinibe ou Everolimo. Contudo, até o momento, não se tem estudos de fase III.

IV. Debate: O Sr. Fábio Kater concordou que, em relação à Kaplan-meier, se houver muita censura no início, se compromete a interpretação da curva. Não se tem estudos para todas as perguntas, daí a necessidade de se olhar para dados de mundo real e registros prospectivos, o que melhora a questão da validade externa, com tratamento dos dados. A Sra. Vanessa pontuou que a sequência (Everolimo ou Axitinibe, após segunda linha com Nivolumabe) não seria autorizada pelas operadoras, porque não consta em bula. A sra. Silvana asseverou que temos dois estudos que são praticamente duas coortes do Everolimo e Axitinibe e a opção do Nivolumabe, ao qual cerca 70% dos pacientes não respondem. A Dra. Raquel afirmou que temos um problema, visto que só há cobertura para o Nivolumabe como segunda linha. Sra. Luiza questionou se incorporar algum desses medicamentos seria positivo. Dra. Raquel afirmou que o NICE incorporou o Everolimo com deflator. O Canadá e a Austrália também incorporaram, provavelmente porque não se tinha uma segunda linha e o mais barato é o Everolimo. Sra. Luiza pontuou que se for incorporar o Everolimo, tem que se incorporar o Axitinibe também. As duas opções são tóxicas e caras. Sra. Silvana argumentou que, para a próxima revisão, teremos dificuldade em relação a terceira e quarta linha. O Sr. Fábio afirmou que o Everolimo não será utilizado como segunda linha. Dra. Raquel afirmou que ficaremos apenas com o medicamento venoso (Nivolumabe) como opção. Sr. Fábio afirmou que seria usado Nivolumabe em segunda linha, porque ele é mais fácil de usar, menos tóxico e seria usado Everolimo ou Axitinibe para terceira linha. O Everolimo teria ganho de sobrevida e não teria taxa de resposta. Sra. Luiza alegou que, neste caso, estaria fora da diretriz de utilização (DUT), porque se os medicamentos Everolimo e Axitinibe forem aprovados aqui seriam ambos para segunda linha. Sendo assim, teria que se escolher entre Nivolumabe, Axitinibe ou Everolimo para segunda linha. Dra. Raquel finalizou a discussão, concluindo que talvez para o próximo Rol tenhamos evidências que suportem a incorporação dos medicamentos em questão, tendo em vista que as tecnologias têm seu ciclo de vida. Nesse momento, as evidências científicas são frágeis. O paciente não ficará desassistido, uma vez que se tem a opção do Nivolumabe e dos medicamentos de primeira linha. O Rol é a cobertura mínima obrigatória e nada impede que em casos excepcionais as operadoras autorizem os medicamentos que não constem no Rol.

V. Encaminhamento: Consenso quanto a **recomendação de não incorporação do Everolimo e do Axitinibe para câncer de células renais** no rol de 2018, uma vez que não foram apresentadas ou encontradas evidências que comprovem a superioridade da tecnologia em relação às tecnologias já existentes no rol.

A reunião foi encerrada pelas representantes da ANS.



ATA DA 19º REUNIÃO

COMITÊ DE REGULAÇÃO DE ATENÇÃO À SAÚDE – COSAÚDE

CONSULTA PÚBLICA Nº 61

REVISÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

2018

Data: 19/09/2017

Local: Edifício Sede ANS, Avenida Augusto Severo, nº 84, 12º andar – Glória.

Rio de Janeiro

Às nove horas do dia dezenove de setembro de dois mil e dezessete, no Edifício Sede da ANS, Avenida Augusto Severo, n.º 84, 12º andar, sala 1, Glória, Rio de Janeiro, realizou-se a 19ª Reunião do Comitê Permanente de Regulação de Atenção à Saúde – COSAÚDE. A reunião foi presidida por Raquel Medeiros Lisboa, Gerente-Geral de Regulação Assistencial à Saúde – GGRAS e por Maria Rachel Jasmim de Aguiar Serafini, Gerente de Assistência à Saúde – GEAS, e contou com a presença dos membros a seguir: Ana Paula Alonso (ABRAMGE), Carlos Othonieel Guedes Pereira Botelho (Procons Brasil), Cristina Gama (FBH), Fabiano Augusto Sfier de Mello (CFO), Glaciano Nogueira Ribeiro (ABRALE), João Paulo dos Reis Neto (Autogestão em Saúde-UNIDAS), Marcelo Almeida Lima (SUL América/FENASAÚDE), Maria Eliza Pazos (AMIL/FENASAÚDE), Ricardo de Oliveira Rodrigues (CMB), Roberto Vellasco (FBH), Sérgio Custódio Vieira (ABRAMGE), Tatiana Cali de Oliveira (Bradesco/FENASAÚDE), Vera Sampaio (FENASAÚDE), Miyuki Qoto (AMB), Silvana Kelles (Unimed Brasil), André Luiz (Unimed São José dos Campos), Denizar Vianna (UERJ), Angélica (SBOC), Clarissa Baldotto (SBOC), Rafael Scherling (SBOC), Gilberto de Castro Júnior (SBOC), Francisco Lima (Unimed), Jorge Vaz Pinto Neto (ABHH) e representantes da ANS, conforme lista de presença anexa.

A reunião foi aberta pela Raquel, Gerente Geral de Regulação Assistencial, que ressaltou ser este o último encontro antes da reunião da Diretoria Colegiada, para a aprovação da proposta do Rol 2018 com as considerações da Consulta Pública nº 61. Informou que a referida consulta teve mais de 5.000 contribuições. Segundo Raquel, a consulta pública do Rol é a consulta que mais recebe contribuições na ANS, tendo recebido essa última, mais de 50% de contribuições de beneficiários. Ela explicou que foram priorizadas as demandas envolvendo os medicamentos antineoplásicos sugeridos pela sociedade civil e que apenas 1% das contribuições teve recomendação favorável para incorporação. Falou em uma proposta de participação mais consciente da sociedade, e acrescentou que o cenário político-econômico atual é muito desfavorável para novas incorporações e que fará o possível para demonstrar à Diretoria Colegiada que houve muito critério e discussão para chegar a esse conjunto de procedimentos propostos para incorporação. Considerou também a melhoria do processo de revisão para o próximo rol, buscando incluir uma discussão mais técnica e aprofundada, deixando o formulário de entrada das contribuições mais criterioso. Raquel Lisboa apresentou as estatísticas da Consulta Pública, na qual a maioria das contribuições foi de sugestões de inclusão de procedimentos e alteração de Diretriz de Utilização -DUT. Na sequência, Rachel Jasmim, Gerente de Assistência à Saúde, falou sobre as alterações em comparação à RN 387, iniciando pela exclusão do artigo 22, §1, incisos I, II, III e IV, já que foi publicada a RN 424 abordando o tema da junta médica ou odontológica. Um dos participantes ressaltou que seria interessante explicar na norma o motivo da exclusão desse artigo. Rachel Jasmim explicou que há menção a essas alterações propostas na nota técnica a ser encaminhada à Diretoria Colegiada. Raquel Lisboa explicou sobre a necessidade do olhar da Procuradoria da ANS para inclusão desse tipo dispositivo no corpo da RN 387. Em seguida, deu-se início a apresentação dos medicamentos propostos para discussão, pela explanação do representante da SBOC, a respeito do Lenvatinibe para o tratamento de câncer de tireoide, abordando um sumário das evidências clínicas, estudos de impacto econômico e uma proposta de uso terapêutico. O representante da SBOC informou ter participado como investigador em um dos estudos clínicos apresentados. Sua fala abordou aspectos epidemiológicos relevantes a respeito do câncer de tireoide, destacando os tumores papilíferos e os foliculares; e foi feita uma descrição da linha de tratamento, que inclui cirurgia e iodoterapia. Frisou que o alvo da terapia proposta são os pacientes com progressão da doença após a iodoterapia e que 50% dos pacientes seguem para esse quadro, onde a doença é chamada de iodo refratária. Seguiu a apresentação falando que o Lenvatinibe foi aprovado como droga órfã pela ANVISA, em agosto de 2016, para o tratamento de carcinoma diferenciado de tireoide, localmente avançado ou metastático, que progrediu após iodoterapia; sendo também aprovado pelo FDA e EMA. Apresentou os resultados do principal ensaio clínico envolvendo o medicamento, o estudo SELECT, que mostrou um aumento na sobrevida livre de progressão de 3,6 meses no grupo placebo e de 18 meses no grupo recebendo Lenvatinibe (todos os subgrupos se beneficiaram); e uma diminuição de 80% no risco de progressão da doença. Apresentou o risco de efeitos colaterais e acrescentou que os resultados são mais expressivos que

os encontrados no estudo envolvendo Sorafenibe e placebo. Relatou que alguns estudos de farmacoeconomia fora do Brasil consideraram esse tratamento custoeefetivo - R\$ 14.069,93 (custo tratamento/mês com a dose média por paciente) e recomendou o uso do Lenvatinibe para o tratamento de pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide refratário a iodoterapia; acrescentando que a estimativa de pacientes dentro da saúde suplementar é de 348. A representante da Fenasaúde deu prosseguimento, apresentando alguns dados do estudo SELECT para o Lenvatinibe e criticou perda de pacientes no grupo placebo logo nos dois primeiros meses de estudo. Considerou pouco expressiva a sobrevida livre de doença em ambos os grupos estudados; ressaltou uma grande proporção de crossover, incerteza sobre a associação dos benefícios e o uso do Lenvatinibe, já que outras terapias antineoplásicas foram utilizadas, e que não houve avaliação sobre a qualidade de vida. Informou que não houve avaliação pela CONITEC, que o NICE ainda está realizando um estudo, e que o CADTH indicou a utilização do medicamento com a ressalva de que o custo-efetividade deverá ser avaliado. Relatou que esse tratamento irá gerar um custo anual de mais de dois milhões de reais à saúde suplementar e não recomendou sua inclusão por não haver um estudo de sua real efetividade. Raquel Lisbôa abre o debate entre os participantes e ressalva que essa discussão está diferente das anteriores, pois foram passados para os representantes do COSAÚDE os estudos primários que avaliaram cada medicamento para a discussão presencial. A gerente geral então, abre o debate. Uma representante da Unimed relatou que a qualidade dos estudos é baixa para tornar a cobertura obrigatória. Na sequência, o representante da SBOC discordou dos apontamentos, alegando que existem dados de qualidade de vida e que houve mudança de pacientes de um grupo para outro, pois essa doença é muito grave. Na avaliação da ANS, Raquel Lisbôa diz que o Lenvatinibe é uma droga promissora, mas que ainda não atingiu todos os critérios de inclusão. Em seguida, deu-se início a apresentação do Olaparibe para o tratamento de câncer epitelial de ovário por uma representante da SBOC, que iniciou a fala, informando que 85% das pacientes têm recidivas, apesar de responderem muito bem ao tratamento inicial com quimioterapia, o que impacta na sobrevida global. Em sua fala, defendeu a premissa de que a recidiva pode acontecer dentro dos 6 meses do tratamento inicial ou após esse período. O uso do medicamento é indicado após duas recidivas pós-platina. Relatou que é importante pesquisar a mutação no gene BRCA1 e BRCA2 (um dos critérios da diretriz de utilização), para avaliar o risco de câncer individual e familiar, pois a mutação aumenta o risco de câncer de mama e de ovário ao longo da vida. Acrescentou que alterações na enzima PARP pioram o quadro. Discorreu sobre estudos de pacientes com BRCA mutado, que receberam Olaparibe após a quimioterapia, comparadas a um grupo placebo, informando que houve aumento da sobrevida livre de progressão de 4 para 11 meses e uma redução de 70% na recidiva. Na sequência, acrescentou que o medicamento foi aprovado pela ANVISA e que houve um grupo de 15% das pacientes que tiveram sobrevida livre de progressão por 5 anos. Na análise de impacto orçamentário, segundo a SBOC, 66 pacientes por ano precisariam receber Olaparibe, o que representaria um custo de 252 mil reais à saúde suplementar, incluindo observações com cuidados clínicos. Dessas pacientes, 33 irão fazer uso do medicamento Bevacizumabe implicando um custo anual de 236 mil reais. Falou que a DUT incluiria pacientes com carcinoma epitelial de ovário alto grau, recidivado, sensível à platina e BRCA mutado. A representante da UNIMED, dando prosseguimento, alegou que os estudos têm nível de maturidade pequeno para se avaliar ganho de sobrevida global e o medicamento têm nível de toxicidade considerável. Alegou que o NICE só recomenda seu uso, caso o custo do tratamento com Olaparibe fosse repassado para indústria nos tratamentos por período superior à 15 meses; e que o CADTH só recomenda se tiver nível de custo efetividade aceitável. Um participante acrescentou que deveria haver um rigor maior no FORMSUS na entrada dessas contribuições. Raquel Lisbôa explicou novamente que se tratava de demandas da sociedade civil e a ANS não poderia se omitir e lembrou que para o próximo ano haverá um rigor maior. A representante da SBOC continuou afirmando que os estudos são de boa qualidade e que a ANVISA aprovou o seu uso baseado em um desses estudos. Raquel explicou que nos países ricos também há risco de altos custos com a incorporação de novos medicamentos. Em seguida, um representante da SBOC e da Beneficência Portuguesa de São Paulo, falou sobre tratamento com o Trametinibe para pacientes com melanoma não ressecável ou metastático com mutação no gene BRAF V600. Informou que o medicamento, que foi aprovado pela ANVISA em 12/12/2016, é indicado em combinação com

Dabrafenibe para o tratamento. Foi feito um estudo randomizado comparando a associação de Trametinibe 2 mg + Dabrafenibe 150 mg com Dabrafenibe em monoterapia durante três anos. Foi observado um aumento na sobrevida livre de progressão e sobrevida global no cenário de combinação de medicamentos, em todos os subgrupos. Acrescentou que há toxicidade, mas nada que afete a vida do paciente e que foi observado ganho de qualidade de vida dos pacientes. O uso do medicamento foi recomendado pelo NICE e CADTH. A representante da FENASAÚDE deu sequência alegando que há sobrevida livre de progressão, consistências no estudo e recomendou a incorporação, apenas aos pacientes com mutação de BRAF. Raquel Lisboa acrescentou que também é favorável à incorporação. No prosseguimento, deu-se início a apresentação sobre o medicamento Osimertinibe para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células positivo para mutação do gene EGFR RT790M, por uma representante da SBOC, iniciou o fala dizendo que a terapia é realizada na recidiva da doença. Apresentou os resultados de um estudo randomizado envolvendo o uso de Osimertinibe comparado a outros esquemas quimioterápicos (por exemplo, Platina + gencitabina ou vinorelbina), onde foi observado aumento de sobrevida de 8 meses para 5 anos e ganho na qualidade de vida. A palestrante relatou que aproximadamente 415 pacientes por ano dentro da saúde suplementar terão essas características clínicas e precisarão realizar esse tratamento. Acrescentou que as opções de tratamento existentes hoje para esse tipo de câncer são a quimioterapia baseada em platina, manutenção da outra droga (nos pacientes que progridem lentamente), radioterapia (quando há mutação em pontos específicos), imunoterapia (não é aconselhável, pois muitos pioram) e o Osimertinibe (quando a mutação é positiva). Em sua fala, explicou que o medicamento apresenta toxicidade menor que os inibidores de 1ª e 2ª geração e, portanto, sendo muito mais confortável para os pacientes. Acrescentou que muitos pacientes com esse tipo de câncer desenvolvem metástase cerebral e o Osimertinibe também se mostrou adequado nesse quadro. O tratamento tem alto custo, aproximadamente 342 mil reais ao ano por paciente. Na sequência, a representante da UNIMED relatou algumas inconsistências no estudo como: crossover, alteração de protocolo da pesquisa no meio da pesquisa, perda da randomização, pouco tempo de estudo com os dois grupos e divergência entre os avaliadores. Afirmou não haver dados evidentes de ganho de sobrevida global e nem custo-efetividade quando comparado à quimioterapia. Afirmou que o NICE e CADTH recomendam desde que haja boa relação custo-benefício. Em seguida um participante afirmou que, segundo os autores, esse estudo é o mais maduro em termos de sobrevida global. A representante da SBOC alegou ser necessária quebra do cegamento devido à piora na condição clínica de determinados pacientes. Raquel Lisboa deu prosseguimento à explanação afirmando que embora seja uma doença rara não gerando altos custos à saúde suplementar, ainda não há estudos consistentes de sua real efetividade. Iniciou-se a apresentação sobre o Pazopanibe para o tratamento de sarcoma de partes moles avançado, informando que o estudo randomizado foi realizado em pacientes adultos que não responderam ao tratamento inicial de cirurgia e radioterapia, e apresentaram metástase, excluindo-se pacientes com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) ou STS adipocitário. Foi comparado o uso de Pazopanibe com placebo. O resultado do estudo mostrou ganho de sobrevida livre de progressão em um tempo mediano de uso do medicamento de cinco meses. Não foi observada diferença significativa na sobrevida global e não houve crossover, sendo a toxicidade habitual dentro dos níveis aceitáveis. Na sequência, a representante da UNIMED relatou não haver significância estatística no ganho de sobrevida global, acrescentou que só há um estudo apenas com população heterogênea e que não há estudos comparando o Pazopanibe a outras drogas. Informou ainda que não houve recomendação pelas agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde. Raquel Lisboa afirmou que a qualidade do estudo é fraca, pois não foi alcançado um ganho de sobrevida global, e que esse o único estudo. Deu-se início à apresentação do Vismodegibe para o tratamento do carcinoma basocelular avançado, por um representante da SBOC, que informou tratar-se do tipo de carcinoma mais frequente, no qual muitas pessoas não dão importância às manchas ou sinais que surgem na pele, o que leva a doença para um quadro locoregional avançado, muitas das vezes com tratamento desfigurante. Acrescentou não haver alta frequência de metástase. Os pacientes elegíveis serão aqueles que não obtiveram sucesso na cirurgia ou não são candidatos a tratamento tópico, e já falharam à radioterapia; ou que estão na fase metastática da doença. Afirmou que no principal estudo foi utilizado 150mg ao dia de Vismodegibe por paciente, foi obtida taxa de resposta de 45%, sobrevida livre de progressão de 9 meses, sendo a

droga considerada bem tolerada. Relatou ter sido aberta inscrição para um estudo internacional no Brasil no qual houve a inscrição de 17 pessoas em 15 dias, o que comprova o interesse no medicamento. Em seguida, a representante da UNIMED relatou haver taxa de toxicidade elevada; não haver respostas satisfatórias nos quesitos avaliados, dentre os quais a qualidade de vida e o custo elevado do tratamento. O palestrante discordou da alta toxicidade e afirmou que o custo do medicamento é menor que o custo com cirurgia e internação. Raquel Lisboa afirmou que o NICE não concluiu seus estudos e sugeriu ainda uma nova discussão para o próximo rol com esses estudos terminados. No prosseguimento, houve a apresentação do último medicamento, o Ibrutinibe para o tratamento da leucemia linfóide crônica (LLC) com deleção no cromossomo 17p e recidiva. Raquel Lisboa argumentou que já foi falado sobre o Ibrutinibe no COSAÚDE, mas houve uma nova indicação pela consulta pública, por isso o retorno ao tema. O apresentador argumentou que esse tipo de leucemia não tem cura e o diagnóstico é relativamente fácil, que 25% dos pacientes, à época do diagnóstico, eram assintomáticos e assim puderam persistir por vários anos, sendo longa a expectativa de vida desses pacientes. Acrescentou que a quimioterapia mais potente para o tratamento da LLC é a combinação de ciclofosfamida, fluturabina e rituximab e que ao se comparar o tratamento da quimioterapia com a imunoquimioterapia, foi observado um aumento de 20 para 32 meses com a inclusão do rituximab. Salientou que foi realizado um estudo randomizado com um grupo de pacientes que recebeu Ibrutinibe e outro que recebeu o anticorpo monoclonal, onde não foi observada mudança significativa no aumento de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, pois ao longo do estudo pacientes que faziam uso do rituximab puderam passar a utilizar o Ibrutinibe. Informou ainda que nesse estudo, pacientes com mutação no cromossomo 17p tiveram sobrevida livre de progressão de 40 meses e ganho de sobrevida global, que atualmente não há outro tratamento a oferecer a esses pacientes e que o custo para a saúde suplementar seria pequeno, pois a população que se beneficiaria é bem reduzida. Acrescentou que há recomendação das agências internacionais e uma proposta de diretriz de utilização, para pacientes com LLC que tenham recebido pelo menos algum tratamento de segunda linha. Raquel Lisboa finalizou as discussões da parte da manhã e fez agradecimentos aos palestrantes. Houve um intervalo para o almoço. Iniciou-se a reunião na parte da tarde. Raquel Lisboa deu continuidade às estatísticas em relação aos procedimentos e explicou que os participantes receberam um e-mail com uma prévia da pesquisa para os 7 procedimentos com possibilidade de incorporação. Informou que o procedimento “Acompanhamento Ambulatorial e Hospitalar por Equipe de Cuidados Paliativos” recebeu muitas contribuições. Raquel explicou que trata de um assunto muito amplo e que será necessária uma discussão mais ampla para o próximo rol. Explicou que outros procedimentos tiveram muitas solicitações, como o TAVI, mas que existe um parecer técnico de não incorporação ainda vigente, a Inseminação Artificial, que é uma exclusão legal, a Termografia, que não tem evidências suficientes. Dois procedimentos que receberam muitas contribuições, a Terapia Imunoproliferativa com Palivizumabe e o Cross linking Corneano já foram incorporados com DUT. Em relação a Eletroconvulsoterapia, Raquel explicou que houve uma discussão no COSAÚDE com a sociedade de Psiquiatria e que há muito a ser feito com relação à saúde mental dentro da saúde suplementar e que não é simplesmente implantar a Eletroconvulsoterapia. Adicionalmente, o ALK, a Elastografia e Aquaporina foram incorporados com DUT. Raquel acrescentou que a Área Técnica sugere a incorporação dos procedimentos de Septoplastia por Videoendoscopia, Sinusotomia Esfenoidal por Videoendoscopia e Sinusotomia Frontal Intranasal por Videoendoscopia, pois muitas operadoras já oferecem coberturas para esses procedimentos e o impacto orçamentário não seria tão grande frente aos benefícios que essa prática não invasiva traria ao paciente. Um participante, otorrino, concordou com as considerações, um segundo retornou à questão da incorporação dos cuidados paliativos e demonstrou preocupação, devido ao aumento da judicialização. Raquel Lisboa argumentou de que se é crescente a judicialização, seria mais indicado a normatização e terminou informando que isso é uma tendência inevitável devido ao envelhecimento da população e que se faz necessária a discussão em algum momento. Dando sequência, Raquel falou sobre a Ureterolitotomia Laparoscópica Unilateral, que, se incorporada, segundo informações médicas só será necessária quando as outras possibilidades não derem resultado, o que acontecerá em 0,01% dos pacientes. Falou sobre os exames laboratoriais, Antígenos de aspergillus galactomannan, Detecção/Tipagem Herpes Vírus 1/2 Líquor e Cadeias leves livres Kappa/Lambda, dosagem sangue, informando que

são exames simples que trariam ganho para o paciente ao serem incorporados ao rol. Uma participante alegou que em muitos hospitais faz-se a dosagem do antígeno aspergillus galactomannan diversas vezes ao dia para o mesmo paciente, muitas vezes sem necessidade, e que seria necessária uma diretriz de utilização bem definida. Raquel salientou que muitas vezes o hospital faz esse exame para própria triagem, e que para criar uma DUT seria pior para operadora, pois teria que passar por todo processo de autorização prévia para um paciente internado. Segundo Raquel, o exame Detecção/Tipagem Herpes Vírus 1/2 Líquor também não teria tanto impacto, já que seria feito em pacientes bem específicos, já que há necessidade de punção do líquido. Não houve objeções a esse exame. Com relação ao exame Cadeias leves livres Kappa/Lambda, dosagem sangue, Raquel afirmou que o mesmo está em uma portaria do Ministério da saúde como parte de um protocolo. Uma participante falou que há confusão desse exame na tabela TUSS X Rol. Após, Raquel Lisboa, relatou as alterações na nomenclatura em 3 procedimentos. Inicialmente houve objeção de uma participante para o procedimento Diagnóstico Citopatológico em Meio Líquido, devido a uma confusão com o exame ginecológico cervical. Um servidor da ANS explicou que o importante é deixar claro que a proposta é desmembrar o procedimento Diagnóstico Citopatológico Oncótico de Líquidos e Raspados Cutâneos em dois termos: um, que continua com a mesma nomenclatura e outro com o termo Procedimento Diagnóstico Citopatológico em Meio Líquido. Destacou ainda, que os dois termos já possuem correlação na Tabela TUSS-ROL, portanto, não há qualquer alteração nas coberturas obrigatórias, e ressaltou que a mudança proposta é para dar maior clareza a uma cobertura existente. Chamou a atenção ainda para o fato de que o Procedimento Diagnóstico Citopatológico em Meio Líquido está hierarquizado na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM/AMB como de menor porte, portanto de custo menor. Acrescentou que o procedimento LCR, Microbiologia (coloração de gram + cultura aeróbica, aglutinação pelo látex para bactérias, e, a critério do médico assistente, pesquisa e cultura de micobactérias e cryptococcus), só teve o acréscimo textual do termo “látex”, mas o mesmo já é de cobertura obrigatória. Na sequência, Raquel abordou o Anexo II, falando sobre inclusão e alteração de DUT. Houve pedido de inclusão de DUT para toxoplasmose, similar ao protocolo do Ministério da Saúde. Nas alterações de DUT, ao falar sobre as estatísticas, Raquel informou que a reunião específica sobre os medicamentos já havia sido realizada na parte da manhã e que as alterações relacionadas aos procedimentos genéticos foram apenas dúvidas levantadas pela Sociedade Genética na Consulta Pública, achando que a ANS tinha uma proposta divergente da acordada. Avisou que foi marcada para o dia seguinte uma reunião com esse grupo para a discussão desses pontos. Raquel elencou as dez principais alterações de DUT e afirmou que houve 924 pedidos para Terapia Imunobiológica e que essa discussão ficará para o próximo rol. Uma participante fez uma ressalva com relação ao tratamento ocular quimioterápico com antiangiogênico, pois se não for feito no tempo adequado, verificado através de Tomografia de Coerência Ótica (OCT), nunca haverá a estabilização do paciente. Raquel Lisboa declarou que isso foi amplamente discutido em outra ocasião, na qual ficou esclarecido que haveria mais dificuldades quando o paciente realiza a OCT a cada 30 dias. Raquel comunicou que levaria essa decisão para a DICOL. Após, Raquel apresentou as propostas de encaminhamento para as alterações de DUT e revisão das coberturas obrigatórias sem alteração na proposta. Chamou a atenção mais uma vez para os cuidados paliativos no sentido de pacificar o entendimento, para que as operadoras não fiquem na mão do Judiciário e para que o paciente não fique sem uma assistência adequada. Mencionou também contribuições relevantes que serão discutidas no próximo ano, como a Psicoterapia, a Psicologia e a Fonoaudiologia, principalmente para inclusão de alguns CIDs. Ressaltou ainda que esse ano houve uma participação muito fraca dos outros Conselhos, fora o de medicina, apesar de a ANS ter aberto o formulário de apresentação de propostas para os profissionais não médicos. Destacou que a proposta para o ano que vem é que haja um menor tempo para o preenchimento do formulário de entrada, um maior tempo de discussão, critérios mais rígidos na entrada das contribuições, além da avaliação econômica pré-publicação. Informou que houve grande quantidade de contribuições oriundas do FormSus e da consulta pública, mas apenas um pequeno número delas foi realmente avaliado. Acrescentou que incorporações pontuais não causaram impacto demasiado para a saúde suplementar e pediu aos participantes que se manifestassem a respeito. Uma participante alegou que deveria haver um novo mecanismo de regulação para o próximo rol, pois muito se gasta com desperdícios que às

vezes inviabilizam algo que poderia ser oferecido. Um exemplo dado foi a realização de ressonâncias em diferentes prestadores para ver se o resultado será diferente. Outro participante usou o exemplo dado e disse que as operadoras são obrigadas a cobrir todas as ressonâncias que o beneficiário solicita, sugerindo a ampliação das diretrizes de utilização já existentes, pois mesmo com a coparticipação ou com o fator moderador, a situação permanece. Raquel sugeriu que os pedidos com os TISS já venham desagregados. Um participante sugeriu um grupo técnico para discussão do TISS para revisão de nomenclatura e códigos. Outro participante afirmou que um código usado para patógenos vem gerando problema para as operadoras, pois muitos prestadores acreditam que dentro desse código pode pedir qualquer patógeno. Um servidor da ANS esclareceu que o termo é genérico na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM/AMB e na Terminologia Unificada da Saúde Suplementar, no entanto, o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde especifica cada agente, quando há cobertura obrigatória, deixando claro qual pesquisa de agente tem cobertura assegurada. Uma participante fala novamente sobre a discussão dos códigos de genética e a Raquel propôs que seja feito um GT com o COPISS e com o COSAÚDE, em janeiro. Raquel finalizou propondo aos participantes o envio das contribuições com melhorias para a revisão do próximo rol e disse que a intenção é colocar essa metodologia em uma instrução normativa para facilitar o entendimento. Raquel Lisboa fez os agradecimentos e encerrou a reunião.

ROL 2018**RESUMO EXECUTIVO****1. TIPO DE ALTERAÇÃO NO ROL**

Alteração de Diretriz de Utilização do procedimento “TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER”

2. NOME DA TECNOLOGIA

Dabrafenibe. Nome comercial: Tafinlar®.

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Tafinlar® (dabrafenibe) é um inibidor da proteína quinase BRAF^{V600E}, recomendado para pacientes adultos com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF^{V600E}. Mutações oncogênicas no gene BRAF levam à ativação constitutiva da via RAS/RAF/MEK/ERK. Dabrafenibe atua na inibição das quinases RAF, sendo, portanto, capaz de suprimir o biomarcador farmacodinâmico ERK fosforilado e inibir o crescimento das linhagens celulares do melanoma positivo para a mutação BRAF^{V600E}.

4. TECNOLOGIA ALTERNATIVA NO ROL

vemurafenibe (oral) e dacarbazina (injetável)

5. DESCRIÇÃO DA DOENÇA

As três formas mais comuns de câncer de pele são: carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular e melanoma. O melanoma é a forma mais agressiva e responsável por mais de 70% das mortes por ano causadas por câncer de pele. O melanoma é um tipo de câncer com origem nos melanócitos, células produtoras de melanina, que se localizam, em sua maioria, na pele. Quando os melanócitos acometidos pelo melanoma estão na pele, denomina-se melanoma cutâneo, porém também podem ocorrer casos de melanomas mucoides e oculares.

A fase inicial do tumor é de crescimento radial, principalmente intraepidérmico, seguida por uma fase de crescimento vertical, com invasão da derme e dos vasos, iniciando a disseminação metastática. O tumor tende a aumentar de tamanho em extensão e altura, caso não diagnosticado precocemente, com progressiva alteração de suas formas e cores iniciais e, como sintomas, há ulceração, sangramento, prurido, dor ou inflamação. O gene humano BRAF codifica uma proteína que está envolvida no crescimento celular. Estima-se que, aproximadamente, 40% a 50% dos melanomas possuem uma mutação nesse gene.

A descoberta de mutações BRAF mudou a compreensão patológica da doença, levando a novas opções terapêuticas para pacientes com metástases à distância. Mutações BRAF estão presentes em uma elevada porcentagem de tumores de origem melanocítica e a maioria das mutações resulta de uma alteração em um único aminoácido no códon 600 (BRAFFV600E). Aproximadamente 70 a 80% dos nevos melanocíticos adquiridos e 40 a 60% dos melanomas malignos contêm uma variação genética BRAF. Destas, 80% são positivas para BRAFFV600E e 16% são positivas para BRAFFV600K.

6. POPULAÇÃO ALVO

Pacientes com Melanoma metastático ou irresssecável com mutação do gene BRAF V600E
População beneficiada: pacientes adultos com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAFFV600. Esperados, em 2017, 119 pacientes elegíveis ao tratamento com dabrafenibe ou

vemurafenibe.

7. DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O estudo BREAK-3 é um estudo de boa qualidade (1B/A) que indica que dabrafenibe melhorou significativamente a SLP em pacientes com melanoma metastático irresssecável comparado com dacarbazina. No estudo BREAK-3 foi de 5,1 meses vs. 2,7 meses. Contudo, os EAs são preocupantes: no estudo BREAK-3, os EAs mais comuns relatados pelos pacientes que receberam dabrafenibe foram eventos cutâneos (hiperqueratose, papiloma, eritrodisestesia palmo-plantar), pirexia, fadiga, cefaleia e artralgia. Efeitos tóxicos de grau 3 ou 4 não foram comuns. Doze pacientes apresentaram queratoacantoma ou carcinoma cutâneo de células escamosas. No grupo dacarbazina, 4 (7%) pacientes apresentaram reações fototóxicas, e os EAs mais comuns relatados foram: náusea, vômitos, fadiga e neutropenia. Redução da dose foi necessária para 52 (28%) pacientes no grupo dabrafenibe e para 10 (17%) pacientes no grupo dacarbazina. Já no estudo BRIM-3, que comparou vemurafenibe com dacarbazina, em relação à segurança, EAs de grau 2 ou mais foram reportados em mais de 5% dos pacientes em cada grupo de tratamento. Os EAs mais comuns no grupo de tratamento com vemurafenibe foram eventos cutâneos, artralgia e fadiga. Conforme esperado, os EAs sérios mais comuns no grupo de dacarbazina foram fadiga, náusea, vômito e neutropenia. Os EAs levaram a modificação de dose ou interrupção do tratamento em 129 dos 336 pacientes (38%) no grupo de vemurafenibe e 44 de 282 pacientes (16%) no grupo da dacarbazina.

A avaliação de custo-utilidade elaborada com o objetivo de avaliar o potencial econômico de dabrafenibe comparado a vemurafenibe no tratamento do melanoma irresssecável ou metastático em 1ª linha de tratamento em pacientes com a mutação BRAFV600, sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde, sugerem um menor custo de tratamento com dabrafenibe com um pequeno ganho em sobrevida ajustada por qualidade. Apesar dos ganhos em efetividade apresentados pelo modelo econômico, estes resultados baseiam-se em premissas frágeis.

No que se refere às agências internacionais, há um consenso em relação à similaridade em termos de efetividade clínica do dabrafenibe e vemurafenibe, recomendam, apesar dos efeitos adversos, a cobertura em pacientes com melanoma positivo para a mutação BRAF V600E, não-resssecável, avançado ou metastático.

Bibliografia:

Hauschild A, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*; v. 380; p.358–65; 2012.

8. RECOMENDAÇÃO DA ÁREA TÉCNICA

As evidências científicas apresentadas corroboram a alteração de DUT do procedimento, com inclusão do Dabrafenibe no rol de medicamentos elencados no procedimento TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER.

Discussão realizada na 15ª Reunião do GT do Grupo Técnico do COSAÚDE para apreciação de propostas via Formulário Eletrônico para as alterações no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde 2018, realizada no dia 16/03/2017, disponível em http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/2017_gt_cosaude/gt_cosaude_reuniao_15_ata.pdf

9. DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO PROPOSTA

Melanoma metastático ou irresssecável com mutação do gene BRAF V600E

10. DISPONIBILIDADE DE REDE ASSISTENCIAL

Não se aplica por se tratar de medicamento domiciliar.

ROL 2018**RESUMO EXECUTIVO****1. TIPO DE ALTERAÇÃO NO ROL**

Alteração de Diretriz de Utilização do procedimento “TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER”

2. NOME DA TECNOLOGIA

Trametinibe. Nome comercial: Mekinist®

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

O dimetilsulfóxido de trametinibe é um inibidor reversível, altamente seletivo, alostérico da ativação da quinase regulada de sinal extracelular mitógeno-ativado 1 (MEK1) e inibidor da atividade da quinase MEK. Proteínas MEK são componentes críticos da via de sinalização da quinase relacionada ao sinal extracelular (ERK). No melanoma e em outros cânceres, esta via é frequentemente ativada por formas mutadas de BRAF a qual ativa MEK e estimula o crescimento de células tumorais. O dimetilsulfóxido de trametinibe inibe a ativação de MEK pelo BRAF e inibe a atividade da quinase MEK. O dimetilsulfóxido de trametinibe inibe o crescimento das linhagens de célula do melanoma com mutação BRAF V600 e demonstra efeitos antineoplásicos em modelos animais com melanoma BRAF V600 mutado.

O dabrafenibe é um inibidor potente, seletivo, ATP-competitivo, das quinases mutantes do BRAF V600 e das quinases dos genes BRAF e CRAF do tipo selvagem. As mutações oncogênicas do BRAF resultam em ativação constitutiva da via RAS/RAF/MEK/ERK e na estimulação do crescimento de células tumorais. O dabrafenibe e o dimetilsulfóxido de trametinibe inibem duas quinases nesta via, BRAF e MEK, e a combinação proporciona inibição concomitante da via. A combinação de dabrafenibe com dimetilsulfóxido de trametinibe é sinérgica nas linhagens de células do melanoma com mutação BRAF V600 positivo in vitro e retarda o surgimento de resistência in vivo em xenoinxertos de melanoma com mutação BRAF V600 positivo.

4. TECNOLOGIA ALTERNATIVA NO ROL

Vemurafenibe (oral) e dacarbazina (injetável)

5. DESCRIÇÃO DA DOENÇA

Pacientes adultos com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF^{V600}. Segundo a estimativa do Globocan 2012, a taxa de incidência de melanoma é de 2,93 casos por 100 mil habitantes e a prevalência em 1 ano esperada é de 2,9 casos por 100 mil habitantes. Dentre os casos diagnosticados de melanoma, são esperados 9,3% dos casos metastáticos ao diagnóstico e, dentre os casos não diagnosticados como metastáticos, a recorrência esperada seria de 7%. Deste total de pacientes, espera-se que 50% apresentem mutação BRAF. A prevalência estimada de melanoma no Brasil em um ano é de 2,9 casos a cada 100.000 habitantes, também de acordo com dados do Globocan 2012.

Considerando-se que 90,7% seriam casos não metastáticos, espera-se uma taxa de recorrência de 7%, totalizando 96 pacientes recorrentes. Se somados os casos diagnosticados com doença metastática àqueles que evoluem para doença metastática, estima-se que em 2017 existiriam 239 pacientes elegíveis a serem testados para a mutação BRAF. Considerando-se que 50% dos pacientes testados apresentariam a mutação BRAFV600, seriam esperados 119 pacientes elegíveis ao tratamento com dabrafenibe ou vemurafenibe no sistema de Saúde Suplementar Brasileiro em 2017. Informações enviadas pelo demandante.

Segundo o INCA, embora o câncer de pele seja o mais frequente no Brasil e corresponda a 30% de todos os tumores malignos registrados no País, o melanoma representa apenas 3% das neoplasias malignas do órgão. Estimativa de novos casos: 5.670, sendo 3.000 homens e 2.670 mulheres (2016 - INCA). http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma Mutações do gene BRAF, localizado no cromossomo 7q, são as mais frequentes mutações (60=80%) encontradas em melanomas humanos (DAVIES, 2002; HOMSI, 2005). 80% dessas mutações são encontradas no éxon 15, em um único resíduo de aminoácido, usualmente

uma substituição de valina por ácido glutâmico (V599E, agora referido como V600E).

6. POPULAÇÃO ALVO

Pacientes adultos com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAFV600.

7. DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

1. Síntese: Os estudos enviados pelo demandante representam os estudos pivotais e de continuidade para dabrafenibe + trametinibe versus vemurafenibe (Combi-v; Robert et al., 2015, 2016) e para dabrafenibe + trametinibe versus dabrafenibe (Combi-d; Long et al., 2014, 2015). A sobrevida livre de progressão para o D+T versus V foi de 11,4 versus 7,3 meses HR 0,56 ($p<0,001$), após 11 meses, enquanto que para o D+T versus D foi de 11,0 versus 8,8 meses HR 0,67 ($p=0,0004$), após 20 meses. Em termos de sobrevida global, foi de 25,1 versus 18,7 meses para D+T versus D HR 0,71 $p=0,011$ e de 25,6 versus 18,3 meses para D+T versus V HR 0,69 $p=0,005$ (Long et al., 2015; Robert et al., 2015, 2016). Em termos de eventos adversos, em geral, foram piores ($>20\%$) para o D+T em comparação aos diferentes comparadores nos estudos COMBI-d e COMBI-v para pirexia e calafrios. Reportadas 2 hemorragias cerebrais e 1 troncocerebral, para o grupo D+T no estudo COMBI-v.

Aprovação e recomendação do uso combinado da terapia oral combinada dabrafenibe + trametinibe para o tratamento em 1ª linha de pacientes com melanoma irresssecável ou metastático e com mutação de BRAF V600 por parte de diversas agências internacionais e sistemas de saúde internacionais (Canadá, Austrália e UK).

2. Bibliografia:

COMBI-d 2014 Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. 2014 Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med* 371;20: 1877-88

COMBI-d 2015 Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. 2015 Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 386: 444-51

COMBI-v 2015 Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. 2015 Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med* 372:30-9.

COMBI-v 2016 Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. 2016 Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 6): vi552-vi587.

1. RECOMENDAÇÃO DA ÁREA TÉCNICA

Considerando-se os benefícios em termos de aumento da sobrevida livre de progressão da doença e sobrevida global, apesar dos eventos adversos reportados, e a aprovação e recomendação do uso combinado da terapia oral combinada dabrafenibe + trametinibe para o tratamento em 1ª linha de pacientes com melanoma irresssecável ou metastático e com mutação de BRAF V600 por parte de diversas agências internacionais e sistemas de saúde internacionais (Canadá, Austrália e UK), recomenda-se a incorporação do medicamento oral em tela, em associação ao dabrafenibe, para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou não-ressecável com mutação de BRAF V600.

2. DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO PROPOSTA

Trametinibe: em combinação com dabrafenibe é indicado para o tratamento de pacientes com melanoma não ressecável ou metastático com mutação BRAF V600.

3. DISPONIBILIDADE DE REDE ASSISTENCIAL

Não se aplica por se tratar de medicamento de uso domiciliar.