

**Relatório Preliminar da COSAÚDE – Tepotinibe para o Tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) com alterações do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET (UAT 133)**

No dia 21 de agosto de 2024, na 32ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Tepotinibe para o tratamento em primeira linha do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado com mutação do tipo Skipping METex14*.

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

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente MERCK S/A seguida da apresentação de contrapontos por representante da União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

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

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

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

- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (ABRAMGE/SINAMGE)- A melhor evidência sobre eficácia e segurança da tecnologia é proveniente de ensaio clínico fase II, sem comparador e com alto risco de viés, além do conjunto de evidências de muito baixa certeza (GRADE) sobre SG, SLP e desfechos de segurança. Portanto baseado nesses dados técnicos e de ATS somos desfavoráveis a incorporação nesse momento.
- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) não concorda com a incorporação do TEPOTINIBE no tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET (METex14) em pacientes sem tratamento prévio (1L) pois: Existe opção injetável efetiva (atual padrão ouro) para a qual o tepotinibe não se prova superior; existe somente um estudo (VISION) de fase II e sem comparador (braço único). Não existe comparação direta com comparador relevante e há limitações na evidência indireta apresentada, sendo que a certeza da evidência (GRADE) é muito baixa. Há preocupação com eventos adversos. Entendemos que estudo econômico de custo-minimização não é adequado. O CADTH não aprovou e as agências que aprovaram (NICE e SMC) obtiveram desconto junto ao fabricante e realizam monitoramento pós incorporação (o que não existe na saúde suplementar brasileira). Apesar de

recomendado pelas Sociedades de Especialidades, temos que considerar que opinião de especialistas tem nível de evidência baixo.

- A Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) e a Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (UNIMED DO BRASIL) seguem a posição da União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS), desfavorável à incorporação
- Conselho Nacional de Saúde (CNS) e Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (FEBRARARAS) manifestam parecer favorável para a incorporação
- Associação Médica Brasileira (AMB), Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) e Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) endossam a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC) e são favoráveis à incorporação da tecnologia
- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FenaSaúde) não recomenda a incorporação do tepotinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas avançado. A evidência clínica principal, estudo VISION, apresenta limitações importantes por se tratar de um ensaio clínico fase II, sem grupo comparador e com alto risco de viés, avaliando o tepotinibe para o tratamento de adultos com CPCNP avançado sem tratamento prévio. Também foram apresentadas comparações indiretas (MAIC), provenientes somente de resumos de congresso. Os dados de eficácia do tepotinibe de muito baixa qualidade metodológica, havendo incertezas quanto ao benefício do tepotinibe para os desfechos apresentados. Ademais, destaca-se que o modelo de custo-minimização possui limitações importantes, pois desconsidera diferenças na efetividade da intervenção e do controle, além de apresentar conclusões com a eficácia da terapia, que não são sustentadas pelo modelo e as evidências clínicas apresentadas. É necessário observar ainda os impactos relacionados ao teste que direciona o uso do medicamento.
- O Conselho Federal de Farmácia (CFF) recomenda a não incorporação do tepotinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado com mutação do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET (METex14), no RoL da ANS. A recomendação tem como base a alta incerteza das evidências científicas apresentadas acerca da eficácia e segurança da tecnologia, para desfechos clínicos relevantes como aumento da sobrevida, aumento da sobrevida livre da doença e qualidade de vida, frente às terapias já incorporadas.
- Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) é desfavorável a incorporação do Tepotinibe
- Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG)- Pelas falas dos especialistas, notadamente da SBOC, a AFAG é favorável à incorporação da medicação em avaliação.

## **ANEXOS:**

### **Apresentações**

### **Lista de presença**



# TEPOTINIBE

para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutação em salto no éxon 14 do gene MET (METex14) em pacientes sem tratamento prévio

Material destinado a profissionais de saúde sem finalidade promocional. Distribuição restrita. É proibida a reprodução total ou parcial sem o consentimento expresso da Merck S.A. Estrada dos Bandeirantes, 1099, Jacarepaguá – Rio de Janeiro - RJ, CEP 22.710.571, Brasil. BR-TEP-00128. Agosto/2024.

# Apresentação

MERCK



## Natália Carvalho

---

Gerente Sênior de Estratégia de Acesso ao Mercado,  
Economia da Saúde e Preços da Merck S/A



## Dr. Adriano Gonçalves e Silva

---

Médico Oncologista e Diretor Clínico  
Instituto do Câncer e Transplante de Curitiba  
CRM 19.616-PR  
RQE 689

# Principais mensagens



O câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com mutação em salto no éxon 14 do gene MET (METex14) é uma **condição rara**, com **prognóstico ruim**, afetando principalmente **pacientes mais velhos** e com grande chance de **metástases cerebrais**.



Na **ausência da terapia-alvo**, o tratamento convencional para mutação METex14 hoje é a quimioterapia associada a imunoterapia, que é um tratamento **não específico** para a mutação e com **resultados insatisfatórios**.



O tepotinibe é terapia-alvo altamente potente e seletiva para pacientes com CPNPC avançado com mutação METex14, demonstrando **resultados de eficácia numericamente superiores** ao tratamento convencional hoje disponível na saúde suplementar.



Comparado ao tratamento convencional, tepotinibe representa uma **economia de recursos da ordem de R\$ 285.539,46** por pessoa e, no cenário de uma incorporação na saúde suplementar, representa uma economia de **R\$ 109.269.476,78** no acumulado de 5 anos.



# Conflito de interesse

De acordo com a RDC 96/2008 da ANVISA, declaro:

**Pesquisador:** MSD, Exelixis e Eli Lilly.

**Advisory:** Janssen, Astellas, MSD, Merck e Novartis.

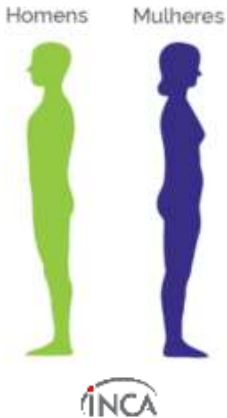
CRM: 19.616-PR

# O câncer de pulmão possui alta incidência e alta letalidade



Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma

Localização primária	Casos*	%
Próstata	71.730	30%
Cólon e Reto	21.970	9,2%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.020	7,5%
Estômago	13.340	5,6%
Cavidade Oral	10.900	4,6%



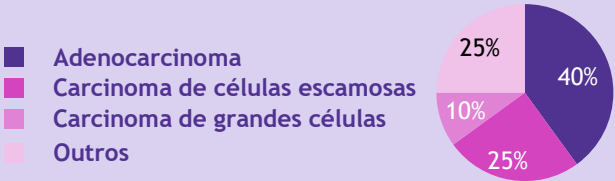
Localização primária	Casos*	%
Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e Reto	23.660	9,7%
Colo do útero	17.010	7%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	14.540	6%
Glândula Tireoide	14.160	5,8%

\*Números arredondados para múltiplos de 10

80%  
dos casos são diagnosticados em **estágio avançado**<sup>1</sup>

Na doença avançada, a taxa de sobrevida em 5 anos é de apenas **8,9%**<sup>2</sup>

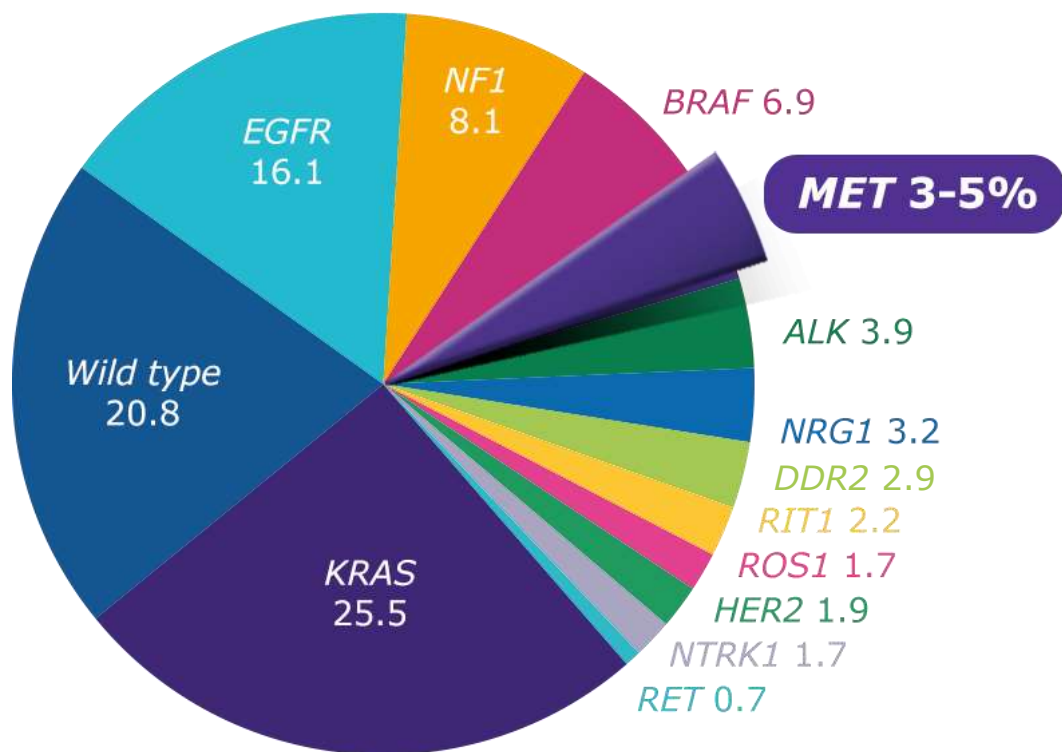
Cerca de **85%** são cânceres de pulmão de não-pequenas células e destes, **40%** são adenocarcinomas.<sup>3</sup>



1. Araujo LH et al. J. bras. pneumol. 44 (01). 2018. 2. Cancer stat facts: Lung and bronchus cancer. National Institutes of Health/National Cancer Institute Website. [www.seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html](http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html). Acessado em Julho/2024. 3. Types of Lung Cancer. Lungevity Foundation. Bethesda, MD, USA. Atualizado em Junho/2019. <https://lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/types-of-lung-cancer>. Acessado em Agosto/2020.

# O CPNPC com mutação METex14 é um subtipo raro, com prognóstico ruim e alta frequência de metástases cerebrais

Mutações direcionadoras em adenocarcinomas (%)<sup>1,2</sup>



A mutação em salto METex14 **afeta principalmente pacientes mais velhos, com maior probabilidade de comorbidades<sup>3-8</sup>**;



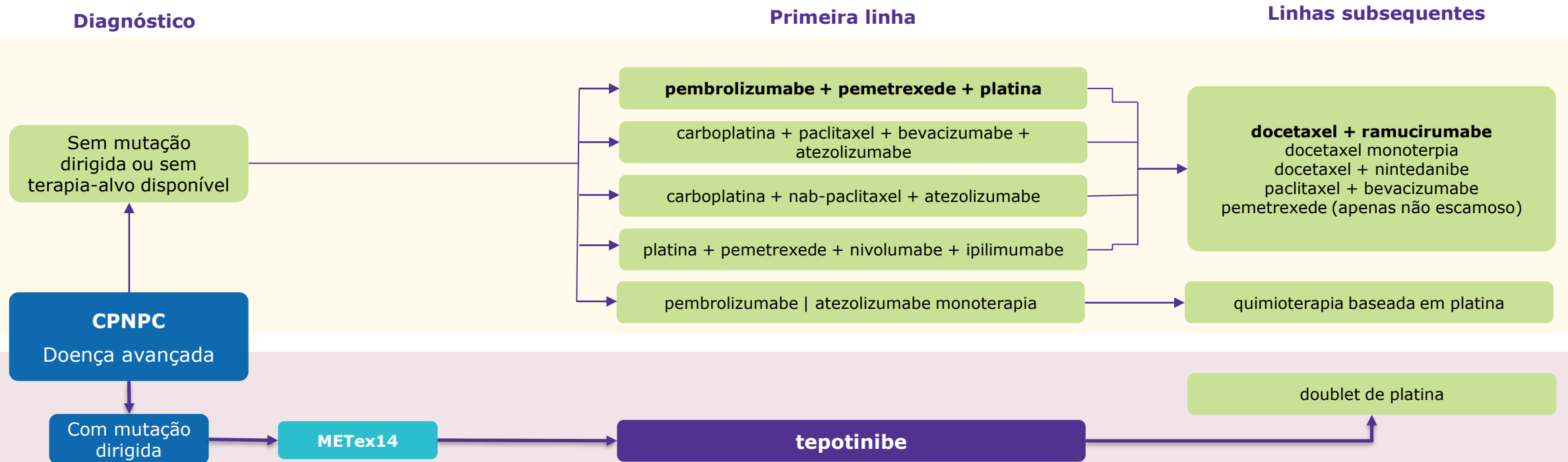
Pacientes com a mutação METex14 tem **prognóstico pior** em comparação com outros tipos de câncer de pulmão<sup>7</sup>;



Cerca de 17% desses pacientes **apresentam metástase cerebral ao diagnóstico** e 36% irão apresentar metástase desse tipo posteriormente<sup>9</sup>.



# Na ausência de terapia-alvo para tratamento de primeira linha para a mutação METex14, o tratamento mais usado na saúde suplementar é QT + IO



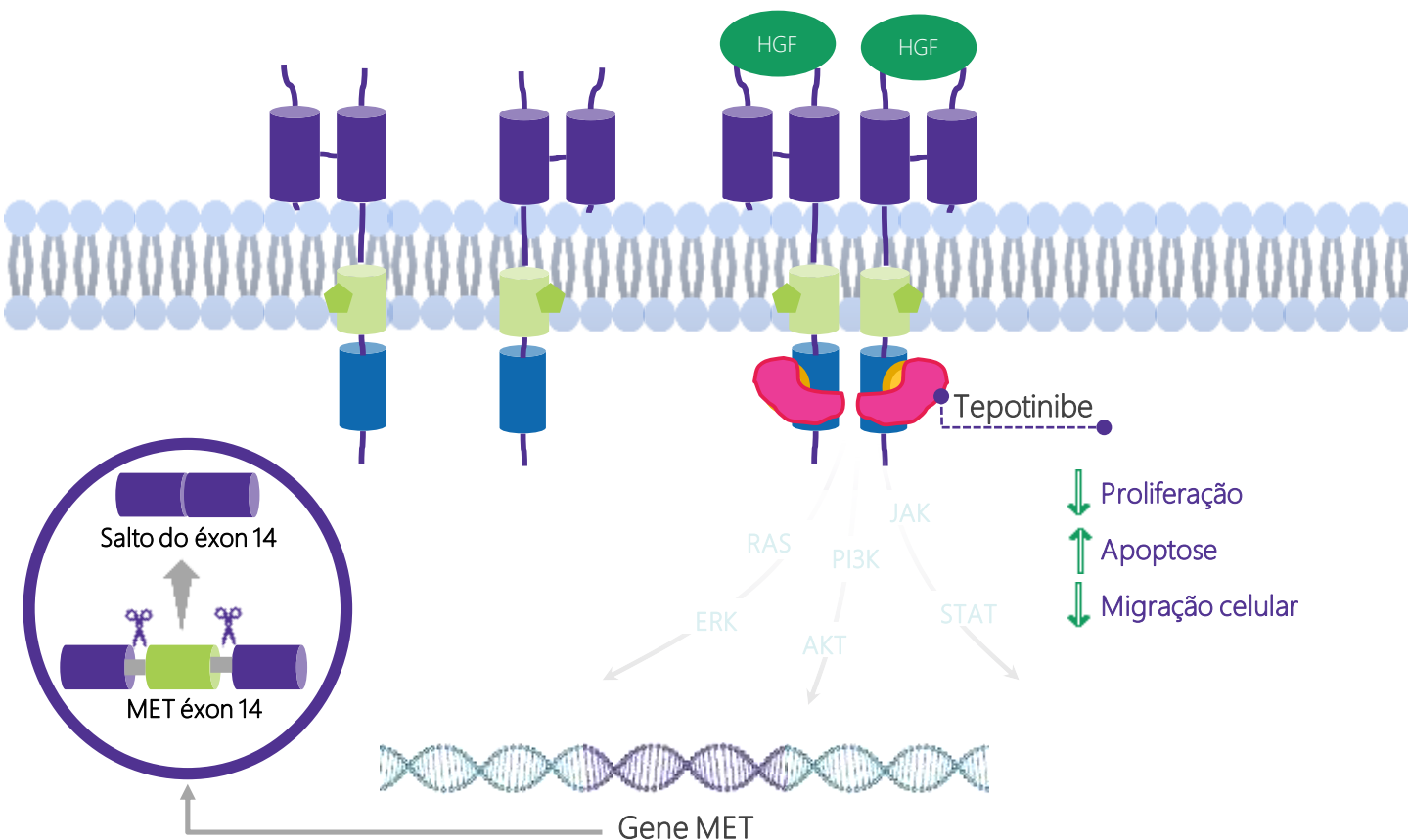
- Cenário atual
- Cenário proposto
- Necessidade não atendida
- Intervenção proposta

## Disclaimer

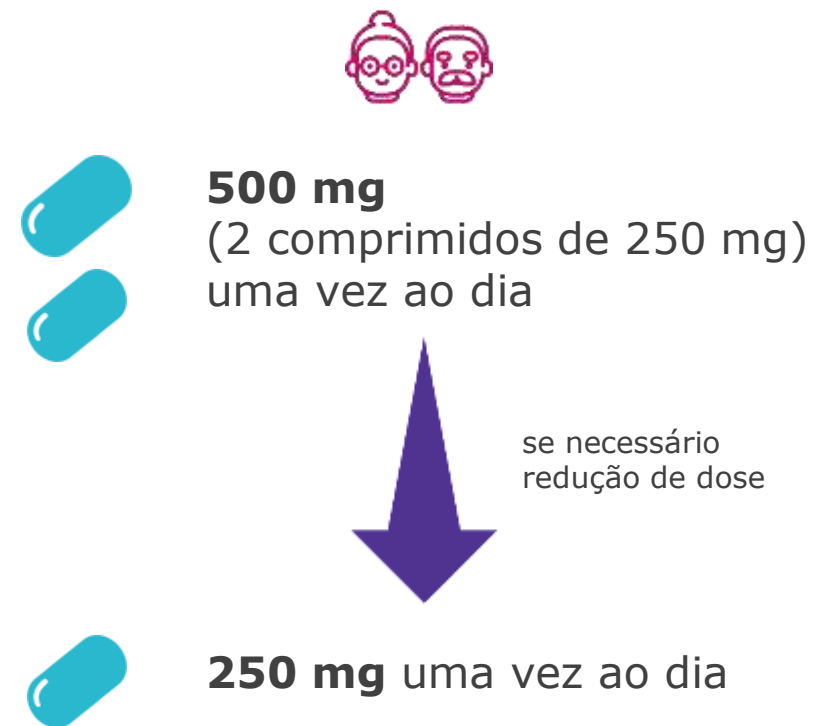
\* Ressalta-se que, em termos de eficácia da imunoterapia, terapia não seletiva para MET, os dados retrospectivos demonstraram taxa de resposta de 16 a 17%, independentemente da expressão do biomarcador PD-L1, sendo este um preditor fraco de sucesso para pacientes com CPNPC com mutação METex14 <sup>2</sup>

# O tepotinibe é um inibidor de tirosina quinase e sua posologia oral e uso domiciliar é uma comodidade para os pacientes

## Mecanismo de ação<sup>1</sup>



## Posologia<sup>2</sup>



# Estudo VISION: estudo de fase II avaliou eficácia e segurança de tepotinibe em pacientes com CPNPC avançado com mutação METex14

MERCK

## Principais critérios de inclusão

- CPNPC avançado
- Confirmação central da mutação do tipo de salto no éxon 14, METex14 por biópsia tecidual e/ou líquida
- Primeira, segunda ou terceira linha

**Coorte A  
METex14 skipping  
(primária)  
N=152**

**Coorte C  
METex14 skipping  
(confirmatória)  
N=161**

**Tepotinibe  
500mg<sup>‡</sup>  
1x ao dia**

Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável

## Desfechos

### Primário:

TRO por revisão do comitê independente

### Secundário:

- Duração de Resposta
- Sobrevida Livre de Progressão
- Sobrevida Global
- Segurança



**Coortes A + C: 313 pacientes**

**Primeira linha: 164 pacientes**

<sup>‡</sup> Contendo 450 mg de fração ativa. O tratamento foi administrado até a progressão da doença, toxicidade intolerável ou retirada do consentimento.



**74 anos  
idade média**



**18% dos pacientes  
com metástase cerebral**

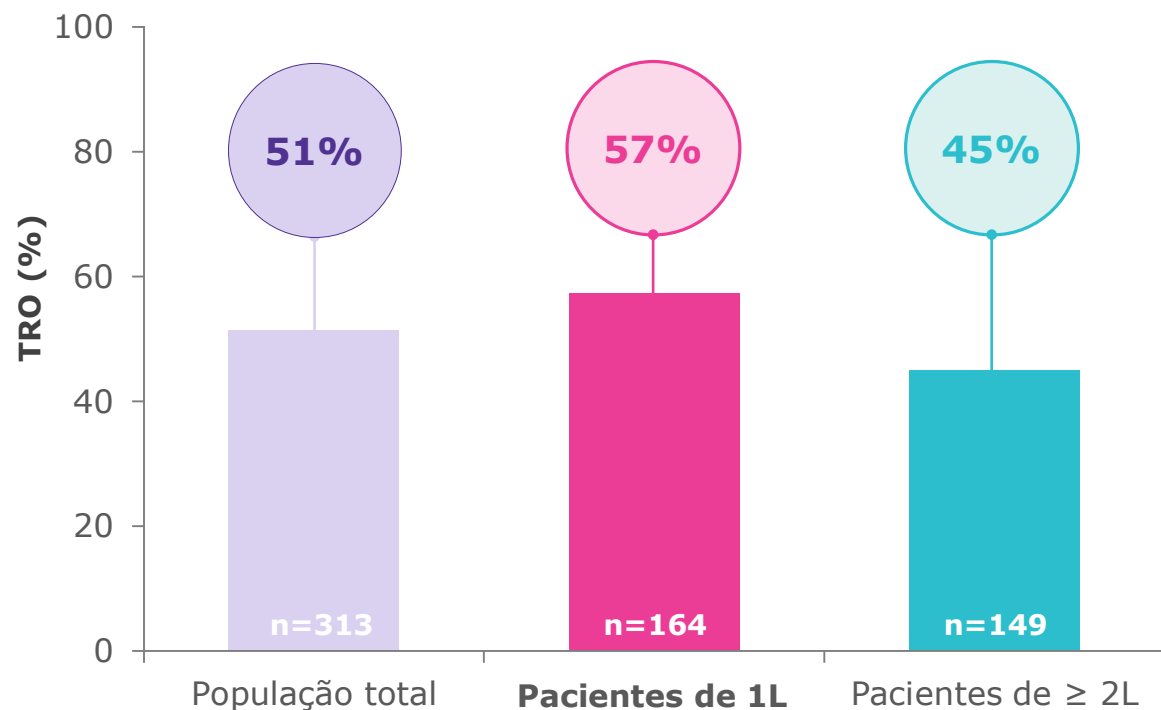
**CPNPC:** Câncer de pulmão de não-pequenas células. **TRO:** Taxa de resposta objetiva.

1. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. N Engl J Med 2020; 383(10): 931-43. 2. Mazieres J. et al. JAMA Oncol. 2023;9(9):1260-1266. 3. Bula Tepmetko®, 15/07/2024.

# Estudo VISION mostra maior eficácia em pacientes em primeira linha de tratamento

MERCK

## Taxa de resposta objetiva<sup>1</sup>



**21** meses  
de sobrevida  
global em 1L

**12,6** meses  
de sobrevida livre  
de progressão em  
1L

CPNPC: Câncer de pulmão de não-pequenas células. TRO: Taxa de resposta objetiva. 1L: primeira linha. 2L: segunda linha.

1. Mazieres J. et al. JAMA Oncol. 2023;9(9):1260-1266. 2. Bula Tepmetko®, 15/07/2024.

# Tepotinibe demonstra perfil de segurança favorável e bem tolerado, mantendo qualidade de vida e melhorando a tosse



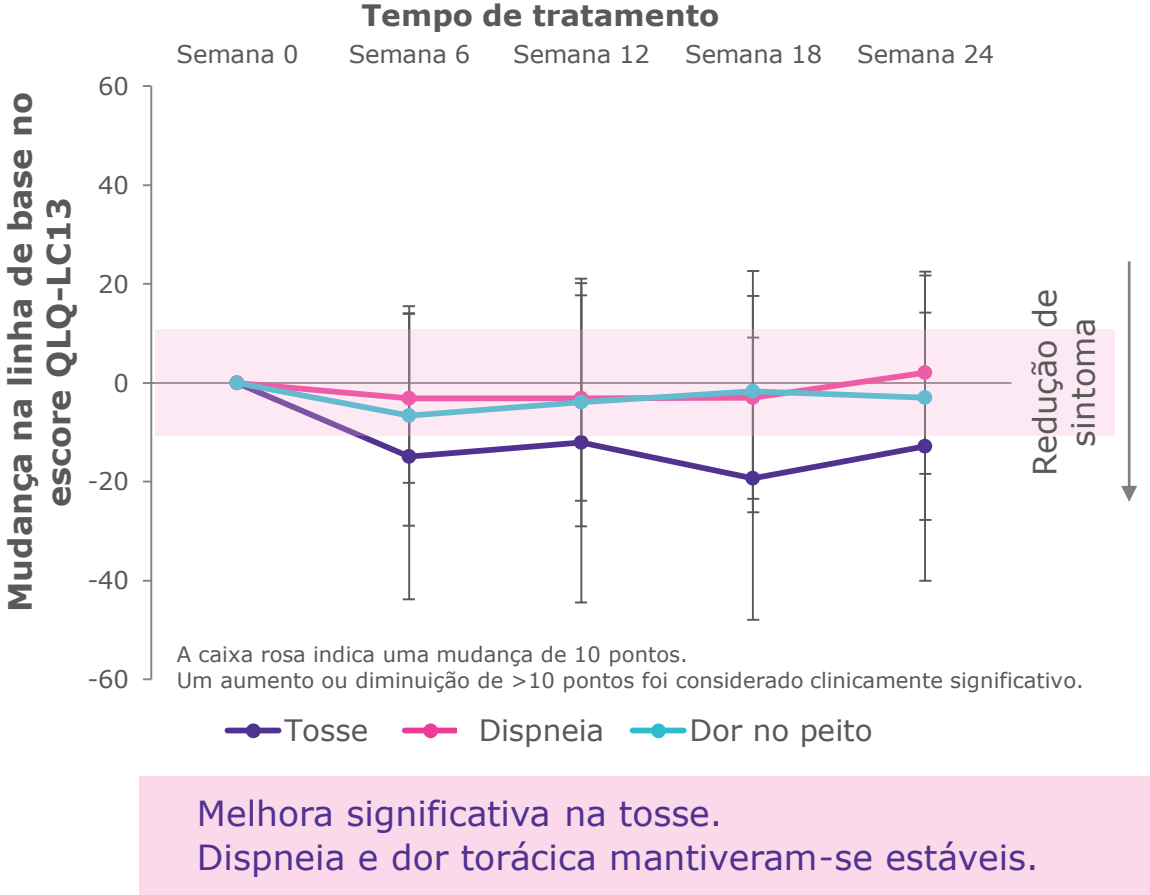
## Perfil de segurança<sup>1</sup>

Parâmetros	Tepotinibe (n=313)
EARTs (%)	
Qualquer grau	91,7
Grau ≥ 3	34,8
EARTs Grau ≥ 3 (%)	
Edema periférico	11,2
EARTs que levaram à redução de dose	33,5
EARTs que levaram à interrupção do tratamento	43,1
EARTs que levaram à descontinuação do tratamento	14,7



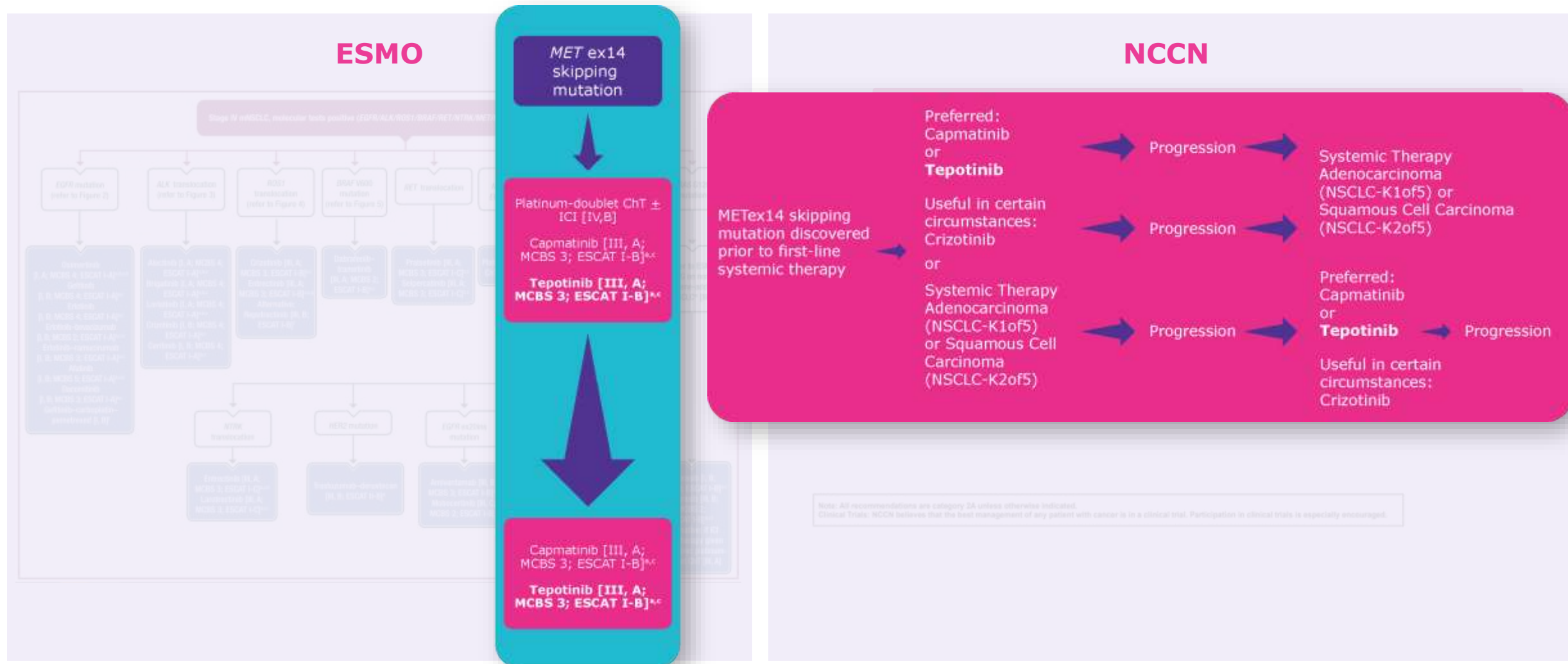
- Edema periférico foi o EART mais comum a levar a uma redução/ interrupção de dose ou descontinuação permanente.
- Esse é um EA comum a outros agentes anti-MET.

## Qualidade de vida



**EART:** Evento adverso relacionado ao tratamento. **EA:** Evento adverso. QLQ-C30, questionário básico de qualidade de vida de 30 itens; QLQ-LC13, Questionário de Qualidade de Vida com 13 itens. **1.** Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, et al. JAMA Oncology. Published online June 4, 2023. doi:10.1001/jamaoncol.2023.1962. **2.** Paik PK et al. N Engl J Med. 2020;383:931–943 and supplementary materials.

# Tepotinibe possui melhor evidência científica para o tratamento do paciente com mutação METex14 em relação à QT + IO







# ANÁLISES ECONÔMICAS



# Modelo econômico adotado

## Análise de custo-minimização



### Vioix *et al.* 2022 (n=NR)<sup>1</sup> (VISION vs KEYNOTE-189)

	SLP (meses)	SG (meses)
QT + IO (pembrolizumabe + pemetrexede + platina)	10,3	22,3
<b>Tepotinibe</b>	<b>14,6</b> (IC 95% 10,1-N.E.)	<b>23,6</b> (IC 95% 10,1-N.E.)

QT + IO: quimioterapia + imunoterapia

### Christopoulos *et al.* 2023 (n=137)<sup>2</sup> (VISION vs TOGETHER)

	SLP (meses)	SG (meses)
QT + IO	6,9 (IC 95% 5,7-29,4)	22,1 (IC 95% 12,6-N.E.)
<b>Tepotinibe</b>	<b>15,9</b> (IC 95% 11,3-N.E.)	<b>29,7</b> (IC 95% 19,1-N.E.)

QT + IO: quimioterapia + imunoterapia

Estudos indiretos indicam **superioridade de eficácia para tepotinibe** mas, para adotar uma postura conservadora, pressupomos **equivalência de eficácia entre ambos esquemas terapêuticos**.

**SLP:** Sobrevida livre de progressão. **SG:** Sobrevida global. **IC:** Intervalo de confiança. **NR:** Não reportado. **N.E.:** Não estimado.

**1.** Vioix H, Hatswell A, McLean T, *et al.* Value in Health 2022; 25(12): S36. **2.** Christopoulos P, Ekman S, Guisier F, *et al.* Ann Oncol 2023; 34: S792-S3.

# Análise de custo-minimização

## Caso base



### População

Adultos com CPNPC avançado, com mutação METex14, sem tratamento prévio



### Intervenção

Tepotinibe



### Comparadores

Pembrolizumabe + pemetrexede + platina



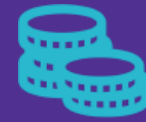
### Duração média de tratamento

Tempo em tratamento a partir dos estudos clínicos



### Horizonte temporal

2 anos



### Custos

Custos de medicamentos e administração

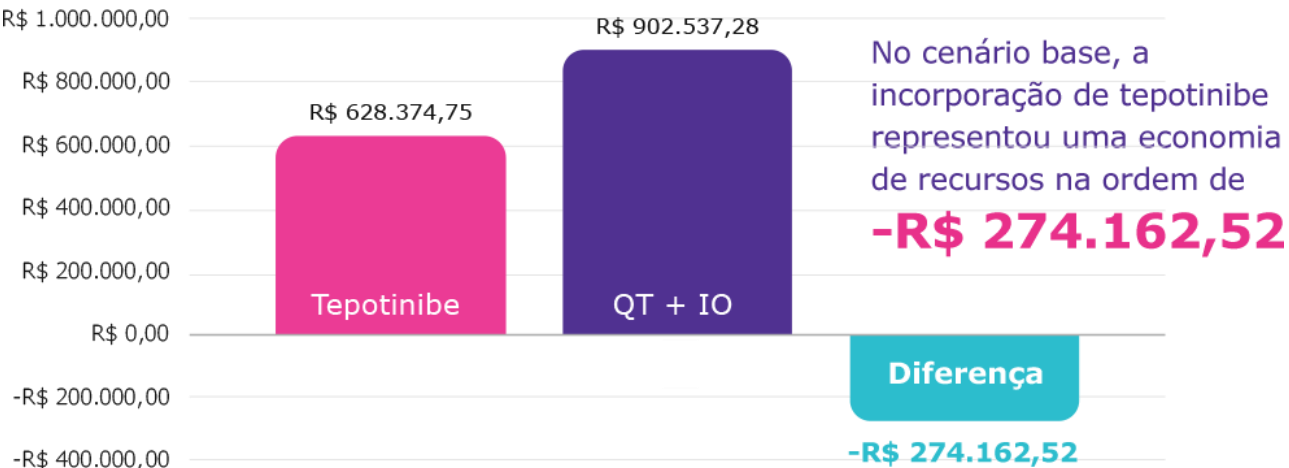


### Tratamentos subsequentes

57% dos pacientes recebem segunda linha.<sup>1</sup>

- Após QT + IO: docetaxel + ramucirumabe<sup>2</sup>
- Após tepotinibe: pemetrexede + platina<sup>3</sup>

# Tepotinibe reduz custos na análise de custo-minimização independente do cenário analisado



Custos tratamento medicamentoso	
Tecnologia	Valor por paciente
Primeira linha QT + IO Pembrolizumabe + pemetrexede + platina	R\$ 773.970
Primeira linha tepotinibe	R\$ 586.909
Segunda linha pós QT + IO Ramucirumabe + docetaxel	R\$ 126.007
Segunda linha pós tepotinibe Pemetrexede + platina	R\$ 41.465

QT + IO: quimioterapia + imunoterapia

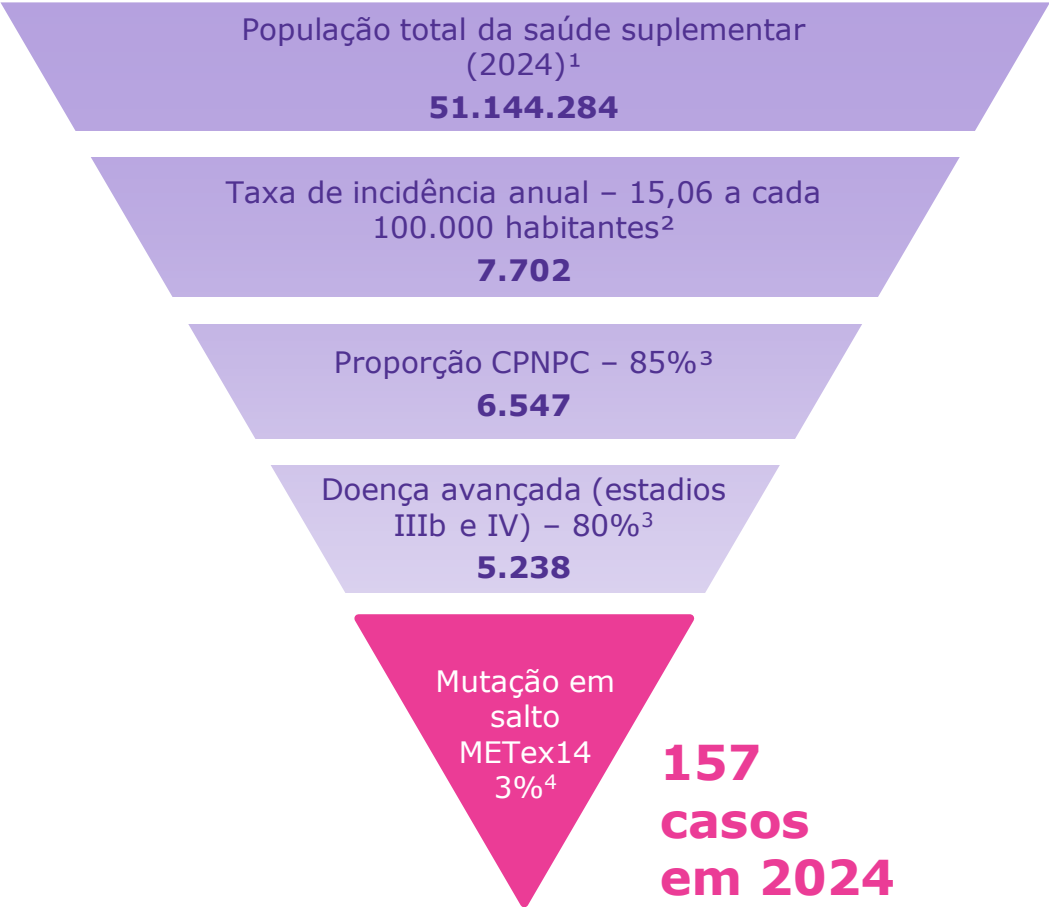
## Análises de sensibilidade

Parâmetro Avaliado	Valor no caso base	Valor testado	Diferença na custo-minimização
Taxa de desconto para custos	0%	5%	-R\$ 405.481
Horizonte de tempo	2 anos	1 ano	-R\$ 191.592
Alteração no método para considerar a duração média de cada tratamento	Opção 1	Opção 2	-R\$ 81.220
Custos de segunda linha terapêutica	Incluídos	Não incluídos	-R\$ 189.620

# Análise de impacto orçamentário



## Funil de pacientes elegíveis



## Taxa de adoção das terapias

Crescimento de tepotinibe de 10% ao ano

Cenário atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tepotinibe	0%	0%	0%	0%	0%
QT + IO	100%	100%	100%	100%	100%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Cenário proposto (incorporação tepotinibe)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tepotinibe	30%	40%	50%	60%	70%
QT + IO	70%	60%	50%	40%	30%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Cenário proposto (incorporação de tepotinibe) Adoção acelerada	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tepotinibe	50%	60%	70%	80%	90%
QT + IO	50%	40%	30%	20%	10%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

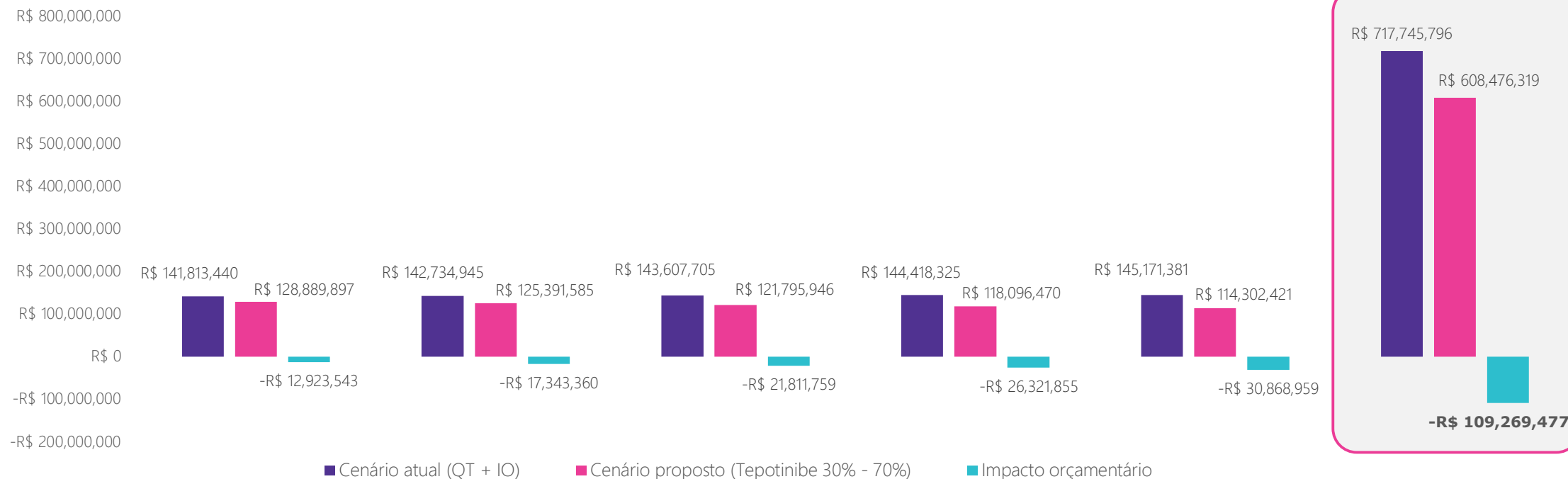
QT + IO: quimioterapia + imunoterapia

CPNPC: Câncer de pulmão de não-pequenas células. 1. SIB - Sistema de Informação de Beneficiários ref: Dez/2022. 2. Projeção para o triênio 2023-2025. Ministério da Saúde, INCA, Estimativas de Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil, 2023 e 2025. 3. Araujo LH et al. J. bras. pneumol. 44 (01). 2018. 4. Socinski MA et al. JCO Precis Oncol.2021 Apr 13;5:PO.20.00516.

# Economia apresentada desde o primeiro ano, ultrapassando R\$ 100 milhões no acumulado de 5 anos

## Impacto orçamentário

MERCK



**R\$ 109.269.476**  
de **economia** no acumulado de 5 anos para a  
**taxa de adoção de 30-70%**

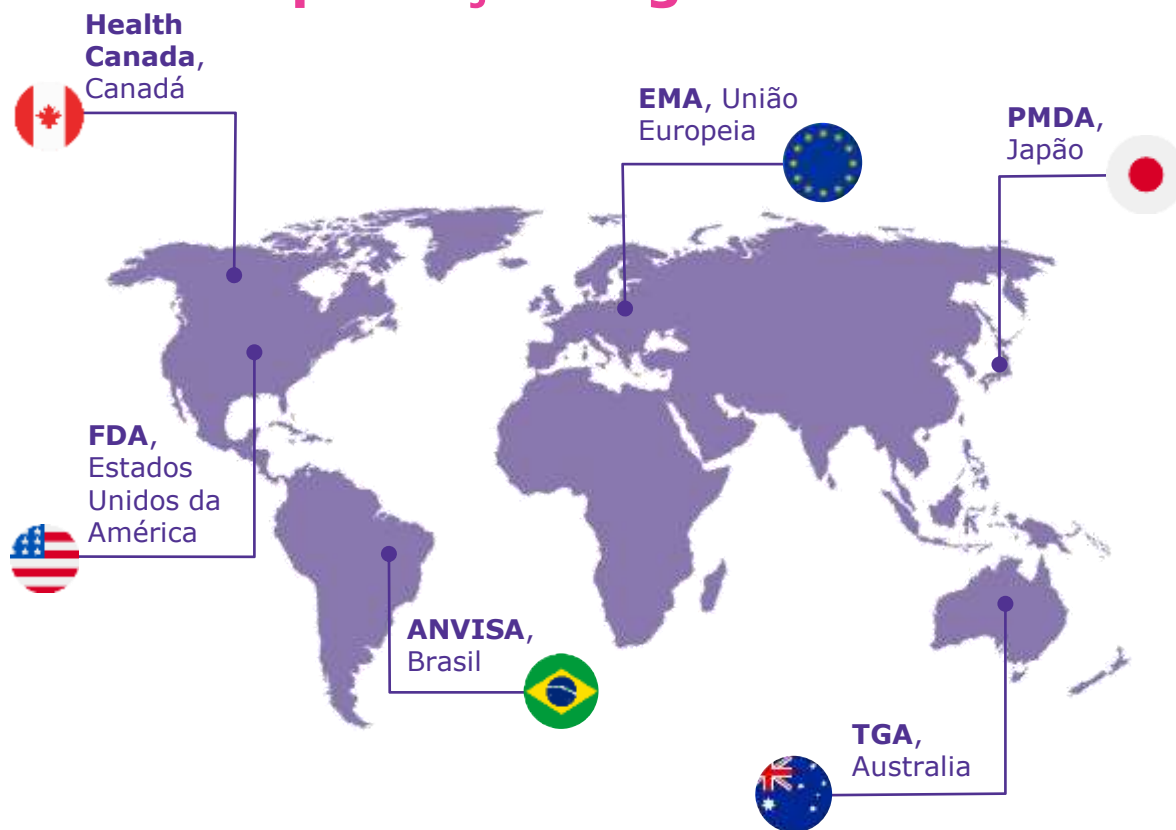
**R\$ 152.875.210**  
de **economia** no acumulado de 5 anos para a  
**taxa de adoção de 50-90%**



# A eficácia e segurança de tepotinibe já garantiram sua aprovação regulatória em mais de 30 países e reembolso em algumas das maiores agências de ATS do mundo

MERCK

## Aprovação regulatória<sup>1-6</sup>



## Reembolso<sup>7-9</sup>

**NICE** National Institute for Health and Care Excellence



ATS: Avaliação de tecnologias em Saúde. ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. EMA: European Medicines Agency. PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. FDA: Food and Drug Administration. TGA: Therapeutic Goods Administration.

1. Brasil. Anvisa. Detalhe do Produto: TEPMETKO. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1518116?nomeProduto=tepmetko>. Acesso em agosto/2024. 2. Estados Unidos da América. FDA Approved drugs. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-tepotinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>. Acesso em agosto/2024. 3. Japão. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. <https://www.pmda.go.jp/files/000236338.pdf>. Acesso em agosto/2024. 4. Canadá. Health Canada. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-basis-decision-detailTwo.php?linkID=SBD00554>. Acesso em agosto/2024. 5. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Tepmetko>. Acesso em agosto/2024. 6. Austrália. Therapeutic Goods Administration. <https://www.tga.gov.au/resources/auspmd/Tepmetko>. Acesso em agosto/2024. 7. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta789/chapter/1-Recommendations>. Acesso em agosto/2024. 8. PBAC. Tepotinib: PBAC Australia Public Summary Document – November 2021 Meeting. 2021. 9. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/media/7359/tepotinib-tepmetko-resub-final-dec-2022-updated-211222docfor-webside.pdf>. Acesso em agosto/2024.

# Proposta de Diretriz de Utilização de tepotinibe

Tratamento de **primeira linha** de **pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com mutação em salto no éxon 14 do gene MET (METex14).**

# Principais mensagens



O câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com mutação em salto no éxon 14 do gene MET (METex14) é uma **condição rara**, com **prognóstico ruim**, afetando principalmente **pacientes mais velhos** e com grande chance de **metástases cerebrais**.



Na **ausência da terapia-alvo**, o tratamento convencional para mutação METex14 hoje é a quimioterapia associada a imunoterapia, que é um tratamento **não específico** para a mutação e com **resultados insatisfatórios**.



O tepotinibe é terapia-alvo altamente potente e seletiva para pacientes com CPNPC avançado com mutação METex14, demonstrando **resultados de eficácia numericamente superiores** ao tratamento convencional hoje disponível na saúde suplementar.



Comparado ao tratamento convencional, tepotinibe representa uma **economia de recursos da ordem de R\$ 285.539,46** por pessoa e, no cenário de uma incorporação na saúde suplementar, representa uma economia de **R\$ 109.269.476,78** no acumulado de 5 anos.

# OBRIGADA!

A large graphic on the left side of the slide features a heart shape and an ECG line, both composed of multiple overlapping lines in shades of blue and green. The heart is on the left, and the ECG line extends from its base towards the right, ending in a long, sweeping curve.

**WE HELP CREATE,  
IMPROVE AND  
PROLONG LIVES**  
— as one for patients

# APRESENTAÇÃO COSAÚDE ANS

## NOVA TECNOLOGIA TEPOTINIBE

Elaborada por Eduardo  
Blay  
Diretor-Sócio

Para: UNIDAS

21/08/2024

Versão 1.1



# Pedido do Requerente

## DUT

TEPOTINIBE no tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET (METex14) em pacientes sem tratamento prévio

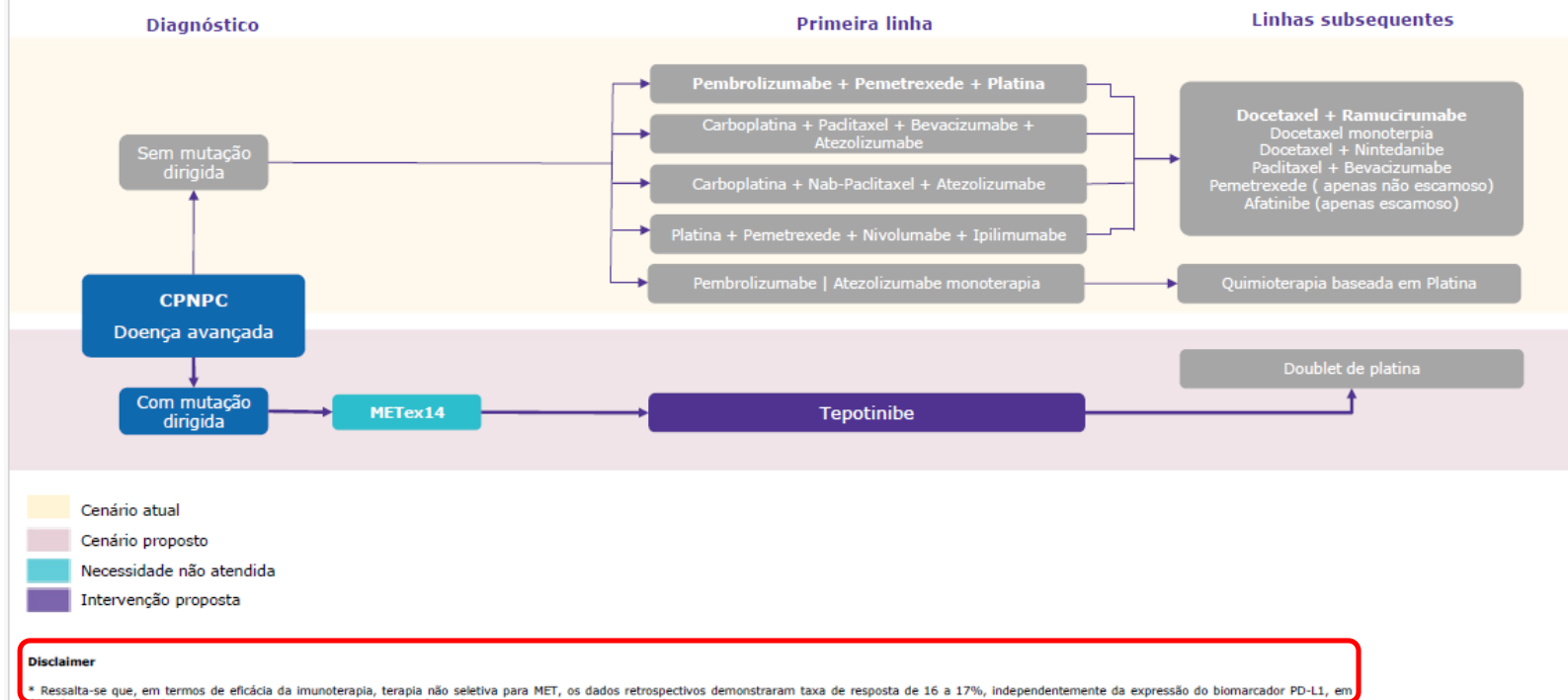




# Pedido do Requerente

## Linha de Cuidado

Fluxogramas da linha de cuidado/manejo clínico do câncer de pulmão de não pequenas células – doença avançada



# Pedido do Requerente

## Linha de Cuidado

### Disclaimer

\* Ressalta-se que, em termos de eficácia da imunoterapia, terapia não seletiva para MET, os dados retrospectivos demonstraram taxa de resposta de 16 a 17%, independentemente da expressão do biomarcador PD-L1, em CPNPC com mutações do tipo skipping METex14, **sendo um preditor fraco de sucesso para os pacientes mutados.**

# Evidências Científicas

- ☐ Ensaio clínico de fase II - Coorte
- ☐ Aberto
- ☐ Braço único
- ☐ Sem comparador
- ☐ N=152, sendo **43 sem tratamento anterior**
- ☐ Em andamento

## ESTUDO VISION

Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations

Paul K, et al

N Engl J Med 2020;  
383:931-943

# Pirâmide de Evidências



# Evidências Científicas

- ❑ Pacientes com mutações do tipo skipping do éxon 14 do MET foram incluídos na Coorte A (N=152)
- ❑ Aqueles com doença amplificada por MET (mas sem mutações de salto do éxon 14 do MET) na Coorte B
- ❑ A coorte C (N=161) corresponde a uma nova coorte de pacientes com mutações do tipo skipping do éxon 14 do MET para **análise confirmatória dos resultados** na Coorte A

## ESTUDO VISION

Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations

Paul K, et al

N Engl J Med 2020;  
383:931-943

# Evidências Científicas

De acordo com o proponente, em seu arquivo 20242000195\_PTC - Revisão Sistemática: "Os artigos incluídos relatam diferentes análises, desfechos e subgrupos em relação à **publicação principal do estudo VISION**"

## ESTUDO VISION

Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations

Paul K, et al

N Engl J Med 2020;  
383:931-943



## Evidências Científicas

- ❑ Somente 43 pacientes não tiveram tratamento anterior
- ❑ Entre 99 pacientes (inclui os com tratamento anterior), a taxa de resposta objetiva foi de 46%
- ❑ Todas as respostas foram parciais; **nenhum paciente teve uma resposta completa**

### ESTUDO VISION

Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations

Paul K, et al

N Engl J Med 2020;  
383:931-943

# Evidências Científicas

- ❑ A SLP - Sobrevida Livre de Progressão foi de 8,5 meses
- ❑ O VISION relata como “dados não maduros” os de SG - Sobrevida Global, cuja duração média seria de 17,1 meses
- ❑ Efeitos adversos ocorreram em 89 a 99 % dos pacientes

## ESTUDO VISION

Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations

Paul K, et al

N Engl J Med 2020;  
383:931-943

## Evidências Científicas

- ❑ Os efeitos adversos graves, de grau 3 ou 4, ocorreram em 28% dos pacientes
- ❑ O principal efeito adverso foi o **edema periférico** (em 7% dos EA), seguido de níveis aumentados de amilase e lipase. Houve pneumonite em 8 pacientes (2,6%), sendo **um óbito**
- ❑ Os EA levaram à redução da dose em 33% dos pacientes e à descontinuação permanente em 11%

### ESTUDO VISION

Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations

Paul K, et al

N Engl J Med 2020;  
383:931-943

# Evidências Científicas

- ❑ O edema periférico levou à redução da dose em 16% dos pacientes e à interrupção da dose em 18%
- ❑ Para este grupo com mutações do tipo skipping do éxon 14 do MET há alternativas terapêuticas com efeitos comparáveis, como no estudo GEOMETRY mono-1 de fase 2 do **Capmatinibe**, onde a taxa de resposta foi de 41%

## ESTUDO VISION

Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations

Paul K, et al

N Engl J Med 2020;  
383:931-943

# Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES

- ❑ O requerente apresenta uma Análise de Custo-Minimização, comparando o Tepotinibe com Imunoterapia associada à quimioterapia (imunoquimioterapia, IT + QT) com pembrolizumabe + pemetrexede + platina (cisplatina ou carboplatina)
- ❑ Ao apresentar esta análise, o requerente considera que a efetividade do Tepotinibe não é superior à do comparador

Análise de Custo-Minimização

# Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES

- ❑ O requerente declara que “a presente avaliação econômica parte do pressuposto de **eficácia semelhante**, o que fica evidenciado pela escolha do modelo de custo-minimização”
- ❑ Houve falha metodológica insanável ao se considerar desfechos clínicos diferenciados entre o Teponitibe e os comparadores – SLP mediana, numa análise de custo-minimização

Análise de Custo-Minimização

# Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES

O requerente declara que “conforme diretrizes contemporâneas e consulta a um painel de especialistas em oncologia clínica, realizado pela Merck, a quimioterapia citotóxica, incluindo uma platina (conhecida como "dupla de platina"), com ou sem um agente imunoterápico como o Pembrolizumabe, é reconhecida como um regime quimioterápico fundamental, com eficácia bem documentada e com uma boa resposta clínica para pacientes com CPCNP avançado. Portanto, este é o primeiro regime de quimioterapia a ser considerado para pacientes que não receberam tratamento anteriormente”

## Análise de Custo- Minimização



# Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES

- ❑ O requerente considerou que na falha do Tepotinibe seja utilizado o Pemetrexde e Platina, sem o **Pembrolizumabe** (medicação de alto custo), o que é discutível
- ❑ O exame genético para detectar esta mutação não teve o seu custo considerado

**Análise de Custo-  
Minimização**

# Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES

- ❑ Ao se reconsiderar estes custos e não se considerar as alegadas diferenças de efetividade - SLP, o estudo de Avaliação Econômica em Saúde concluiria que a incorporação do Tepotinibe traria outro cenário de custos, como concluíram a NICE e a Agência Canadense

Análise de Custo-  
Minimização

AGÊNCIA	PARECER	OBSERVAÇÕES
CONITEC	Não avaliou	
PCDT DO MS	Não avaliou	PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
NICE <sup>1,2</sup>	Aprovou	Considerou resultados incertos, mas aprovou dentro do orçamento, <b>com desconto comercial</b>
CADTH Canadian Drug Expert Committee <sup>3</sup>	Parecer negativo	Considerou que não há evidência clínica suficientemente forte para demonstrar se o tratamento com Tepmetko beneficia os pacientes

1. Segundo a avaliação realizada pelo NICE, as comparações indiretas de Tepotinibe com outros tratamentos, mesmo tendo sido realizadas por dois métodos (MAIC e ITC), obtiveram resultados com incertezas

## 2. Commercial arrangement

There is a simple discount patient access scheme for tepotinib.

## 3 CADTH Reimbursement Recommendation

# Tepotinib (Tepmetko)

**Indication:** For the treatment of adult patients with locally advanced unresectable metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) ha mesenchymal-epithelial transition (MET) tyrosine kinase receptor skipping alterations.

**Sponsor:** EMD Serono Canada, a division of EMD Inc.

**Final recommendation:** Do not reimburse

## What Is the CADTH Reimbursement Recommendation for Tepmetko?

CADTH recommends that Tepmetko not be reimbursed by public drug plans for the treatment of locally advanced unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring *MET* tyrosine kinase receptor exon 14 (*MET*ex14) skipping alterations.

## Why Did CADTH Make This Recommendation?

- The clinical evidence reviewed by CADTH was not strong enough to show whether treatment with Tepmetko benefits patients with locally advanced or metastatic NSCLC harbouring *MET*ex14 skipping alterations. It is not known if Tepmetko would lead to better outcomes for patients compared to treatments that are currently available.
- Patients identified a need for treatments that stop or slow the progression of disease, prolong life, promote independence, improve symptoms and quality of life (QoL), and have minimal side effects. **It is not clear whether Tepmetko meets these needs.**

- ❑ <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/PC0255>
- ❑ <https://www.cda-amc.ca/tepotinib>
- ❑ [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601725/#tr82698680670255\\_ch01\\_S6](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601725/#tr82698680670255_ch01_S6)

**Parecer negativo  
do CADTH**

- ❑ “No estudo VISION o efeito do **Tepotinibe** versus quaisquer comparadores de tratamento relevantes é desconhecido devido ao desenho de braço único deste estudo descritivo e à falta de testes estatísticos robustos
- ❑ Como resultado, o efeito do **Tepotinibe permanece desconhecido** em relação aos tratamentos atualmente disponíveis”

**Parecer negativo  
do CADTH**

- ❑ “Os pacientes necessitam de tratamentos que interrompam ou retardem a progressão da doença, prolonguem a vida, promovam a independência, melhorem os sintomas e a qualidade de vida (QV) e tenham efeitos colaterais mínimos

- ❑ **Não está claro se o Tepmetko atende a essas necessidades”**

**Parecer negativo  
do CADTH**

- ❑ “Nem todos os tumores dos pacientes respondem ao tratamento e a maioria dos pacientes apresentará progressão da doença
- ❑ Como resultado, há necessidade de novas opções de terapia oral direcionada para esses pacientes”

**Parecer negativo  
do CADTH**



- ❑ “As evidências indiretas que compararam a coorte A do estudo VISION com pacientes tratados com outras terapias disponíveis foram limitadas por questões metodológicas importantes e por diversas fontes de viés que nos impediram de concluir que o tratamento com Tepotinibe resultou em benefício clínico adicional na sobrevida livre de progressão (SLP) ou sobrevida global (SG) em relação à imunoterapia, quimioterapia e quimioimunoterapia”

Parecer negativo  
do CADTH

- ❑ “Concluimos que as evidências disponíveis não sugerem razoavelmente que o Tepotinibe possa reduzir substancialmente a morbidade e/ou mortalidade associada à doença
- ❑ As evidências analisadas para a apresentação inicial e para a reconsideração eram de baixa qualidade e permanecem lacunas de evidências”

Pontos de Discussão  
do CADTH

- ❑ “O nosso parecer observou a ausência de uma comparação direta do Tepotinibe com um comparador de tratamento relevante e as importantes limitações da evidência indireta
- ❑ As limitações associadas ao estudo submetido pelo requerente incluem um risco significativo de viés na seleção dos estudos, relatórios limitados dos métodos empregados nos estudos, diferenças importantes no desenho dos estudos que não puderam ser consideradas nas análises, diferenças nas definições e avaliações de pontos finais dos estudos, avaliação incompleta da heterogeneidade e falta de ajuste para todos os potenciais pontos de confusão importantes nas análises”

## Pontos de Discussão do CADTH

- ❑ “Resultados importantes (duração da resposta, taxa de resposta objetiva, QVRS e danos) não foram avaliados e o Tepotinibe não foi comparado à combinação de quimioterapia e imunoterapia nas análises de evidências indiretas no estudo inicial de submissão
- ❑ Isto representa lacunas significativas nas evidências
- ❑ Os benefícios potenciais e a segurança do Tepotinibe em comparação com outras terapias padrão permanecem desconhecidos”

## Pontos de Discussão do CADTH

- ❑ Foram analisadas as novas evidências indiretas que foram apresentadas pelo requerente para reconsideração

- ❑ A nova comparação indireta ajustada de correspondência não ancorada (MAIC) comparou o Tepotinibe à combinação de quimioterapia e imunoterapia usando o estudo KEYNOTE-189

- ❑ Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, para cada desfecho

## Pontos de Discussão do CADTH

- ❑ “Houve limitações metodológicas do MAIC que tornaram os resultados incertos (por exemplo, o estudo KEYNOTE-189 inscreveu pacientes com CPNPC de tipo selvagem, representando uma heterogeneidade, com falta de ajuste para todos os potenciais pontos de confusão importantes)

- ❑ Com base nestes dados, permanece desconhecido se o tratamento com Tepotinibe resultaria num benefício de sobrevivência em comparação com a quimioimunoterapia”

## Pontos de Discussão do CADTH

- ❑ “Discutimos a prevalência da condição em análise
- ❑ Alterações de salto de METex14 ocorrem em aproximadamente 3% dos casos de NSCLC, o que não é substancialmente inferior às alterações de ALK
- ❑ Observou que os medicamentos direcionados a estes últimos estão associados a **evidências mais robustas de ensaios de fase III**”

## Pontos de Discussão do CADTH





## CONCLUSÕES

- ❑ Aprovado com críticas pela NICE, com desconto comercial
- ❑ Parecer negativo do CADTH sobre a submissão original e sobre a nova submissão

## CONCLUSÕES

- ❑ Somente 43 pacientes na condição de indicação – sem tratamento anterior
- ❑ O requerente reconhece a não superioridade do Tepotinibe – estudo de custo-minimização; e KEYNOTE-189


❑ Falta absoluta de evidências sobre a efetividade comparativa, a segurança e a economicidade no uso do Tepotinibe

❑ Estudo fase 2 **em andamento**, ainda sem confirmação – Coorte C

## CONCLUSÕES

# CONCLUSÃO GERAL

MANIFESTAMOS A NOSSA NÃO  
RECOMENDAÇÃO À INCORPORAÇÃO AO  
ROL ANS

A photograph of four people in a professional setting, likely a meeting. On the left, a woman with dark curly hair is smiling and gesturing with her hands. Next to her, a man with glasses and a beard is also smiling and gesturing. To his right, a woman with short blonde hair is looking towards him. On the far right, a man with a beard is partially visible, looking towards the group. They are all dressed in business casual attire. The background is a bright, out-of-focus office environment.

**UAT 133 - Tepotinibe para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET (METex14) em pacientes sem tratamento prévio.**

Agosto/2024

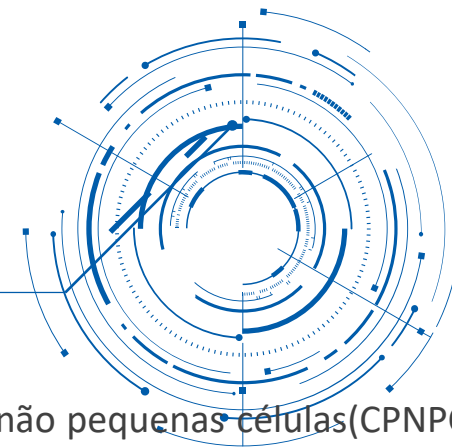


*Confederação Nacional da Indústria*

**PELO FUTURO DA INDÚSTRIA**

# Análise do PTC

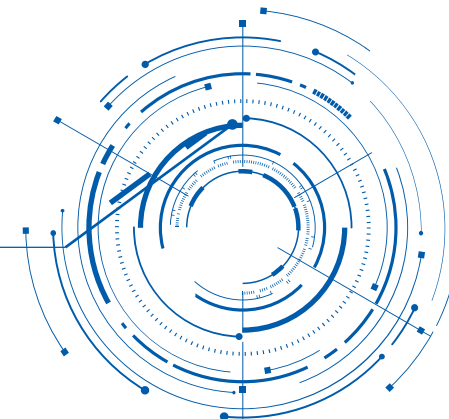
## Justificativas do proponente



1. As neoplasias malignas do pulmão podem ser classificadas em câncer de pulmão de células pequenas (CPPC) e de não pequenas células (CPNPC), sendo esse último o mais prevalente, ocorrendo em aproximadamente 85% dos casos.
2. O CPNPC pode apresentar algumas alterações genéticas que causam uma desregulação da atividade celular. Essas alterações são indicativas de prognóstico e podem ser alvos para terapias direcionadas, como por exemplo o rearranjo no gene ALK, mutação no gene EGFR e mutações no gene MET.
3. Entre as mutações que ocorrem no gene MET, foram identificadas: amplificação MET e mutação do tipo skipping no éxon 14 (METex14).
4. O MET é um receptor de tirosina quinase normalmente expresso nas células epiteliais de vários órgãos. Quando o fator de crescimento de hepatócito se liga a ele, algumas mudanças de conformação são induzidas e uma delas é a fosforilação de resíduos de tirosina, que culminam com a ativação do MET e subsequente indução de processos celulares como proliferação, sobrevivência, migração e invasão celular.
5. A mutação do tipo skipping no METex14 protege os receptores MET da degradação, aumentando sua sinalização celular e, assim, estimulando o crescimento e a sobrevivência do tumor.

# Análise do PTC

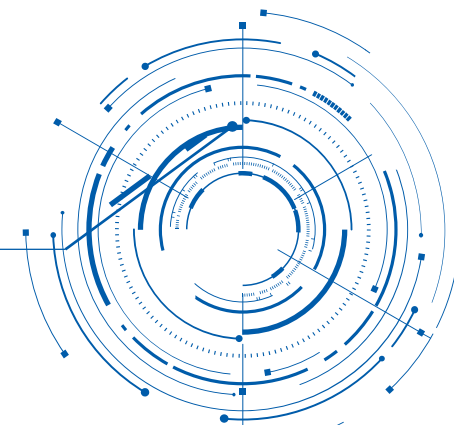
## Justificativas do proponente



1. As alterações no gene MET, incluindo as alterações de skipping no METex14, que promovem o crescimento, invasão e metástase tumoral, **estão associadas a doença avançada e baixa sobrevida.**
2. Entre as possibilidades terapêuticas, o tratamento mais indicado para essas mutações MET são os agentes inibidores da tirosina quinase, sendo a mutação skipping no éxon 14 o principal alvo conhecido para esses agentes.
3. O tepotinibe é um bloqueador do tipo Ib altamente potente e seletivo, cujo mecanismo é o bloqueio da fosforilação de resíduos de tirosina, que inicia todo o processo de ativação de MET. Resultando em maior intensidade de inibição MET do que medicamentos com outros mecanismos.
4. A mutação METex14 tende a ocorrer em indivíduos + idosos e associado a um pior prognóstico, se comparado às alterações moleculares mais comuns.
5. Os testes genéticos, importantes no diagnóstico molecular da doença, são realizados nacionalmente **de forma gratuita** através do projeto Lung Mapping que visa agilizar a identificação de subtipos tumorais pulmonares, inclusive a mutação METex14.



# Análise do PTC

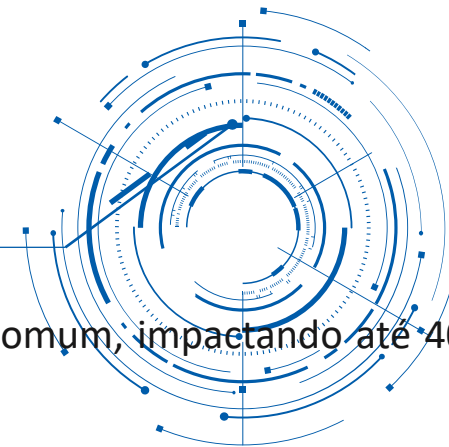


## Justificativas do proponente

1. De acordo com o relatório do Instituto Nacional do Câncer (INCA), “Estimativa 2023 Incidência de Câncer no Brasil”, a quantidade média de casos novos de câncer de pulmão estimada para cada ano do triênio 2023-2025 foi de 32.560, dos quais 18.020 acometendo homens e 14.540 acometendo mulheres.
2. As taxas de incidência ajustadas da doença são de 17,06 casos novos a cada 100.000 homens e 13,15 casos novos para cada 100.000 mulheres (taxa geral de 15,05 casos novos a cada 100.000 habitantes).
3. Em termos de estadiamento da doença, estima-se em 80% a proporção de casos de câncer de pulmão que são diagnosticados em estadios avançados (IIIb e IV).
4. Aproximadamente 85% dos casos correspondem ao CPNPC , entre estes, as mutações do tipo skipping METex14 são identificadas em 3% dos pacientes.
5. Estima-se uma incidência anual de 5.238 casos novos de CPNPC em estágios avançados na saúde suplementar no ano de 2024 e 5.362 em 2028.

# Análise do PTC

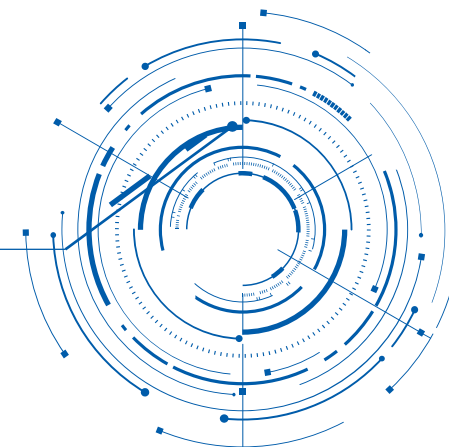
## Justificativas do proponente



1. A ocorrência de metástase cerebral nos pacientes acometidos com a mutação do tipo skipping METex14 é comum, impactando até 40% dos casos.
2. Estima-se uma incidência anual de 5.238 casos novos de CPNPC em estágios avançados na saúde suplementar no ano de 2024 e 5.362 em 2028.
3. Considerando-se a frequência de 3% para a mutação do tipo skipping METex14, estima-se 157 casos novos em 2024 e 161 em 2028 que seriam elegíveis para tratamentos sistêmicos em primeira linha (pacientes sem tratamentos prévios) sob a perspectiva da saúde suplementar.
4. Terapias-alvo para a mutação do tipo skipping no METex14 já estão registradas no Brasil desde 2021, no entanto nenhuma delas está disponível na saúde suplementar. Dada a falta de acesso à terapia-alvo para essa mutação específica, as opções atuais incluem apenas imunoterapia e quimioterapia, isoladas ou combinadas, desalinhado com as diretrizes das sociedades médicas nacionais e internacionais.
5. A diretriz da SBOC, para o CPNPC avançado com a mutação no METex14, recomenda o uso de inibidores seletivos de MET, como é o caso do tepotinibe.

# Análise do PTC

## Justificativas do proponente

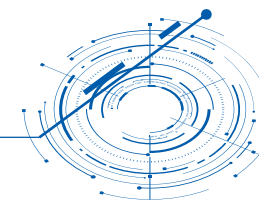


*Tabela 1. Recomendações para o manejo do CPNPC com mutação METex14, de acordo com as diretrizes das principais associações.*

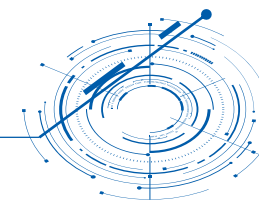
Associação responsável pela diretriz para a prática clínica	Recomendações para o manejo do CPNPC com mutação no METex14
NCCN	<ul style="list-style-type: none"><li>• Os tratamentos de preferência para 1L são tepotinibe e capmatinibe, podendo usar crizotinibe em determinadas circunstâncias;</li><li>• Algumas circunstâncias também podem permitir o uso de quimioterapia + imunoterapia em 1L.</li></ul>
ASCO/OH	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tepotinibe ou capmatinibe para o tratamento 1L ou tratamento padrão das diretrizes sem mutação dirigida;</li><li>• Para 2L que tenham recebido quimioterapia com ou sem imunoterapia ou que foram considerados inelegíveis, se recomenda terapia alvo com tepotinibe ou capmatinibe.</li></ul>
ESMO	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tepotinibe ou capmatinibe para o tratamento 1L ou 2L de pacientes com a mutação <i>skipping</i> no METex14;</li><li>• Se nenhuma terapia alvo para MET estiver disponível, recomenda-se quimioterapia (platina) com ou sem imunoterapia associada.</li></ul>
SBOC	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tepotinibe ou capmatinibe para 1L ou linhas subsequentes.</li></ul>

# Análise do PTC

## Justificativas do proponente

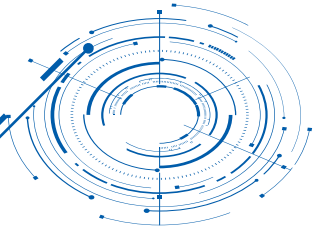


1. No Brasil, em 2021, o tepotinibe foi aprovado pela ANVISA, que é o principal estudo com dados publicados sobre eficácia, segurança e qualidade de vida.
2. O tepotinibe é indicado para o tratamento VIA ORAL de pacientes adultos com CPNPC avançado, portando alterações em salto no gene do receptor de tirosina quinase MET, no éxon 14 (alterações do tipo skipping) (METex14).
3. Por ser uma **droga oral**, além dos benefícios de eficácia e segurança, uma das vantagens oferecidas pelo tepotinibe é sua comodidade posológica, o que colabora significativamente para uma manutenção da qualidade de vida destes pacientes.
4. O tepotinibe é apresentado na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 250 mg, em embalagem com 60 comprimidos.
5. A dose recomendada de tepotinibe é de 500 mg (2 comprimidos) uma vez ao dia com alimentos. O tratamento deve continuar até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
6. Embora o cenário de tratamento para o CPNPC avançado tenha evoluído nos últimos anos, os pacientes diagnosticados com doença avançada têm um prognóstico reservado, com uma taxa de sobrevida de apenas 6,3% em 5 anos.



1. O PBAC (Austrália) deferiu a recomendação para incluir o tepotinibe no PBS para a indicação linha agnóstica para pacientes com CPCNP.
2. O NICE (Reino Unido) concluiu que o tepotinibe é uma opção de tratamento eficaz e custo-efetiva para pacientes com CPCNP METex14 positivo avançado. O tepotinibe em monoterapia para essa indicação foi incorporado ao sistema público de saúde do Reino Unido tanto para pacientes não previamente tratados quanto para aqueles previamente tratados.
3. Tepotinibe foi incorporado para uso também pela agência SMC (Escócia).

## Análise de evidência - Métodos



**Pergunta de pesquisa:** “O uso de tepotinibe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com CPNPC avançado, com mutação skipping METex14?”

- ✓ Para responder à pergunta, o demandante conduziu uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todos os estudos publicados relevantes a respeito da eficácia, da efetividade e da segurança de tepotinibe para o tratamento do CPNPC com mutação skipping no METex14 em pacientes sem tratamento sistêmico prévio.
- ✓ A questão de pesquisa e a estratégia de busca foram concebidas de forma abrangente, sem restrição para a linha terapêutica. Posteriormente, foram selecionados os estudos/coortes/subgrupos que incluíram pacientes sem tratamento prévio e que receberam tepotinibe em primeira linha, bem como análises entre o tepotinibe e o esquema terapêutico eleito como comparador mais apropriado.
- ✓ Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas Medline (Pubmed), Embase e Cochrane CENTRAL, sendo que a última busca foi realizada em 20 de janeiro de 2024. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou a data de publicação.

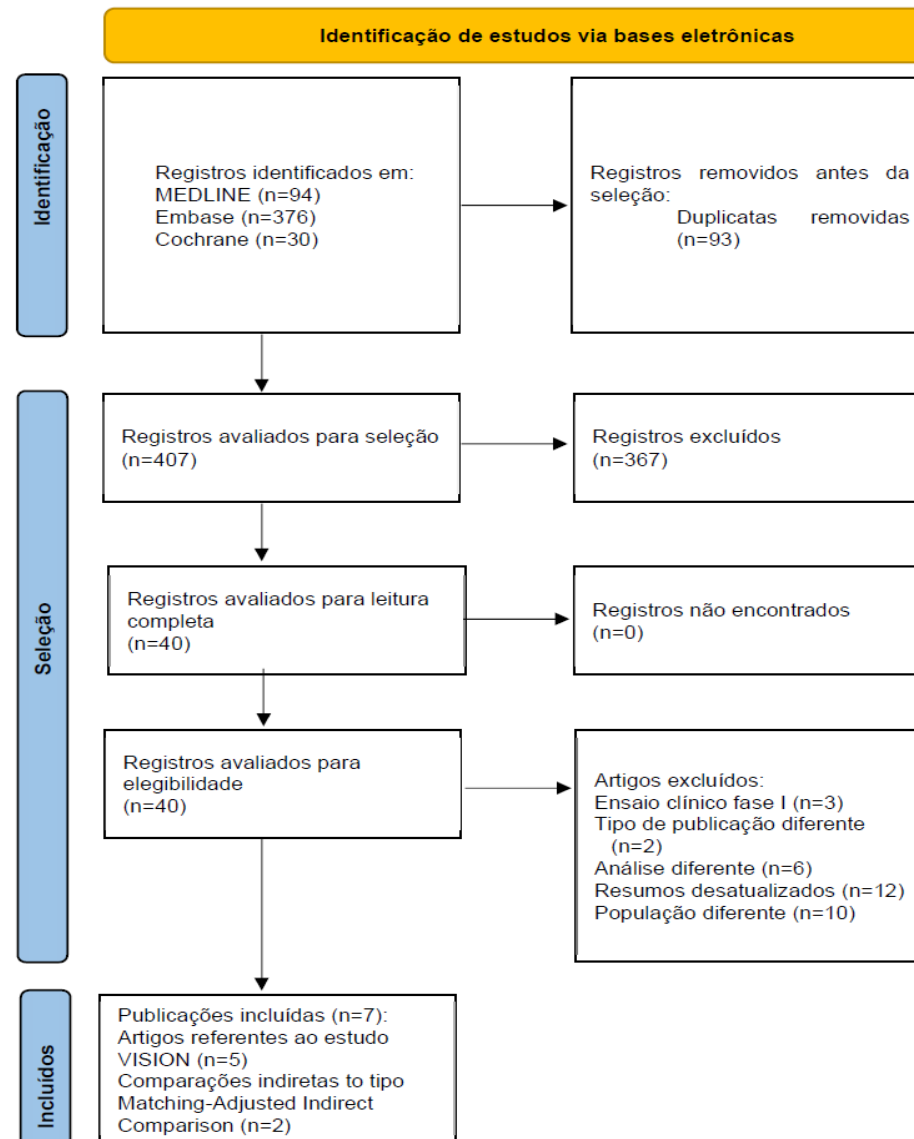
## Análise de evidência

Tabela 2. Estrutura PICOT para formulação das questões de pesquisa.

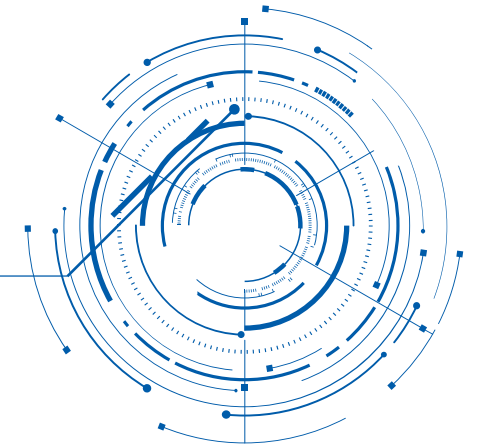
Elemento da questão de pesquisa	Definição usada na presente busca de evidências
Paciente ou problema de saúde	Pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células avançado, com mutação <i>skipping</i> no METex14.
Intervenção	Tepotinibe
Comparador	Sem restrição
Outcomes (desfechos)	Primário: taxa de resposta objetiva.  Secundários: sobrevida global, taxa de sobrevida livre de progressão, duração mediana da resposta, qualidade de vida e eventos adversos.
Tipo de estudo	Estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises diretas ou indiretas comparando tepotinibe com outras opções atualmente disponíveis no Rol da ANS (quimioterapia, imunoterapia ou quimio + imunoterapia). Na ausência deles, foram considerados: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, caso-controle, estudo de braço único (observacionais ou experimentais).

## Análise de evidência

Figura 2. Fluxograma PRISMA 2020 para a seleção dos estudos.

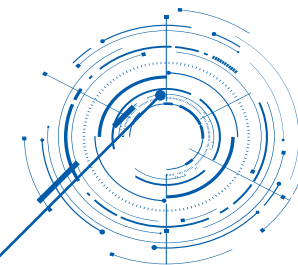


Fonte: Dossiê do demandante





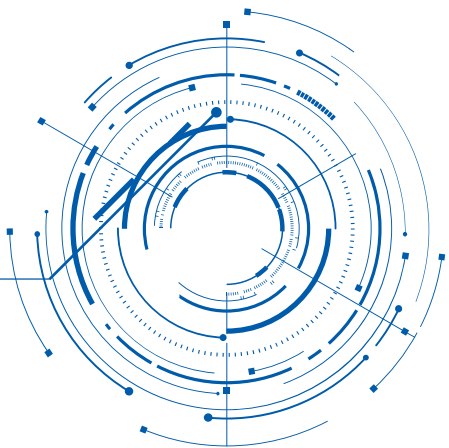
# Análise do PTC



## Análise de evidência

- ✓ A revisão sistemática identificou um total de 10 estudos relevantes, dos quais 3 foram considerados principais para a análise da evidência.
- ✓ O estudo VISION, um dos principais estudos incluídos, avaliou a eficácia do Tepotinibe e foi central para a análise.
- ✓ Entre os desfechos principais considerados, a taxa de resposta objetiva ao tratamento com Tepotinibe foi de 57,3%, conforme relatado no estudo VISION.
- ✓ A sobrevida global dos pacientes tratados com Tepotinibe alcançou uma mediana de 21,3 meses, enquanto a sobrevida livre de progressão foi de 12,6 meses.
- ✓ A segurança do Tepotinibe também foi avaliada, com foco na incidência de eventos adversos graves.
- ✓ No estudo VISION, 27,7% dos pacientes apresentaram eventos adversos de graus 3 a 5, um percentual significativamente menor em comparação aos 71,9% dos pacientes tratados com a combinação de imunoterapia e quimioterapia no estudo KEYNOTE-189.

# Análise do PTC



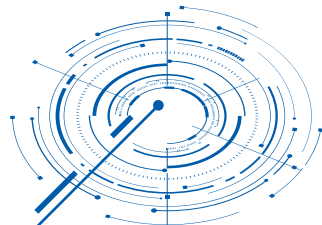
## Análise de evidência

*Tabela 5. Resultados encontrados para os desfechos de eficácia no estudo VISION para um tempo de acompanhamento mediano de 33 meses.*

População incluída	Taxa de resposta objetiva, % (IC 95%)	Sobrevida global, mediana em meses (IC 95%)	Sobrevida livre de progressão, mediana em meses (IC 95%)	Duração da resposta, mediana em meses (IC 95%)
População total	51,5 (45,8–57,1)	19,6 (16,2–22,9)	11,2 (9,5–13,8)	18,0 (12,4–46,4)
1L (Sem tratamento prévio)	57,3 (49,4–65,0)	21,3 (14,2–25,9)	12,6 (9,7–17,7)	46,4 (13,8–NE)

*Legenda: 1L: primeira linha. IC: intervalo de confiança. NE: não estimado.*

# Análise de evidência

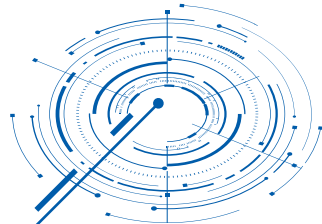


Apêndice 1 – Tabela GRADE para avaliação da confiança nas estimativas do tamanho do efeito.

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza da evidência gerada
N estudos	Desenho dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Heterogeneidade	Imprecisão	Outras considerações		
Taxa de resposta objetiva								
1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa*	nenhuma	Coorte A+C 1L: 57,3% (49,4-65,0) (Mazieres et al, 2023) Coorte A metástase cerebral (n=23): 47,8% (26,8-69,4) (Le et al, 2022) Todas as publicações do estudo VISION	⊕⊕○○ Baixa
Duração mediana da resposta								
1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa*	nenhuma	Coorte A+C 1L: 46,4 meses (13,8-NE) (Mazieres et al, 2023) Coorte A metástase cerebral (n=23): 9,5 meses (5,5-NE) (Le et al, 2022) Todas as publicações do estudo VISION	⊕⊕○○ Baixa

Fonte: Dossiê do demandante

# Análise de evidência



Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza da evidência gerada
N estudos	Desenho dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Heterogeneidade	Imprecisão	Outras considerações		

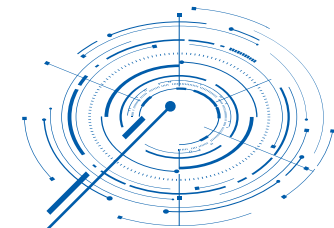
### Sobrevida global

1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa <sup>a</sup>	nenhuma	<p>Coorte A+C 1L: 17,1 meses (12,0-26,8) (Mazieres et al, 2023)</p> <p>Coorte A metástase cerebral (n=23): 17,6 meses (15,0-21,0) (Le et al, 2022)</p> <p>Todas as publicações do estudo VISION</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tepotinibe teve maior SG ao ser comparado de forma indireta (MAIC) com quimioterapia + imunoterapia: 23,6 meses versus 22,3 (Vioix et al, 2022)</li> <li>VISION versus KEYNOTE-189</li> </ul>	⊕⊕○○ Baixa
---	------------------------	-------	-------	-------	--------------------	---------	--	---------------

### Sobrevida mediana livre de progressão

1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa <sup>a</sup>	nenhuma	<p>Coorte A+C 1L: 8,5 meses (6,7-11,0) (Mazieres et al, 2023)</p> <p>Coorte A metástase cerebral (n=23): 9,5 meses (5,7-11,2)</p> <p>Todas as publicações do estudo VISION</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tepotinibe teve maior SLP ao ser comparado de forma indireta (MAIC) com quimioterapia (13,5 versus 8,3 meses) ou com quimioterapia + imunoterapia (HR 0,67; p=0,091) (Hatswell et al, 2022; Vioix et al, 2022)</li> <li>VISION versus KEYNOTE-189; VISION versus KEYNOTE-024</li> </ul>	⊕⊕○○ Baixa
---	------------------------	-------	-------	-------	--------------------	---------	---	---------------

# Análise de evidência



Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza da evidência gerada
N estudos	Desenho dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Heterogeneidade	Imprecisão	Outras considerações		

Qualidade de vida (assessed with: EORTC QLQ e EQ-5D-5L)

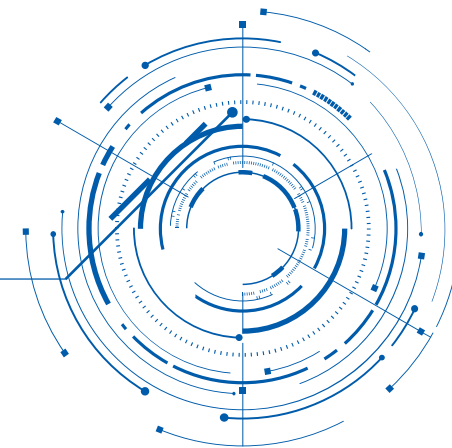
1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa <sup>a</sup>	nenhuma	Utilidade EORTC QLQ-C10D (população 1L): <ul style="list-style-type: none"><li>Baseline: 0,707 (0,216)</li><li>Pré-progressão: 0,756 (0,199)</li><li>Pós-progressão: 0,685 (0,218)</li></ul> Utilidade EQ-5D-RL (população 1L): <ul style="list-style-type: none"><li>Baseline: 0,689 (0,278)</li><li>Pré-progressão: 0,756 (0,255)</li><li>Pós-progressão: 0,673 (0,316)</li></ul> (Yang et al, 2023) Estudo VISION	⊕⊕○○ Baixa
---	------------------------	-------	-------	-------	--------------------	---------	---	---------------

Eventos adversos

1	Estudo não randomizado	baixo	baixa	baixa	baixa <sup>a</sup>	nenhuma	Coorte A+C, todas linhas de tratamento: Relacionados à medicação: <ul style="list-style-type: none"><li>Qualquer EA: 91,7%</li><li>EAs graves: 15,7%</li><li>EA grau ≥ 3: 34,8%</li><li>EA grau ≥ 4: 3,8%</li></ul> (Mazieres et al, 2023) Estudo VISION	⊕⊕○○ Baixa
---	------------------------	-------	-------	-------	--------------------	---------	--	---------------

# Análise do PTC

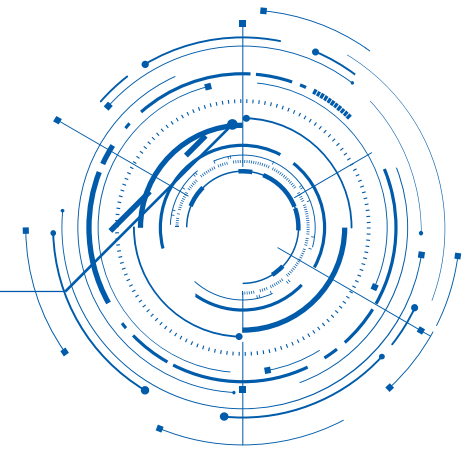
## Análise de evidência



### Considerações sobre a qualidade da evidência:

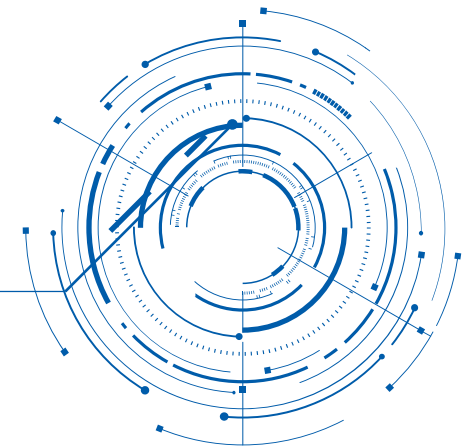
- ✓ A certeza da qualidade da evidência para todos os desfechos avaliados no estudo VISION foi avaliada como baixa pelo próprio demandante. Avaliação que na presente análise crítica é ratificada, No entanto, creditamos o resultado ao fato da restrição/limitação das recomendações GRADE quanto aos estudos observacionais em relação aos ECR.
- ✓ O VISION é delineado como ensaio clínico de fase II, braço único, aberto, multicêntrico (130 centros em 11 países) e tido como a principal referência sobre a eficácia de tepotinibe para CPNPC associado à mutação skipping METex14.
- ✓ Conclui-se que de modo geral, apesar da certeza da qualidade de evidência ter sido BAIXA, salienta-se que o estudo é um ensaio clínico multicêntrico, ainda encontra-se em andamento e os resultados preliminares já publicados, serem bastante favoráveis, entre as coortes aninhadas ao VISION.

# Análise do Impacto orçamentário (AIO)



## Premissas

- ✓ A combinação de imunoterapia e quimioterapia selecionada para o cenário comparador consiste no esquema pembrolizumabe + pemetrexede + platina (45,6% cisplatina e 54,4% carboplatina). Esse esquema é indicado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – SBOC, para pacientes com CPNPC avançado, sem mutação dirigida e sem tratamento prévio na saúde suplementar.
- ✓ A seleção dos medicamentos considerados no cenário atual foi validada em um painel de 5 oncologistas clínicos brasileiros atuantes na saúde suplementar realizado em fevereiro de 2023.
- ✓ O tamanho da população-alvo foi estimado em uma média anual de 159 casos (157 a 161 casos ao ano durante o horizonte temporal de 5 anos).
- ✓ A taxa de incorporação para tepotinibe considerou uma progressão linear de 30% no primeiro ano até 70% de utilização no quinto ano da análise.



# Análise do Impacto orçamentário (AIO)

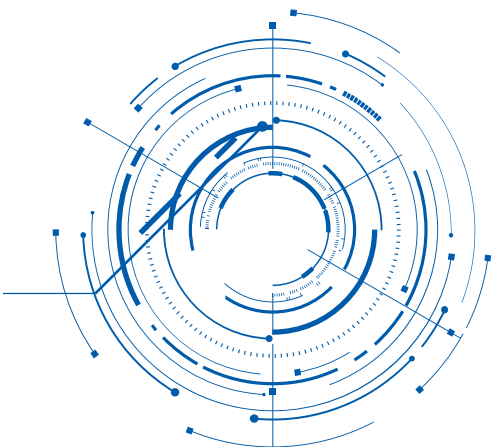
Quadro 1 – Cotas de mercado para o cenário de referência

Cenário de referência (atual)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tepotinibe	0%	0%	0%	0%	0%
IT+QT	100%	100%	100%	100%	100%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário alternativo (incorporação tepotinibe)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tepotinibe	30%	40%	50%	60%	70%
IT+QT	70%	60%	50%	40%	30%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: Dossiê do demandante

IT+QT, quimioterapia mais imunoterapia com pembrolizumabe, pemetrexede e uma platina.



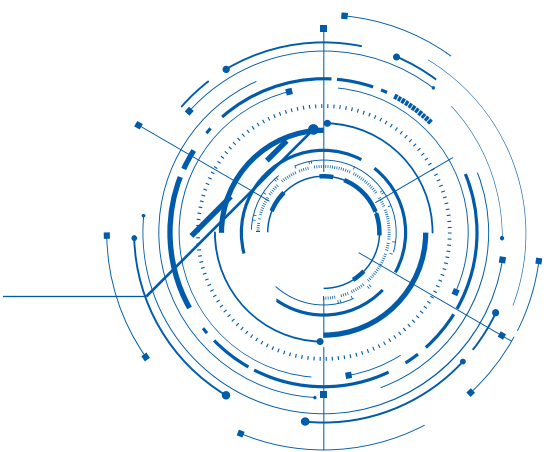


# Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Tabela 1 – Parâmetros aplicados na estimativa epidemiológica do tamanho da população-alvo

Parâmetro	Valor	Fonte	Funil Epidemiológico
População total da saúde suplementar (ano 2024)	51.144.284	SIB - Sistema de Informação de Beneficiários ref: Dez/2022	(A) = 51.144.284
Taxa de incidência (anual, por 100.000 habitantes)	15,06	Projeção para o triênio 2023-2025. Ministério da Saúde, INCA, Estimativas de Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil, 2023 e 2025 <sup>7,8</sup>	(A) x 15.06/100000 = 7.702 = (B)
Proporção CPNPC	85%	Baldotto et al, 2018 <sup>4</sup> ; Ganti et al, 2021 <sup>11</sup> ; Travis et al, 2011 <sup>12</sup>	(B) x 0.85 = 6.547 = (C)
Proporção dos CPNPC com doença avançada (Estádios IIIb e IV)	80%	Araujo et al, 2018 <sup>10,13</sup>	(C) x 0.80 = 5.238 = (D)
Proporção com Mutação <i>skipping</i> METex14	3%	Socinski et al, 2021 <sup>9</sup>	(D) x 0.03 = 157 (2024)

Fonte: Dossiê do demandante

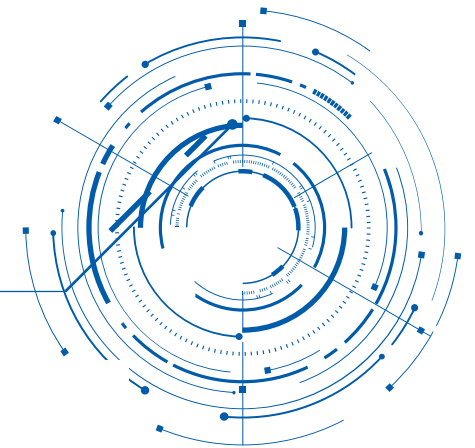


# Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Tabela 2 – Estimativa para o tamanho da população-alvo para o tratamento com Tepotinibe entre os anos de 2024 e 2028.

Elemento considerado	2024	2025	2026	2027	2028
População total da saúde suplementar projetada para cada ano	51.144.284	51.476.620	51.791.376	52.083.722	52.355.308
Casos novos Câncer de Pulmão a cada ano (INCA 15.06/100 mil a partir de 2023)	7.702	7.752	7.800	7.844	7.885
Proporção CPNPC = 85%	6.547	6.590	6.630	6.667	6.702
Proporção com doença avançada (Estádios IIIb e IV) = 70%	5.238	5.272	5.304	5.334	5.362
Proporção com Mutação <i>skipping</i> METex14 = 3%	157	158	159	160	161

Fonte: Dossiê do demandante



# Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Tabela 3 – Preços dos medicamentos considerados na análise de impacto orçamentário:

Medicamento	mg	Quantidade	Preços (PF18%) <sup>a</sup>	Preço por mg
Tepotinibe	250	60	R\$ 55.589,66	R\$ 3,71
Pembrolizumabe	100	1	R\$ 20.417,23	R\$ 204,17
Carboplatina	150	1	R\$ 219,23	R\$ 1,46
Cisplatina	100	1	R\$ 255,07	R\$ 2,55
Pemetrexede	100	1	R\$ 1.123,72	R\$ 11,24
Ácido Fólico, 5 mg	5	30	R\$ 8,09	R\$ 0,05
Vitamina B12, 1 mg (1000 Mcg)	1	1	R\$ 4,16	R\$ 4,16
Dexametasona, 4mg	4	30	R\$ 33,82	R\$ 0,28

a. Tabela CMED, preço de fábrica com ICMS de 18%, de 16 de abril de 2024.

# Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Tabela 4 – Custos médios por administração por esquema terapêutico em comparação

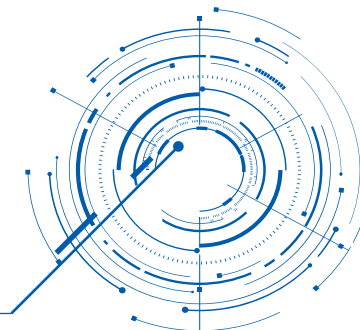
Comparadores por categoria terapêutica	Esquema específico considerado	Detalhamento dos componentes do esquema	Posologia e duração	Custo por dose / administração
Tecnologia em avaliação: Inibidor da tirosina-quinase do receptor MET	Tepotinibe	Tepotinibe	500 mg uma vez por dia até falha/intolerância	R\$ 1.852,99 (a)
		Pembrolizumabe	200 mg a cada 3 semanas até falha/intolerância	R\$ 40.834,46
Comparador: Imuno + Quimioterapia	Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina	Pemetrexede	500 mg/m <sup>2</sup> a cada 3 semanas até falha/intolerância	R\$ 9.663,99
		Custo médio platina (45% Cisplatina, 55% Carboplatina)	Cisplatina: 75 mg/m <sup>2</sup> Carboplatina: 400 mg/m <sup>2</sup> Ambos a cada 3 semanas, 6 ciclos	R\$ 697,05 (b)
		Ácido Fólico, 5 mg	1 mg (1.000 mcg) /dia, VO, enquanto usar pemetrexede	R\$ 0,38 (c)
Medicamentos associados a pemetrexede	Ácido Fólico, 5 mg Vitamina B12, 1 mg (1000 mcg) Dexametasona, 4 mg	Vitamina B12, 1 mg (1000 mcg)	1000 mcg a cada 9 semanas, IM, enquanto usar pemetrexede	R\$ 0,46 (c)
		Dexametasona, 4 mg	4 mg 12/12h por 3 dias por ciclo pemetrexede (6 doses ou 24 mg por ciclo de pemetrexede) VO, enquanto usar pemetrexede	R\$ 2,25 (c)

a. No modelo econômico, o custo de tepotinibe foi representado como compra de uma caixa de 60 comprimidos a cada 4 semanas.

b. Média ponderada do preço para o tratamento de um paciente médio com uma platina, considerando as proporções de 45,6% para cisplatina e de 54,4% para carboplatina

c. Valores apresentados como custo total médio semanal por paciente

Fonte: Dossiê do demandante



Resultados

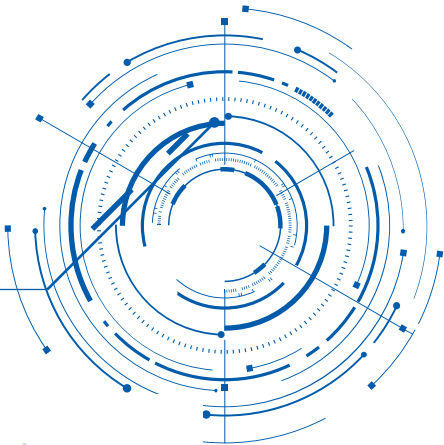
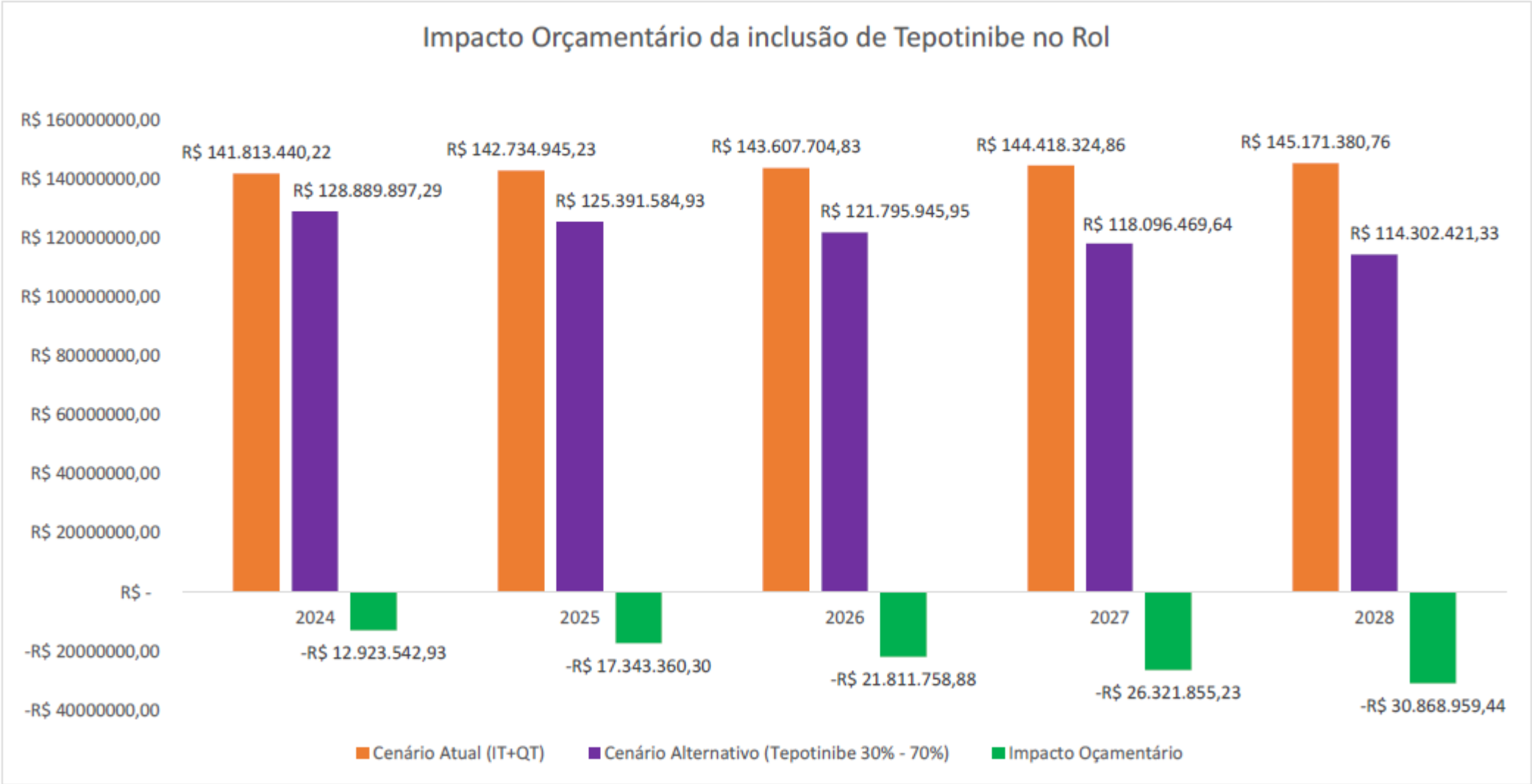


Tabela 7 – Impacto orçamentário total da inclusão de tepotinibe para CPNPC com mutação *skipping* METex14 na saúde suplementar

Período	Referência (R\$)	Alternativo (R\$)	Incremental (R\$)
Ano 1	R\$ 141.813.440,22	R\$ 128.889.897,29	-R\$ 12.923.542,93
Ano 2	R\$ 142.734.945,23	R\$ 125.391.584,93	-R\$ 17.343.360,30
Ano 3	R\$ 143.607.704,83	R\$ 121.795.945,95	-R\$ 21.811.758,88
Ano 4	R\$ 144.418.324,86	R\$ 118.096.469,64	-R\$ 26.321.855,23
Ano 5	R\$ 145.171.380,76	R\$ 114.302.421,33	-R\$ 30.868.959,44
Total acumulado em 5 anos	R\$ 717.745.795,91	R\$ 608.476.319,13	-R\$ 109.269.476,78
Média anual	R\$ 143.549.159,18	R\$ 121.695.263,83	-R\$ 21.853.895,36

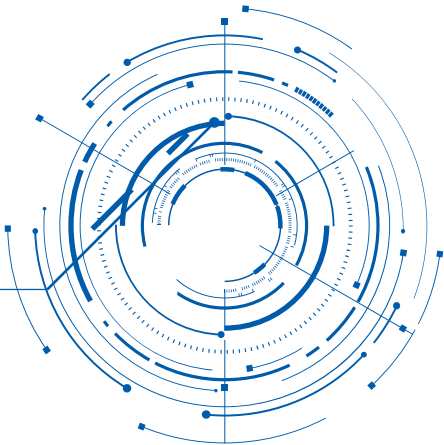
Fonte: Dossiê do demandante

Figura 3 – Impacto orçamentário total da inclusão de tepotinibe para CPNPC com mutação *skipping* METex14 na saúde suplementar



Fonte: Dossiê do demandante

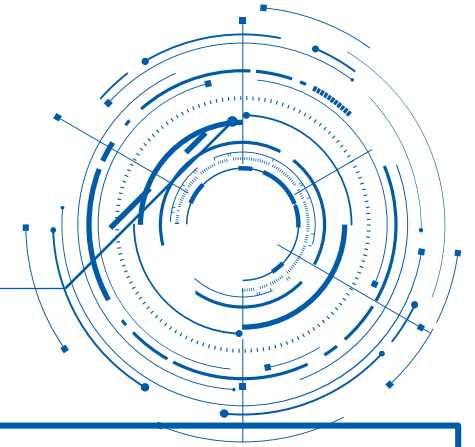
Resultados



A **Tabela 8** apresenta os resultados das análises de sensibilidade realizadas.

Análise de sensibilidade	Impacto orçamentário médio por ano	Impacto orçamentário total acumulado em 5 anos
Alteração no método para considerar a duração média de cada tratamento para a opção 2 (duração do tratamento = SLP);	-R\$ 6.474.174,60	-R\$ 32.370.872,98
Não inclusão dos custos de segunda linha terapêutica	-R\$ 15.114.928,93	-R\$ 75.574.644,65
Curva de incorporação de tepotinibe acelerada (50% a 90% em 5 anos).	-R\$ 30.575.042,04	-R\$ 152.875.210,20

# Análise do Impacto orçamentário (AIO)

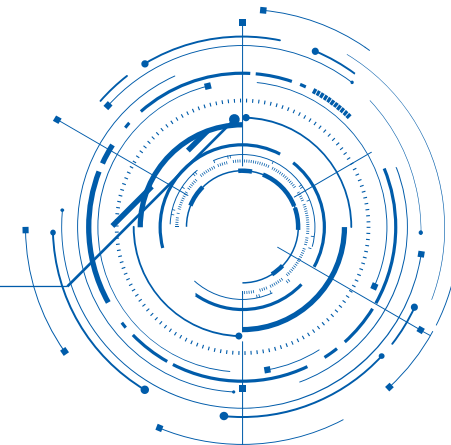


## Análise crítica da AIO:

- ✓ Conduzida dentro dos critérios e métodos apropriados (recomendados), no entanto, o cálculo da população elegível deveria se basear na demanda aferida com base no número de pacientes com a doença em questão e nas condições clínicas propostas (CPNPC), atendidos no SSS.
- ✓ Entende-se que isso seria difícil de se estimar, considerando-se a necessidade de teste genético/molecular em todos os pacientes, com o objetivo de detectar a mutação skipping no éxon 14.
- ✓ Destaca-se a obtenção de dados originados de mundo real, o que em nosso julgamento é um ponto positivo e de maior robutez do que qualquer modelagem.
- ✓ O IO incremental estimado, demonstra que haveria economia de recursos estimada em R\$ 109,3 milhões acumulados em 5 anos.

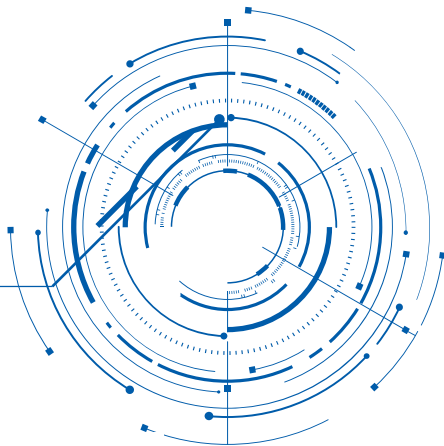


# Avaliação econômica



## Considerações e premissas

- ✓ O demandante apresentou uma análise de custo-minimização (ACM), na perspectiva do SSS, comparando tepotinibe em à combinação de imunoterapia com quimioterapia (pembrolizumabe + pemetrexede + platina), atualmente disponível na SS para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com mutações do tipo skipping no éxon 14 do gene MET (METex14), para pacientes sem tratamento prévio 1L.
- ✓ O comparador específico incluído foi a combinação de pembrolizumabe + pemetrexede + platina (IT + QT).
- ✓ O horizonte temporal foi de 2 anos, de modo a captar os custos dos tratamentos de primeira e segunda linhas.
- ✓ Uma duração de ciclo de 7 dias foi usada no modelo, considerada curta o suficiente para capturar os vários regimes e dosagens incluídos no modelo.
- ✓ Todos os medicamentos foram valorados a partir da tabela CMED (16 de abril de 2024), com preço de fábrica e ICMS de 18%. Custos com administração dos medicamentos foram obtidos na tabela da classificação brasileira hierarquizada de procedimentos médicos (CBHPM, valores referentes ao ano 2023)



# Avaliação econômica

## Considerações e premissas

Tabela 2 – Preços dos medicamentos de primeira linha considerados na análise de custo minimização:

Medicamento	mg	Quantidade	Preços (PF18%) <sup>a</sup>	Preço por mg
Tepotinibe	250	60	R\$ 55.589,66	R\$ 3,71
Pembrolizumabe	100	1	R\$ 20.417,23	R\$ 204,17
Carboplatina	150	1	R\$ 219,23	R\$ 1,46
Cisplatina	100	1	R\$ 255,07	R\$ 2,55
Pemetrexede	100	1	R\$ 1.123,72	R\$ 11,24
Ácido Fólico, 5 mg	5	30	R\$ 8,09	R\$ 0,05
Vitamina B12, 1 mg (1000 Mcg)	1	1	R\$ 4,16	R\$ 4,16
Dexametasona, 4mg	4	30	R\$ 33,82	R\$ 0,28

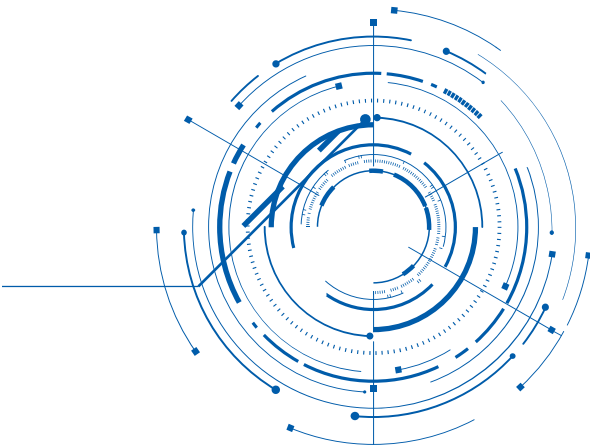
a. Tabela CMED, preço de fábrica com ICMS de 18%. Abril 2024.

# Avaliação econômica

Tabela 3 – Custos médios por administração por esquema terapêutico em comparação

Comparadores por categoria terapêutica	Esquema específico considerado	Detalhamento dos componentes do esquema	Posologia e duração	Custo por dose / administração
Tecnologia em avaliação: Inibidor da tirosina-quinase do receptor MET	Tepotinibe	Tepotinibe	500 mg uma vez por dia até falha/intolerância	R\$ 1.852,99 (a)
		Pembrolizumabe	200 mg a cada 3 semanas até falha/intolerância	R\$ 40.834,46
		Pemetrexede	500 mg/m2 a cada 3 semanas até falha/intolerância	R\$ 9.663,99
		Custo médio platina (45% Cisplatina, 55% Carboplatina)	Cisplatina: 75 mg/m² Carboplatina: 400 mg/m² Ambos a cada 3 semanas, 6 ciclos	R\$ 697,05 (b)
Comparador: Imuno + Quimioterapia	Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina	Ácido Fólico, 5 mg	1 mg (1.000 mcg) /dia, VO, enquanto usar pemetrexede	R\$ 0,38 (c)
		Vitamina B12, 1 mg (1000 mcg)	1000 mcg a cada 9 semanas, IM, enquanto usar pemetrexede	R\$ 0,46 (c)
		Dexametasona, 4 mg	4 mg 12/12h por 3 dias por ciclo pemetrexede (6 doses ou 24 mg por ciclo de pemetrexede) VO, enquanto usar pemetrexede	R\$ 2,25 (c)
Medicamentos associados a pemetrexede	Ácido Fólico, 5 mg Vitamina B12, 1 mg (1000 mcg) Dexametasona, 4 mg	Ácido Fólico, 5 mg	1 mg (1.000 mcg) /dia, VO, enquanto usar pemetrexede	R\$ 0,38 (c)
		Vitamina B12, 1 mg (1000 mcg)	1000 mcg a cada 9 semanas, IM, enquanto usar pemetrexede	R\$ 0,46 (c)
		Dexametasona, 4 mg	4 mg 12/12h por 3 dias por ciclo pemetrexede (6 doses ou 24 mg por ciclo de pemetrexede) VO, enquanto usar pemetrexede	R\$ 2,25 (c)

a. No modelo econômico, o custo de tepotinibe foi representado como compra de uma caixa de 60 comprimidos a cada 4 ou 5 semanas.  
b. Média ponderada do preço para o tratamento de um paciente médio com uma platina, considerando as proporções de 45,6% para cisplatina e de 54,4% para carboplatina  
c. Valores apresentados como custo total médio semanal por paciente

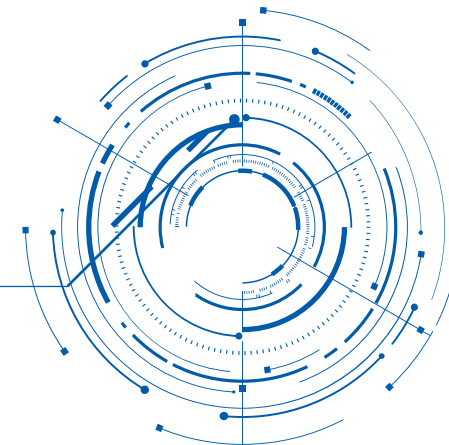


# Avaliação econômica

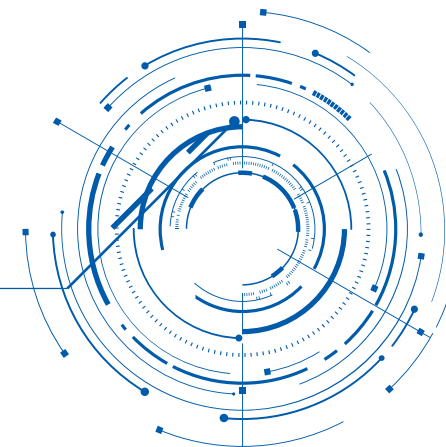
**Tabela 4 – Medicamentos, doses e custos dos tratamentos em segunda linha considerados no modelo.**

Medicamento	Apresentação	Unidade da dose	Preço por apresentação (PF 18%)	Custo médio por paciente por ciclo em que recebe
Ramucirumabe	500 MG SOL INJ CT FA VD INC X 50 ML	10 mg/kg IV a cada 3 semanas	R\$ 23.173,68	R\$ 30.505,83
Docetaxel	20 MG/ML SOL DIL INFUS INJ CT FA VD TRANS X 4 ML	75 mg/m <sup>2</sup> IV a cada 3 semanas	R\$ 3.930,87	R\$ 6.338,53
Pemetrexede	Pó liofilizado para solução injetável 100 mg: 1 frasco-ampola com 15 mL	500 mg/m <sup>2</sup> IV a cada 3 semanas	R\$ 1.123,72	R\$ 9.663,99
Cisplatina	Caixa contendo um frasco-ampola com 100 mL (100mg/mL)	75 mg/m <sup>2</sup> IV a cada 3 semanas	R\$ 266,55	R\$ 343,85
Carboplatina	Embalagem contendo 01 frasco-ampola de 15 mL com 150 mg de carboplatina	400 mg/m <sup>2</sup> IV a cada 3 semanas	R\$ 229,10	R\$ 1.050,78
Platina - Custo médio considerando proporções de uso de cis/carboplatina	(ver coluna custo médio por paciente por ciclo)	(ver coluna custo médio por paciente por ciclo)	(ver coluna custo médio por paciente por ciclo)	R\$ 728,42

Fonte: Dossiê do demandante



# Avaliação econômica



**Tabela 5 – Estimativa para o custo médio por paciente tratado em segunda linha, de acordo com o tratamento recebido em primeira linha.**

Opções para o tratamento de segunda linha	Duração mediana considerada	Número de doses (ciclos de tratamento)	Custo por dose	Custo total médio por paciente em segunda linha <sup>c</sup>
Pemetrexede + Platina (após Tepotinibe)	5,5 meses = 24 semanas <sup>a</sup>	7	R\$ 10.392,41	R\$ 72.746,88
Docetaxel + Ramucirumabe (após IT + QT)	4,5 meses = 20 semanas <sup>b</sup>	6	R\$ 36.844,36	R\$ 221.066,18

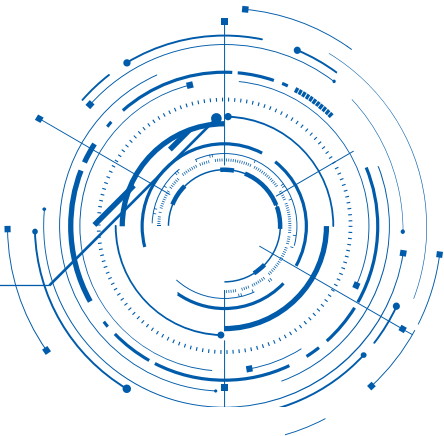
a. Estudo KEYNOTE-789 – Yang, JC et al. Journal of Clinical Oncology Volume 41, Number 17\_suppl [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17\\_suppl.LBA9000](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9000)

b. Estudo REVEL – Garon et al. Lancet, Volume 384, ISSUE 9944, P665-673, August 23, 2014

c. No modelo econômico, esses valores são ponderados pela proporção de pacientes falhados na primeira linha e que efetivamente recebem a segunda linha (57%)

IT + QT, imuno-quimioterapia com Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina

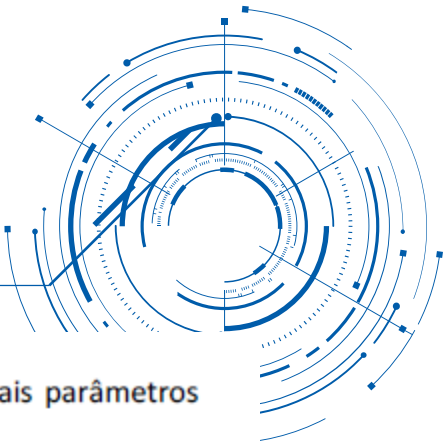
# Avaliação econômica



**Tabela 6 – Resultados da custo-minimização de tepotinibe em relação à terapia combinada de imunoterapia e quimioterapia (pembrolizumabe + pemetrexede + platina), indicação para pacientes sem tratamento prévio (1L)**

	Medicamento	Administração	Tratamentos subsequentes	Custo total no horizonte temporal	Diferença de custos, paciente sem tratamento prévio (1L)
Tepotinibe (referência)	R\$ 586.909,06	R\$ 0,00	R\$ 41.465,72	R\$ 628.374,75	-R\$ 274.162,52
Imunoterapia + Quimioterapia (Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina)	R\$ 773.970,15	R\$ 2.559,40	R\$ 126.007,72	R\$ 902.537,28	

# Avaliação econômica

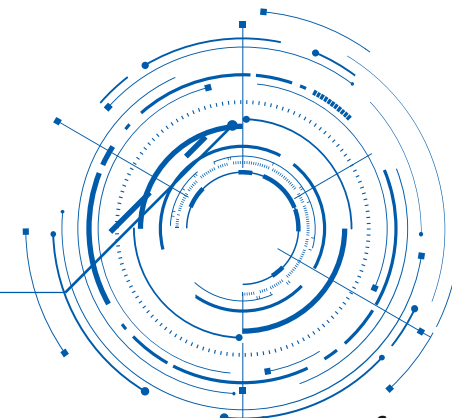


**Tabela 7** – Resultados das análises de sensibilidade determinísticas aplicadas ao modelo de custo-minimização. A cada variação, os demais parâmetros permanecem inalterados em relação ao caso-base

Parâmetro Avaliado		Valor no caso-base	Valor testado	Resultado obtido para a custo-minimização
Taxa de desconto para custos		0%	5%	Economia de recursos favorecendo tepotinibe, -R\$ 405.481,36 por paciente
Horizonte de tempo		2 anos	1 ano	Economia de recursos favorecendo tepotinibe, -R\$ 191.592,73 por paciente
Alteração no método para considerar a duração média de cada tratamento	Opção 1, curvas de utilização ao longo do tempo extrapoladas por distribuições paramétricas		Opção 2, duração do tratamento = SLP	Economia de recursos favorecendo tepotinibe, -R\$ 81.220,12 por paciente
Custos de segunda linha terapêutica		Incluídos	Não incluídos	Economia de recursos favorecendo tepotinibe, -R\$ 189.620,52 por paciente



# Análise crítica da Avaliação Econômica



## Pontos positivos

1. A avaliação econômica seguiu todas as normas, recomendações e premissas de uma ACM bem conduzida e bem apresentada, conforme as diretrizes atuais da ISPOR e NICE.
2. Os comparadores são adequados.
3. A análise de sensibilidade, demonstra muito bem a manutenção da economia de recursos diante das possíveis variações nos resultados de ACM.

## Pontos negativos

1. A análise do tipo custo-minimização tem limitações quanto a possíveis diferenças na efetividade que não foram capturadas nos resultados dos estudos selecionados.
2. O horizonte temporal de dois anos parece ser insuficiente para capturar as variações na história natural da doença, no entanto considerando tratar-se de ACM, bem como, o CPNPC ser de mau prognóstico com sobrevida curta, este tempo pode ser considerado aceitável.



# Recomendação



- ✓ Considerando-se a qualidade da certeza de evidência como a baixa no estudo apresentado.
- ✓ Considerando-se que nas análises das coortes aninhadas ao ensaio clínico avaliado (VISION), os resultados são bastante favoráveis ao tepotinibe nos principais desfechos.
- ✓ Considerando-se tratar de terapia oral.
- ✓ Considerando-se que comparação direta da intervenção com os comparadores ideais.
- ✓ Considerando-se que na AIO, há indícios de que com a tecnologia em avaliação há economia de recursos para o SSS.
- ✓ Considerando-se que na ACM, os indícios de economia de recursos se mantêm estável, e esta estabilidade se repete na análise de sensibilidade.

**Sugere-se a incorporação da tecnologia avaliada.**



## Núcleo de Avaliação em Tecnologia em Saúde(NATS)

Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão  
Preto - HC-FMRP

Universidade de São Paulo - USP

**UAT 133**

**TEPOTINIBE PARA CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC) AVANÇADO  
COM MUTAÇÃO DO TIPO *SKIPPING* NO ÉXON 14 DO GENE MET (METEX14)**

**RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC**

**32ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**21/08/2024**

- **Protocolo:** 2024.2.000195
- **Proponente:** Merck S/A.
- **Nº UAT:** 133
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Tepotinibe
- **Indicação de uso:** Tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) com alterações do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** Quimioterapias e imunoterapias contempladas na saúde suplementar

## PERGUNTA DE PESQUISA

O uso do tepotinibe é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado, com mutação do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET (METex14), quando comparado às terapias disponíveis no setor de saúde suplementar?

<b>P</b> (população)	Pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado com mutação <i>skipping</i> no METex14
<b>I</b> (intervenção)	<b>Tepotinibe</b>
<b>C</b> (comparadores)	Placebo, nenhum tratamento, quimioterapias e imunoterapias contempladas na saúde suplementar
<b>O</b> (desfecho)	<b>Primários:</b> Sobrevida global; Sobrevida livre de progressão e Eventos adversos graves <b>Secundários:</b> Taxa de resposta; Qualquer evento adverso e Qualidade de vida
<b>T</b> (tipos de estudos)	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados e estudos de braço único (experimentais)

- ❑ O PROPONENTE incluiu 7 publicações, sendo 5 artigos de análises do estudo pivotal **VISION** e 2 resumos de congresso com comparações indiretas do tipo MAIC (*Matching-Adjusted Indirect Comparison*).
  - Os artigos incluídos relatam diferentes análises, desfechos e subgrupos em relação à publicação principal do VISION.
  
- ❑ Os PARECERISTAS incluíram 39 citações relacionadas ao estudo **VISION**, que abrangem resumos de congresso e análises de acompanhamento do ensaio clínico.

- **VISION:** Estudo multicêntrico (mais de 130 locais em 11 países), cujo objetivo é avaliar a atividade antitumoral e o perfil de efeitos colaterais de Tepotinibe 500mg (VO 1x/dia) até a progressão da doença, retirada do consentimento ou eventos adversos que levem à descontinuação.
  - Ensaio clínico não randomizado, aberto, de fase II;
  - Pacientes adultos com CPCNP avançado ou metastático com METex14 com ou sem tratamento prévio com doença mensurável (RECIST 1.1) e Performance de 0-1 na ECOG-OS;
  - **N = 313 (todos os participantes) e N = 164 (1ª linha):**
    - ❑ Coorte A: pacientes com mutações do tipo *skipping* do éxon 14 do MET (N=152);
    - ❑ Coorte B: pacientes com doença amplificada por MET (sem mutações de salto METex14);
    - ❑ Coorte C: nova coorte de pacientes com mutações *skipping* METex14 para análise confirmatória dos resultados na coorte A (N=161);
  - **Desfecho primário:** taxa de resposta objetiva confirmada; e **desfechos secundários:** resposta objetiva avaliada pelo investigador, a duração da resposta, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global.



Características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE: Intervenção (Tepotinibe)

Referência (Autor, ano)	Desenho	População	Tempo médio de acompanhamento (seguimento)
Paik et al, 2020	VISION	N = 313 1L (N = 164), 2L ou 3L Média de idade 1L: 74 anos	Data de corte: 01/01/20 Eficácia: 17,4 meses de seguimento Segurança: 11,8 meses de seguimento
Let et al, 2022	VISION	N = 152 1L (N = 69), 2L ou 3L Média de idade: 73,1 anos	Data de corte: 01/07/20 Coorte A: 16,4 meses
Veillon et al, 2022	VISION	N = 255 1L (N = 125), 2L ou 3L Média de idade: 72 anos	Data de corte: 01/07/20 Média de duração do tratamento: 5,1 meses
Yang et al, 2023	VISION	N = 273 Média de idade: 72 anos	Data de corte: 01/02/21 Média de duração do tratamento: 6,3 meses
Mazieres et al, 2023	VISION Acompanhamento de longo prazo	N = 313 1L (N = 164), 2L ou 3L Média de idade 1L: 74 anos	Data de corte: 20/11/22 Coorte A: 35 meses Coorte C: 18 meses



Cont. características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE:

Estudo (Autor, ano)	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Tempo médio de acompanhamento
Vioix et al, 2022	MAIC - Resumo de congresso	Média de idade: VISION: 73,8 anos KEYNOTE-189*: 65 anos	Tepotinibe (VISION)	Pembrolizumabe + Quimioterapia (pemetrexede + platina) (KEYNOTE-189)	Data de corte: 02/2021

**KEYNOTE-189\* e VISION:** observou-se importantes diferenças entre as populações. 70% do tamanho da amostra foi perdida pela ponderação com a população do VISION. O *status* do MET não mensurado no KEYNOTE-189 e o status PD-L1 não coletado no estudo VISION.

Christopoulos et al, 2023	MAIC - Resumo de congresso	VISION 1L: <b>N = 111</b> Média de idade: 74 anos TOGETHER** 1L: <b>N = 26</b> Média de idade: 66,8 anos	Tepotinibe (VISION)	Imunoterapia + Quimioterapia (TOGETHER)	Data de corte: 01/2023
---------------------------	----------------------------	---	---------------------	---	------------------------

**TOGETHER:** combinação de dados de mundo real de pcs com CPCNP *skipping* METex14 para aferir desfechos de MR antes da aprovação dos inibidores do MET. As ITC foram realizadas com reponderação do escore de propensão de pcs que receberam imunoterapia (IT) 1L isoladamente ou com quimioterapia (IT+QT) para corresponder às características de 111 pcs que receberam 1L de tepotinibe no VISION.

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção / Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação
<b>Paik 2020 [estudo VISION]</b>	130 centros em 11 países	Ensaio clínico não randomizado de braço único (fase II)	<p><b>n = 313 (todos os participantes)</b>  <b>n = 164 (1ª linha)</b></p> <p><b>Coorte C, n = 161, &gt;18 meses de acompanhamento</b></p> <p><b>Coorte A, n = 152, &gt;35 meses de acompanhamento</b></p>	<p><b>Tepotinibe 500mg</b>  1x ao dia - via oral</p> <p>(Estudo de braço único)</p>	<p><b>Primário:</b> Taxa de resposta objetiva  <b>Secundário:</b> Taxa de resposta objetiva avaliada pelo investigador; Duração da resposta; Sobrevida livre de progressão; Sobrevida global; Eventos adversos e Qualidade de vida</p> <p><b><i>Timepoint: 18 e 35 meses</i></b></p>

- ❑ Os PARECERISTAS apresentaram os resultados do estudo pivotal **Paik et al, 2020**, uma vez que publicações posteriores do VISION, com um tempo de seguimento superior a 17,4 meses, corroboraram os resultados para os desfechos avaliados.
- ❑ Os resultados dos desfechos eventos adversos graves (EAG), quaisquer eventos adversos (EA) e qualidade de vida (QV) foram apresentados considerando a população total avaliada no estudo (com ou sem tratamento prévio), pois para estes desfechos não foram publicados dados estratificados quanto ao tratamento prévio.

## Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS:

Desfechos de Eficácia	EC VISION (Paik 2020): Coortes A + C (1ª Linha)		
<b>Sobrevida Global (SGm)</b> n= 98/164	21,3 meses (IC 95% 14,2 a 25,9)		
<b>Sobrevida Livre de Progressão (SLPm)</b> n= 81/164	12,6 meses (IC 95% 9,7 a 17,7)		
<b>Taxa de resposta objetiva parcial (TRO)</b> n= 164	57,3% (IC95% 49,4 a 65)		
<b>Eventos Adversos Graves (EAG)</b> n= 159/313	<b>50,8%</b>	Eventos adversos que levaram à descontinuação permanente do tratamento	24,9%
		Eventos adversos que levaram à morte	13,1%
<b>Qualquer Evento Adverso (EA)</b> n= 310/313	<b>99%</b>	Edema periférico	67,1%
		Hipoalbuminemia	23,6%
		Aumento de alanina transaminase	14,1%

## Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS:

Desfechos de Eficácia	EC VISION (Garassino, 2020): Coorte A <= 2ª Linha	
<b>Qualidade de Vida*</b> (Tempo até deterioração em 10 pontos) (TTD mediana)	QLQ-C30	15,2 meses (IC95% 5,6 a 33,2)
	QLQ-LC13	Tosse: 19,3 meses (IC95% 11,1 a n.e) Dispneia: 5,6 meses (IC95% 3,3 a 11,1) Dor no peito: 24,9 meses (IC95% 11,1 a n.e)
	EQ-5D-5L VAS	11,1 meses (IC95% 5,8 a 19,4)

\*Garassino MS, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with NSCLC harboring MET exon 14 skipping (METex14) treated with tepotinib. Annals of Oncology. 2020

- ❑ O PROPONENTE utilizou a *NewCastle-Ottawa Scale* (NOS) – Escala de Avaliação de Qualidade para Estudos de Coorte, em formato adaptado para estudos de coorte com braço único (3 domínios dos 9 que a ferramenta original inclui foram removidos por se tratar de grupo comparador).
- ❑ Para a avaliação crítica das MAICs, o PROPONENTE utilizou os critérios descritos por *Jiang et al.*
- ❑ Os PARECERISTAS utilizaram a ferramenta RoB-1 para avaliação do risco de viés, que foi adaptada, tendo em vista a falta de ferramentas desenvolvidas para avaliar o risco de viés de ensaios clínicos braço único.

# RISCO DE VIÉS OU QUALIDADE METODOLÓGICA

## ANÁLISE DOS PARECERISTAS

Estudo	PAIK et al, 2020 (estudo VISION)	
RISCO	Domínio	Desfechos/Justificativa
ALTO RISCO	Geração da sequência de locação	<p>Todos (exceto SG e Taxa de Resposta* p/ Mascaramento – avaliadores dos desfechos)</p> <p>Estudo de braço único e <i>open label</i></p>
	Sigilo de alocação	
	Dados incompletos dos desfechos	
	Mascaramento (participantes e equipe) Mascaramento (avaliadores dos desfechos)*	
BAIXO RISCO	Mascaramento (participantes e equipe) Mascaramento (avaliadores dos desfechos) – Taxa de Resposta*	<p>SG - Apesar de estudo <i>open label</i>, o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.</p> <p>Tx de Resposta*: o desfecho foi avaliado por um comitê independente.</p>
	Relato seletivo dos desfechos	<p>O protocolo do estudo foi registrado de maneira prospectiva. Desfechos relevantes foram planejados antes do início do recrutamento.</p>

- ❑ A avaliação da certeza do conjunto final das evidências foi realizada pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS (abordagem GRADE), com discordâncias.
  - O **PROponente** apresentou Tabela GRADE demonstrando uma **Certeza da Evidência BAIXA** para cada **desfecho** elencado no PICO da proposta.
  - Para os **PARECERISTAS**, a certeza no conjunto final das evidências foi avaliada como **MUITO BAIXA** para **todos os desfechos do PICO**:
    - ❖ A certeza da evidência foi reduzida em três níveis devido à inexistência de estudo apropriado para responder à questão de interesse;
    - ❖ A certeza da evidência proveniente de estudo braço único é limitada para qualquer conclusão sobre a eficácia e a segurança comparativa do Tepotinibe quanto ao placebo ou imunoterapia do Rol; logo, tem-se muito pouca confiança na estimativa do efeito.



Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS

Tepotinibe					
Paciente ou população: pacientes com câncer de pulmão de não células pequenas avançado com mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET					
Contexto: domiciliar					
Intervenção: tepotinibe					
Comparação: sem comparador					
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)*	Efeito relativo (IC95%)	No de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação *
	Risco com tepotinibe				
Sobrevida global	Sobrevida global mediana de 21,3 meses; IC 95% 14,2 a 25,9	-	164* (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-
Sobrevida livre de progressão	Sobrevida livre de progressão mediana de 12,6 meses; IC 95% 9,7 a 17,7	-	164* (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-
Eventos adversos graves	50,8% dos participantes apresentaram eventos adversos graves	-	313** (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-
Taxa de resposta	A taxa de resposta objetiva parcial de 57,3% (IC95% 49,4 – 65)	-	164* (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-
Qualquer evento adverso	99% dos participantes apresentaram eventos adversos	-	313** (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-
Qualidade de vida (Tempo até deterioração em 10 pontos)	QLQ-LC13: tosse (19,3 meses, IC95% 11,1 a n.e), dispneia (5,6 meses, IC95% 3,3 a 11,1), dor no peito (24,9 meses, IC95% 11,1 a n.e)	-		⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-
	QLQ-C30: 15,2 meses, IC95% 5,6 a 33,2	-		⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-
	EQ-5D-5L VAS: 11,1 meses, IC95% 5,8 a 19,4	-		⊕○○○ muito baixa <sup>a</sup>	-

Ensaio clínico não randomizado (braço único experimental) sem grupo comparador: redução de três níveis.

- ❑ Não foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura, equipamentos específicos ou outros dispositivos para a utilização da tecnologia proposta que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

- ❑ **CDA** (Canadá): Recomendou o não reembolso do Tepotinibe para o tratamento do CPCNP avançado irressecável ou metastático METex14; concluiu que o efeito do medicamento é incerto para a população-alvo.
- ❑ **NICE** (Reino Unido): Recomendou Tepotinibe para o tratamento do CPCNP avançado METex14 em adultos, mediante oferta do medicamento pela empresa conforme os arranjos comerciais; decisão informada pelas evidências do estudo VISION.
- ❑ **SMS** (Escócia): Aprovou o uso do Tepotinibe para o tratamento do CPCNP avançado METex14 em adultos apenas no contexto do arranjo comercial de acesso dos pacientes à tecnologia.
- ❑ **PBAC** (Austrália): Recomendação do Tepotinibe para NSCLC avançado ou metastático IV com alteração genética METex14 após parecer do MSAC (Comitê Consultivo de Serviços Médicos) sobre o financiamento do teste de diagnóstico necessário para identificar as alterações genéticas METex14.
- ❑ **CONITEC** (Brasil) e a **HAS** (França): Não possuem um relatório de ATS publicado sobre a tecnologia.

- ❑ **Os PARECERISTAS entenderam que a principal limitação das evidências é a ausência de estudos experimentais comparativos entre o Tepotinibe e as alternativas consideradas no relatório de análise crítica.**
- **É válida a afirmação de que a condição é rara, mas as incertezas inerentes ao tipo de análise disponível devem ser ressaltadas e consideradas no processo de tomada de decisão.**

## Dados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** “custo-minimização”
- **Comparadores:** Imunoterapia combinada à quimioterapia
- **Resultado:** Redução média de - R\$ 274.162,52 de custos de tratamento em relação ao tratamento com o comparador

## RESSALVAS:

- O modelo de custo-minimização não considera diferenças de efetividade da intervenção e do controle, por isso não é o modelo mais adequado para uma doença oncológica agressiva;
- Porém, não há evidências comparativas entre o tepotinibe e placebo/outras intervenções, por isso a aplicação de outros modelos mais complexos é limitada.

## AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

Itens	Resultados
<b>Comparador:</b>	Imunoterapia combinada à quimioterapia
<b>População-alvo:</b>	Média anual de 159 pacientes
<b>Difusão:</b>	Progressiva de 30% a 70% ao ano (equivalente ao apresentado pelo proponente) Média anual de 80 pacientes tratados com a tecnologia
<b>Impacto orçamentário incremental:</b>	Economia de recursos: -R\$ 137,5 milhões em 5 anos média anual de -R\$ 27,5 milhões

## Considerações sobre a AIO:

- O resultado da análise de impacto orçamentário calculada pelo parecerista no relatório de análise crítica é similar ao da análise apresentada pelo PROPONENTE, e compatível com a inclusão de uma tecnologia menos custosa do que a terapia atualmente incorporada.

- ❑ A melhor evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do Tepotinibe em adultos com CPCNP avançado do tipo METex14 sem tratamento prévio é proveniente de um ensaio clínico fase II sem grupo comparador e com alto risco de viés.
- ❑ Os resultados indicam incertezas (evidência de certeza muito baixa) acerca da eficácia e da segurança desse medicamento em decorrência de limitações metodológicas relacionadas ao alto risco de viés do estudo e à ausência de grupo comparador.
- ❑ Portanto, **com base em evidências de muito baixa certeza**, oriundas de um ensaio clínico braço único, **os efeitos do Tepotinibe em pacientes com CPNPC são incertos** para os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso, taxa de resposta objetiva e qualidade de vida.



- ❑ Embora o modelo de avaliação econômica apresentado pelos proponentes não seja o mais adequado para uma doença oncológica agressiva, a falta de evidências comparativas entre o tepotinibe e placebo/outras intervenções limitaria a aplicação de outros modelos mais complexos.
- ❑ O recálculo realizado pelos pareceristas foi similar ao da análise apresentada pelo PROPONENTE e aponta para uma economia de recursos, em média, de -R\$ 27,5 milhões ao ano a partir da inclusão da tecnologia.



DISQUE ANS  
0800 701 9656



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



Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105



[ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS\\_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans\\_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



[ansreguladoraoficial](https://www.youtube.com/ansreguladoraoficial)

**32ª Reunião Técnica da COSAÚDE****21/08/2024**

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ADRIANO GONCALVES E SILVA	ICTR CURITIBA - PROPONENTE
2	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
3	ANDREIA BESSA	FEBRARARAS
4	ANNA SOUSA	ANS
5	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRMGE
7	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
8	CAMILA PEPE	ORIGIN HEALTH
9	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
10	CARLA MARIA BOQUIMPANI DE MOURA FREITAS	HEMORIO / GRUPO ONCOCLÍNICAS
11	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
12	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
13	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
14	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
15	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
16	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
17	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
18	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ASSECTOR A SERVIÇO DA UNIDAS
19	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
20	FARADIBA SARQUIS SERPA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA
21	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
22	FERNANDA LOU SANS MAGANO	CNS
23	FLAVIA C DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS

24	FLAVIA MAOLI MAGALHÃES DE OLIVEIRA	INSTITUTO CAMALEÃO
25	FLAVIA TANAKA	ANS
26	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
27	GUILHERME GEIB	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA
28	HELENA ESTEVES	ONCOGUIA
29	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
30	ISABELLA V DE OLIVEIRA	UNIDAS
31	JEANE MACHADO	ANS
32	JOHNNY MARTINS	NOVARTIS
33	JORGE VAZ PINTO NETO	ABHH - AMB
34	JULIA SIMOES CORREA GALENDI	NATS UNIMED DO BRASIL
35	KAREN BEATRIZ TAVEIRA BARROS DUARTE	PROCON/MA - PROCONS BRASIL
36	KATIA BORGIA BARBOSA PAGNANO	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA
37	LEONARDO MOTTA SOARES	ANS
38	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA)
39	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE
40	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
41	MARIA CECILIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA	AFAG ASSOCIAÇÃO FAMILIARES, AMIGOS E PORTADORES DE DOENÇAS GRAVES
42	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE
43	MICHELINE MARIE MILWARD DE AZEVEDO MEINERS	ANAD/UNB
44	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
45	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
46	NATÁLIA CALDEIRA DE CARVALHO	MERCK
47	NINA VICTORIA MENEZES DE MELO DE OLIVEIRA	ABRALE - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA
48	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
49	ROBERTO DE OLIVEIRA VELLASCO	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
50	ROGÉRIO HOEFLE	ROGÉRIO HOEFLE
51	SIMONE ASSUMPÇÃO PEROBA	CNC
52	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS

53	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
54	VALERIA NASCIMENTO BRION	CNC