

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Ofatumumabe para pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente que falharam ou possuem contraindicação ao uso de natalizumabe (UAT 75)

No dia 16 de maio de 2023, na 16ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a primeira etapa da discussão preliminar sobre a proposta de atualização do Rol para o *Ofatumumabe para pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente que falharam ou possuem contraindicação ao uso de natalizumabe*.

Nesta ocasião, foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente NOVARTIS BIOCIENTIAS SA e de contrapontos por representantes da FenaSaúde.

Já no dia 05 de junho de 2023, na 1ª reunião técnica extraordinária da COSAÚDE, foi realizada a segunda etapa da discussão preliminar sobre a proposta de atualização do Rol para o *Ofatumumabe*, com a apresentação do Relatório de Análise Crítica (RAC) pela ANS.

As reuniões foram realizadas em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 14.307/2022 e o conteúdo integral das reuniões está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

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:

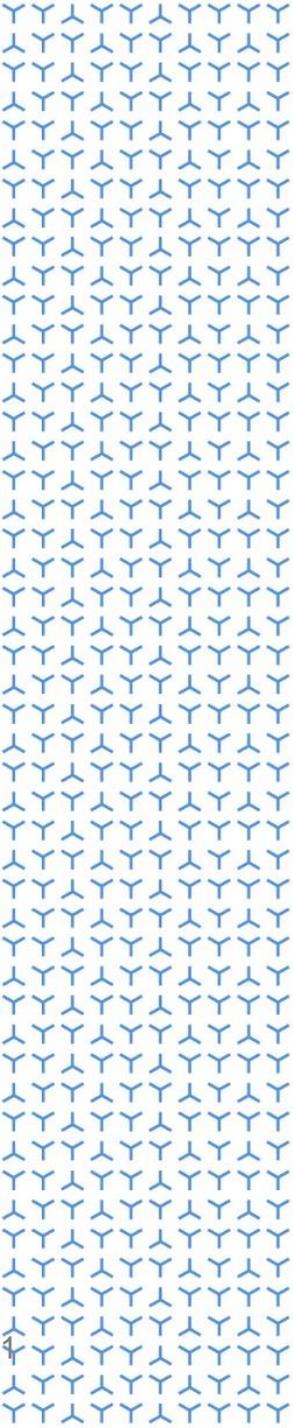
- Manifestaram posicionamento favorável à incorporação da proposta: CNS, COFEN, NUDECON, Fundação Procon SP, Federação Brasileira de Hospitais – FBH, Federação Brasileira de Hemofilia
- A AMB endossou a posição da Academia Brasileira de Neurologia ABN e é favorável à incorporação da tecnologia
- FenaSaúde, Unimed do Brasil e UNIDAS manifestaram não recomendar a incorporação de ofatumumabe para o tratamento de adultos com esclerose múltipla recorrente após falha ou contraindicação ao natalizumabe, devido à alta incerteza dos estudos utilizados para embasar a submissão, por se tratar de revisão sistemática com meta-análise de comparação indireta. Ainda, a

heterogeneidade da população do estudo pivotal de ofatumumabe reduz ainda mais a qualidade da evidência apresentada. Essas incertezas dos estudos também refletem nos cálculos dos estudos de avaliação econômica e impacto orçamentário apresentados, que parecem estar subestimando o real custo da tecnologia para a Saúde Suplementar.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença



Ofatumumabe para o tratamento da esclerose múltipla recorrente na falha ou contraindicação ao uso de natalizumabe

André Bichels – Gerente Médico na Novartis

Cyntia Fioratti – Gerente de Acesso e HEOR na Novartis

16 de maio de 2023

Conflito de interesses

- De acordo com RDC 96/2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária

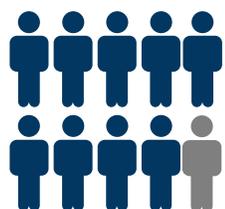
DECLARAMOS QUE POSSUÍMOS VÍNCULO EMPREGATÍCIO COM A NOVARTIS
BIOCIÊNCIAS

- Este material é destinado apenas para fins de formação científica e médica
 - Não pode ser utilizado para promover quaisquer produtos da Novartis

Proposta de incorporação: ofatumumabe para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente que falharam ou possuem contraindicação ao uso de natalizumabe

ALTA EFICÁCIA

Controle de Doença¹



9 em 10 pacientes com ofatumumabe atingiram NEDA-3 no 2º ano (vs. 5 em 10 com teriflunomida)¹

No final do 4º ano de seguimento, ~93% dos pacientes se mantiveram em NEDA-3, demonstrando benefício contínuo.²

PERFIL DE SEGURANÇA

Perfil de segurança^{3,4}

	Qualquer EA	EA levando à descontinuação	EAs graves
TER	788 (84.2%)	49 (5.2%)	74 (7.9%)
OFA	791 (83.6%)	54 (5.7%)	86 (9.1%)

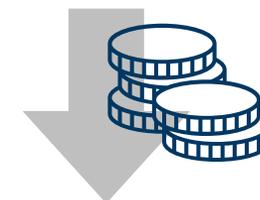
Até 4 anos de seguimento, não foi identificado nenhum novo tipo de risco ou aumento das taxas de Eventos Adversos.

Infecções mais comuns: nasofaringite (17,5%), trato respiratório superior (11,1%), infecções do trato urinário (10,9%)

SISTEMA DE SAÚDE

Análise Econômica

Análise de custo-minimização e impacto orçamentário demonstraram que a incorporação de ofatumumabe trará **economia para o sistema de saúde**



1. NEDA-3 (no evidence of disease activity / Ausência da atividade de doença).

Linha de cuidado

DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO (DUT) 65.13 ESCLEROSE MÚLTIPLA¹

Fluxograma de cuidado EMRR e EMSP:

- 1 betainterferona, glatirâmer ou teriflunomida
- 2 betainterferona, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou fingolimode
- 3 fingolimode ou natalizumabe, caso o fingolimode tenha sido prescrito em segunda linha ou caso haja contraindicação ao seu uso

↙ **Na falha terapêutica ou contra indicação ao natalizumabe: **alantuzumabe ou ocrelizumabe ou ofatumumabe****

EMRR: Esclerose Múltipla Recorrente Remitente; EMSP: Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva

ESCLEROSE MÚLTIPLA

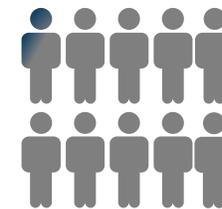


Doença neurodegenerativa imunomediada e desmielinizante que atinge o sistema nervoso central.^{1,2}

Apresenta características clínicas heterogêneas, além de ser multifatorial.^{1,2}



É a causa neurológica mais comum de **incapacidade** (não traumática) em jovens adultos.⁷



Prevalência no Brasil:
12,5 a 19 casos/ 100.000 habitantes.³⁻⁵

 **~85%** dos pacientes apresentam a forma remitente-recorrente.⁶



Impacto da doença

Ao longo dos anos, os pacientes acumulam danos neurológicos permanentes e progressão da incapacidade. ^{1,2}

A doença afeta principalmente jovens adultos, com início da doença entre 20 e 40 anos, impactando em perda de produtividade e impacto negativo para a sociedade. ²⁻⁴

QVRS – qualidade de vida relacionada à saúde ⁵⁻⁹

Pacientes com EM apresentam pior QVRS que a população geral e que pacientes com outras doenças crônicas.



Saúde mental (ansiedade, depressão)
Domínio físico (fadiga, incapacidade, dor)
Comprometimento cognitivo

Funcionamento prejudicado na vida diária ⁵
(pior se necessária a ajuda de cuidadores, dificultando as relações familiares, laborais e dinâmicas sociais.)



Utilização de Recursos e Perda de Produtividade ⁴

Média anual: R\$ 33.872,00 / paciente

81% Custos Diretos

19% Custos Indiretos

Paciente e Cuidado Informal
31%

Sistema de Saúde
50% do valor total

Perda de produtividade - principalmente licença permanente ou de longo-prazo

Um arsenal terapêutico amplo permite tratamentos mais efetivos e personalizados ¹



A esclerose múltipla é uma doença heterogênea quanto ao curso clínico, manifestações e locais de lesões inflamatórias e resposta ao tratamento²⁻³

A avaliação individualizada de cada paciente é importante para a escolha da terapia mais adequada ¹⁻²

ESCOLHA DO TRATAMENTO ^{1,4-5}



Características do paciente



Características do medicamento



Estilo de vida do paciente e probabilidade de adesão

Perfil de segurança dos tratamentos atualmente disponíveis ⁴⁻¹⁰

Anticorpos monoclonais atualmente disponibilizados no Rol são altamente eficazes.



Porém, consta na literatura que essas terapêuticas **apresentam questões de segurança e/ou tolerabilidade** que podem impossibilitar o início ou continuidade do tratamento.

Ofatumumabe

Anticorpo monoclonal anti-CD20, 100% humano, que age depletando seletivamente as células B ¹

Posologia:

Dose de 20 mg de ofatumumabe administrado por injeção subcutânea mensal durante o período de manutenção (após indução no Mês 1).



Eficácia e segurança estabelecidas^{1,2}. Classificado como tratamento de alta eficácia e seguro^{2,3}

Taxa anual de surtos*¹

Redução relativa na taxa de surto anualizada:²



ASCLEPIOS I
50,5%
p<0,001

ASCLEPIOS II
58,5%
p<0,001

Atividade inflamatória#

Número de lesões Gd + T1 (redução relativa)²



ASCLEPIOS I
97%
p<0,001

ASCLEPIOS II
94%
p<0,001

Controle de Doença¹¹



9 em 10 pacientes com ofatumumabe atingiram NEDA-3 no 2º ano (vs. 5 de 10 em teriflunomida)⁴

No final do 4º ano de seguimento, ~93% dos pacientes se mantiveram em NEDA-3, demonstrando benefício contínuo.⁵

Perfil de segurança^{2,6}

	Qualquer EA	EA levando a descontinuação	EAs graves
TER	788 (84.2%)	49 (5.2%)	74 (7.9%)
OFA	791 (83.6%)	54 (5.7%)	86 (9.1%)

Até 4 anos de seguimento, não foi identificado nenhum novo tipo de risco ou aumento das taxas de Eventos Adversos. Infecções mais comuns: nasofaringite (17,5%), trato respiratório superior (11,1%), infecções do trato urinário (10,9%)

* Em comparação com a teriflunomida. I. Desfecho primário do estudo. # Desfecho secundário, lesões em T1 na ressonância magnética. II. NEDA-3 (no evidence of disease activity / Ausência da atividade de doença).

1. Bula ofatumumabe para profissionais da saúde. 2. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2020;383(6):546-557.; 3. Freeman L et al. CNS Drugs. 2022. 36(12):1285-1299. 4. Hauser SL et al. Presented at: 6th Congress of the European Academy of Neurology; May 23-26, 2020. Virtual congress. LB62. 5. Kuhle, J et al. Presented at the 38th Congress of theECTRIMS. 26-28 October, 2022, Amsterdam, the Netherlands. 6. Saccà, F. et al. Oral Presentation number: OPR134; European Academy of Neurology – Vienna, Austria. 2022, June 25-28, 2022

Revisão Sistemática de Literatura

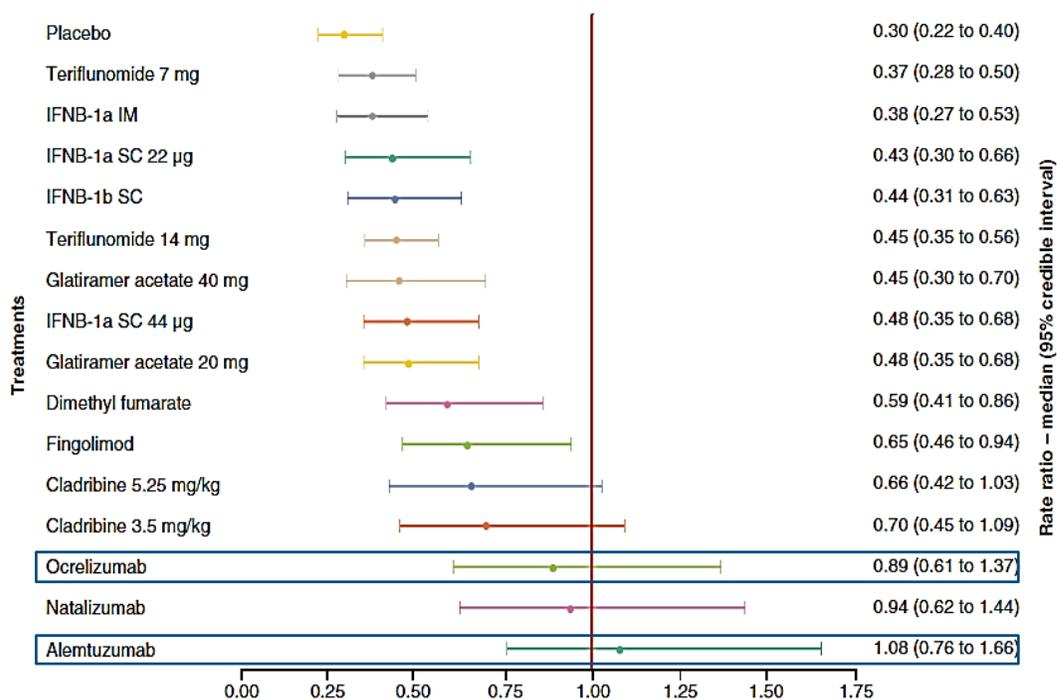
P - População	Pacientes com EMR que falharam ou que têm contraindicação ao natalizumabe.
I - Intervenção	Ofatumumabe
C - Comparação	Alentuzumabe e ocrelizumabe
O - Desfechos	Avaliação clínica: taxa anualizada de surtos, progressão da incapacidade, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
T - Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados.

Autores	Publicação	Ano	Desfecho avaliado
Śladowska <i>et al.</i>	<i>Neurological Sciences</i>	2022	Segurança
Liu <i>et al.</i>	<i>Autoimmunity Reviews</i>	2021	Eficácia e segurança
Samjoo <i>et al.</i>	<i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i>	2021	Eficácia
Samjoo <i>et al.</i>	<i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i>	2020	Eficácia

Qualidade da evidência: moderada para todos os desfechos avaliados.

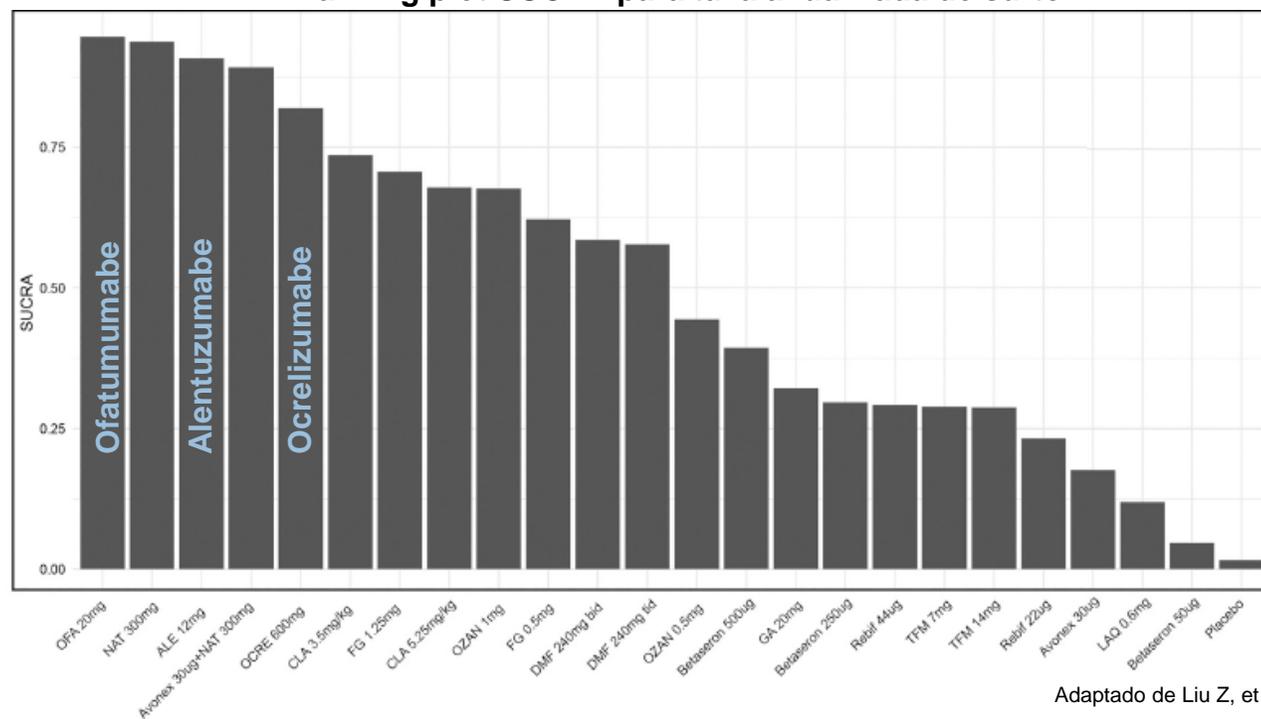
Ofatumumabe se mostrou similar a ocrelizumabe e alentuzumabe quanto à taxa anualizada de surtos em análises de comparação indireta ^{1,2}

Resultados da metanálise em rede – Taxa Anualizada de Surto (ofatumumabe versus comparador)



Ainda, um dos estudos encontrou que ofatumumabe é a terapia com maior probabilidade de reduzir surtos²

Ranking plot SUCRA para taxa anualizada de surto³



Adaptado de Liu Z, et al 2021 ²

OFA: ofatumumabe; NAT: natalizumabe; ALE: alentuzumabe; OCR: ocrelizumabe; CLA: cladribina; OZAN: ozanimode; FG: fingolimode; DMF: dimetil fumarato; GA: acetato de glatiramer; TFM: teriflunomida; LAQ: laquinimode

Os valores de SUCRA fornecem as probabilidades do TMD ou placebo no ranking

IFNB: interferon beta; IM: Intramuscular; SC: Subcutâneo; TMD: terapia modificadora da doença; SUCRA: Surface under cumulative ranking curve – área sob a curva de ranking acumulada

1. Samjoo IA, et al. J Comp Eff Res. 2020;9(18):1255–74. 2. Liu Z et al. Autoimmun Rev. 2021 Jun;20(6):102826.

Ofatumumabe apresenta um perfil de segurança favorável entre as terapias de alta eficácia atualmente disponíveis no Rol da ANS¹

Resultados de análise comparativa de TMD de alta eficácia – Eventos adversos¹

(apresentados como OR com 95% IC; resultados estatisticamente significativos em negrito)

ALE_12mg									
5.61 (2.10 to 15.02)	CLA_3.5mg								
7.67 (2.95 to 19.96)	1.37 (0.88 to 2.13)	FIN_0.5mg							
11.09 (3.50 to 35.16)	1.98 (0.93 to 4.19)	1.45 (0.69 to 3.05)	NAT_IV						
2.52 (1.33 to 4.75)	0.45 (0.19 to 1.04)	0.33 (0.15 to 0.73)	0.23 (0.08 to 0.64)	OCR					
6.65 (2.49 to 17.73)	1.18 (0.72 to 1.96)	0.87 (0.53 to 1.41)	0.60 (0.27 to 1.31)	2.64 (1.15 to 6.08)	OFA				
10.04 (3.83 to 26.34)	1.79 (1.13 to 2.83)	1.31 (0.90 to 1.89)	0.91 (0.43 to 1.93)	3.99 (1.77 to 9.00)	1.51 (0.91 to 2.50)	OZA_1mg			
8.53 (3.36 to 21.65)	1.52 (1.10 to 2.09)	1.11 (0.82 to 1.51)	0.77 (0.39 to 1.52)	3.39 (1.56 to 7.35)	1.28 (0.87 to 1.89)	0.85 (0.61 to 1.18)	PBO		
5.95 (2.15 to 16.46)	1.06 (0.60 to 1.88)	0.78 (0.44 to 1.36)	0.54 (0.23 to 1.23)	2.37 (0.98 to 5.68)	0.90 (0.58 to 1.39)	0.59 (0.33 to 1.05)	0.70 (0.44 to 1.12)	PON	

ALE: alentuzumabe;
 CLA: cladribina;
 FIN: fingolimode;
 NAT: natalizumabe;
 OCR: ocrelizumabe;
 OFA: ofatumumabe;
 OZA: ozanimode;
 PBO: placebo;
 PON: ponesimode

TMD: terapia modificadora da doença; OR: *odds ratio* – razão de possibilidade; IC: Intervalo de Confiança

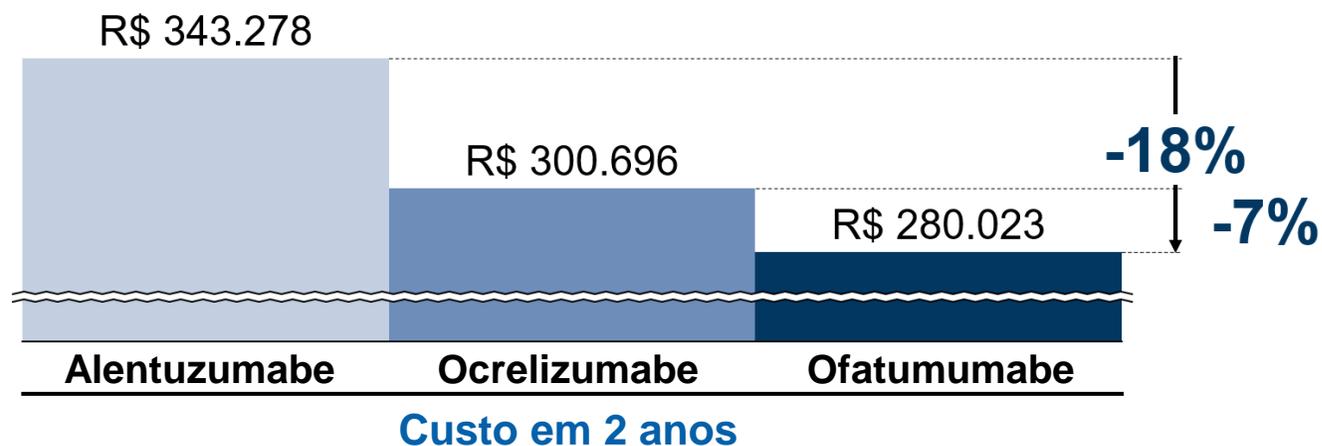
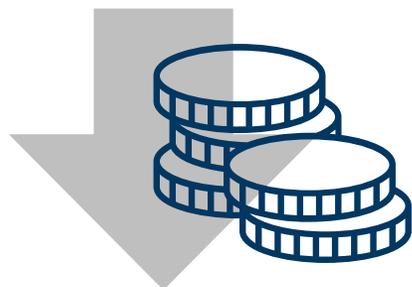
Nesta análise de custo-minimização, ofatumumabe demonstrou redução de custo em relação a alentuzumabe e ocrelizumabe

Medicamento	Posologia ¹⁻³	Preço (PF18%) ⁴	Custo de Tratamento Ano 1	Custo de Tratamento Ano 2*
Alentuzumabe	Dose inicial: 12 mg/dia por 5 dias; Segundo ciclo: 12 mg/dia por 3 dias (1 ano após o ciclo inicial)	R\$ 43.729,71	R\$ 218.649	R\$ 124.630
Ocrelizumabe	Dose inicial: 300 mg na semana 0 e 2; Dose manutenção: 600 mg a cada 6 meses	R\$ 38.585,77	R\$ 154.343	R\$ 146.626
Ofatumumabe	Dose inicial: 20 mg nas semanas 1, 2 e 3; Dose manutenção: a partir da semana 5, 20 mg a cada mês	R\$ 11.024,51	R\$ 154.343	R\$ 125.679

O custo de tratamento contempla apenas o custo de aquisição dos medicamentos.

*Taxa de desconto: 5% ao ano

Resultado da análise:



PF: Preço Fábrica

1. Anvisa. Bula de ofatumumabe. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: jan. 2023. 2. Anvisa. Bula de ocrelizumabe. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: jan. 2023. 3. Anvisa. Bula de alentuzumabe. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: jan. 2023. 4. CMED. 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmed> Acesso em: ago/2022

Esta análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação de ofatumumabe trará uma economia de 17 milhões em 5 anos

População elegível

Beneficiários de planos de saúde (adultos)¹

Prevalência de EM – 19 por 100 mil beneficiários²

EMRR em EM – 85%³

Tratamento com natalizumabe – 17,1%⁴

Falha ao natalizumabe – 28,5%⁵

EM: Esclerose Múltipla; EMRR: EM Recorrente Remitente

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes (projeção)	302	305	308	310	313
Participação de mercado – cenário projetado *					
Ofatumumabe	15,0%	30,0%	40,0%	50,0%	60,0%
Ocrelizumabe	77,6%	63,9%	54,7%	45,6%	36,5%
Alentuzumabe	7,4%	6,1%	5,3%	4,4%	3,5%
Custo anual de tratamento ⁹⁻¹²					
Ofatumumabe	R\$ 154.343,14	R\$ 132.294,12	R\$ 132.294,12	R\$ 132.294,12	R\$ 132.294,12
Ocrelizumabe	R\$ 154.343,08	R\$ 154.343,08	R\$ 154.343,08	R\$ 154.343,08	R\$ 154.343,08
Alentuzumabe	R\$ 218.648,55	R\$ 131.189,13	R\$ 26.762,58**	R\$ 24.794,75**	R\$ 20.071,94**

* Participação de mercado no cenário atual (estável nos 5 anos), baseado em pesquisa de mercado⁷: ocrelizumabe: 91,2%; alentuzumabe: 8,8%

** Após 2º ano uma fração de pacientes recebe um novo ciclo de alentuzumabe de acordo com o estudo de extensão (20,4%; 18,9%; 15,3%).⁸

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Cenário	2023	2024	2025	2026	2027	Total
Atual (sem ofatumumabe)	R\$ 48.269.269	R\$ 94.708.282	R\$ 138.815.014	R\$ 183.253.589	R\$ 228.365.435	R\$ 693.411.589
Projetado (com ofatumumabe)	R\$ 48.014.552	R\$ 93.287.554	R\$ 135.799.653	R\$ 178.437.771	R\$ 220.943.645	R\$ 676.483.175
Incremental	-R\$ 254.717	-R\$ 1.420.728	-R\$ 3.015.360	-R\$ 4.815.818	-R\$ 7.421.790	-R\$ 16.928.414

1. ANS. ANS TabNet. 2021. Disponível em: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_tx.def. 2. Walton C et al. Mult Scler J. 2020. 11;26(14):1816–21. 3. Vasconcelos CCF et al. Clin Neurol Neurosurg. 2016;151:24–30. 4. Ministério da Saúde. DATASUS: Departamento de Informática do SUS. Ago/2022. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/> 5. ANS. Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Ciclo 2019/2020 UAT No 203. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/medicamentos/re_203_alentuzumabe_esclerose_multipla.pdf 7. IQVIA - PMB + NonRetail. Dados de agosto de 2022. (Pesquisa de mercado contratada pelo proponente) 8. Coles A et al. Neurology 2017;89;1117-1126. 9. Anvisa. Bula de ofatumumabe. 10. Anvisa. Bula de ocrelizumabe. 11. Anvisa. Bula de alentuzumabe. 12. CMED. 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmed>. Acesso em: ago/2022.

As avaliações de outras agências de ATS corroboram para esse pedido de incorporação

NICE National Institute for Health and Care Excellence



Canada's Drug and Health Technology Agency



ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde

1. NICE. Ofatumumab for treating relapsing multiple sclerosis. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta699>. Acesso em: mai/23. 2. CADTH. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. V. 1.0. Mar/2021 Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0657%20Kesimpta%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20March%201%2C%202021_For%20posting.pdf. Acesso em: mai/23. 3. PBAC. Public Summary Document – March 2021 PBAC Meeting. Ofatumumab: Injection 20 mg in 0.4 mL single use pre-filled pen; Kesimpta®. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/ofatumumab-psd-03-2021.pdf>. Acesso em: mai/23.

Proposta de atualização da Diretriz de Utilização (DUT)

DUT 65.13 Terapia Imunobiológica Endovenosa, Intramuscular ou Subcutânea – Esclerose Múltipla

*Cobertura obrigatória dos medicamentos **Alentuzumabe** ou **Ocrelizumabe** ou **Ofatumumabe** quando preenchidos todos os critérios do Grupo I e nenhum dos critérios do grupo II. Após o início do tratamento a cobertura não será mais obrigatória caso o paciente apresente um dos critérios do Grupo III:*

Grupo I

- a. Diagnóstico de Esclerose Múltipla (EM) pelos Critérios de McDonald revisados e adaptados;*
- b. Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EM-RR) ou Esclerose Múltipla Secundariamente progressiva (EM-SP);*
- c. Lesões desmielinizantes à Ressonância Magnética;*
- d. Diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas;*
- e. Falha terapêutica ao Natalizumabe, ou contra indicação ao seu uso continuado devido a risco aumentado de desenvolver leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) definido pela presença de todos os fatores de risco descritos a seguir: resultado positivo para anticorpo anti-VJC, mais de 2 anos de tratamento com natalizumabe e terapia anterior com imunossupressor;*
- f. Estar sem receber imunomodulador por pelo menos 45 dias ou azatioprina por 3 meses;*
- g. Ser encaminhado a infectologista ou pneumologista para afastar tuberculose se apresentarem lesões suspeitas à radiografia de tórax;*
- h. Valores de neutrófilos acima de 1.500/mm³ e linfócitos acima de 1.000/mm³ ao hemograma.*

Grupo II

- a. Diagnóstico de Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva (EM-PP) ou de EM-PP com surto.*
- b. Intolerância ou hipersensibilidade ao medicamento;*
- c. Diagnóstico de LEMP;*
- d. Pacientes que apresentem qualquer uma das seguintes condições: micose sistêmica nos últimos 6 meses, herpes grave ou outras infecções oportunistas nos últimos 3 meses, infecção por HIV, imunossupressão, infecção atual ativa;*
- e. Pacientes com câncer, exceto se carcinoma basocelular de pele.*

Grupo III

- a. Surgimento de efeitos adversos intoleráveis após considerar todas as medidas atenuantes;*
- b. Falha terapêutica definida como dois ou mais surtos no período de 12 meses, de caráter moderado ou grave (com sequelas ou limitações significantes, pouco responsivas à pulsoterapia) ou evolução em 1 ponto na escala Expanded Disability Status Scale (EDSS) ou progressão significativa de lesões em atividade da doença.*

Ofatumumabe para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente que falharam ou possuem contraindicação ao uso de natalizumabe

TRATAMENTO INDIVIDUALIZADO

Um arsenal terapêutico permite tratamentos mais efetivos¹

A escolha do tratamento deve ser baseada em aspectos como ¹⁻³



Características do paciente



Características do medicamento

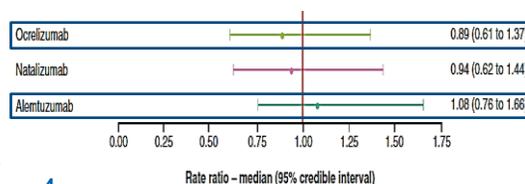


Estilo de vida do paciente e probabilidade de adesão

EFICÁCIA E PERFIL DE SEGURANÇA

Perfil de eficácia e segurança similar às terapias atualmente disponíveis nessa linha de cuidado ⁴⁻⁵

Ofatumumabe se mostrou similar a ocrelizumabe e alentuzumabe quanto a taxa anualizada de surtos ⁴



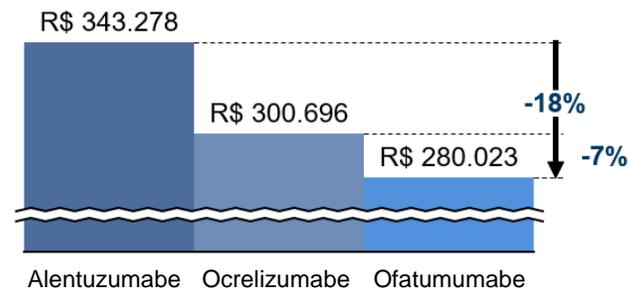
5.61 (2.10 to 15.01)	CI_A_3.5mg	1.37 (0.68 to 2.13)	FIN_0.5mg	1.45 (0.69 to 3.05)	NAT_IV	0.28 (0.08 to 0.86)	OCR	2.64 (1.15 to 6.01)	OFA	1.51 (0.91 to 2.50)	ODA_1mg	0.85 (0.61 to 1.18)	PBO	0.70 (0.44 to 1.12)	PON
7.67 (2.95 to 19.95)															
11.09 (3.50 to 35.16)															
2.52 (1.33 to 4.75)															
6.65 (2.49 to 17.71)															
10.04 (3.83 to 26.34)															
8.53 (3.36 to 21.65)															
5.95 (2.15 to 16.46)															

Ofatumumabe apresenta um perfil de segurança favorável em comparação a ocrelizumabe e alentuzumabe ⁵

SISTEMA DE SAÚDE

Análise econômica demonstrou economia de ofatumumabe

Custo-minimização:



Impacto orçamentário:

- Economia de 17 milhões em 5 anos

OBRIGADO

Material de Acesso com informações técnicas e científicas referenciadas e/ou premissas declaradas, destinado a profissionais de saúde, auditores e gestores de saúde.

Direitos Reservados - Novartis Biociências S/A.

Proibida a reprodução total ou parcial não autorizada.

Material produzido em Maio/2023. BR-26524



NOVARTIS

Novartis Biociências S.A.

Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo, SP - CEP 04635-000

www.novartis.com.br

www.portal.novartis.com.br

SIC - Serviço de Informação ao Cliente

0800 888 3003

sic.novartis@novartis.com

16ª Reunião Técnica da COSAÚDE

16/05/2023

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANDRÉ VALENTE BICHELS	NOVARTIS BIOCÍÊNCIAS S.A.
3	ANETE MARIA GAMA	ANS
4	ANNA PAULA N. DE SOUSA	ANS
5	ANNE KARIN BORGES	ANS
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
7	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
8	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
9	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
10	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA
11	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
12	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
13	CLAUDIA CRISITNA FERREIRA VASCONCELOS	ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA
14	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
15	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
16	CRISTINA NOBUKO ONO	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
17	CYNTIA OKOSHI FIORATTI	NOVARTIS
18	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
19	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
20	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	ANS
21	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
22	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)
23	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

24	FLÁVIA CRISTINA CORDEIRO	ANS
25	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
26	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
27	LUIS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
28	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE
29	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
30	MARCUS SIMOES CASTILHO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA
31	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS
32	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
33	MARTA SUNDFELD	ANS
34	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
35	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
36	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
37	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAUDE
38	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
39	RAQUEL VASSÃO ARAUJO	INDICADA PELO CNS - ASSOCIAÇÃO AMIGOS MÚLTIPLOS PELA ESCLEROSE E SANTA CASA DE BELO HORIZONTE
40	RENATA DE CAMPOS LOPES DA SILVA	ANS
41	ROBSON FERRIGNO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA
42	SANDRO LUIZ DE ANDRADE MATAS	ABNEUROLOGIA
43	SUMAYA CALDAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
44	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
45	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE

16ª Reunião Técnica da COSAÚDE

17/05/2023

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ALINE LAUDA FREITAS CHAVES	SBOC
2	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
3	ANETE MARIA GAMA	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
4	ANNE KARIN BORGES	ANS
5	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
6	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
7	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
8	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
9	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
10	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
11	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
12	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
13	CRISTINA NOBUKO ONO	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
14	CRISTINAGAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
15	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON
16	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ABRAMGE
17	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)
18	FLÁVIA CORDEIRO BIESBROECK	ANS
19	GISELE LEMES VEIGA ARAUJO	KNIGHT THERAPEUTICS
20	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
21	HELTON ESTRELA RAMOS	UFBA
22	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
23	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS

24	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS
25	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
26	MARTA SUNDFELD	ANS
27	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
28	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
29	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
30	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
31	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
32	RENATA DE CAMPOS LOPES DA SILVA	ANS - GGRAS/DIPRO
33	ROGERIO MEDEIROS	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS E HOSPITAIS FILANTRÓPICOS
34	SILVIO SILVA FERNANDES	ASSOCIAÇÃO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
35	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
36	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
37	YOHANNA RAMIRES	ORGANON BRASIL

UAT 75

**OFATUMUMABE PARA O TRATAMENTO DE ADULTOS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA RECORRENTE
APÓS FALHA OU CONTRAINDICAÇÃO AO NATALIZUMABE**

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

1ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

05/06/2023

- **Protocolo:** 2022.2.000107
- **Nº UAT:** 75
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Ofatumumabe
- **Indicação de uso:** Tratamento de adultos com esclerose múltipla (EM) recorrente que falharam ou que têm contraindicação ao uso de natalizumabe
- **Tecnologias alternativas no Rol de Procedimentos:** Alentuzumabe e Ocrelizumabe

PERGUNTA DE PESQUISA

Ofatumumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com esclerose múltipla recorrente (EMR) após falha ou contraindicação ao natalizumabe quando comparado ao alentuzumabe e ocrelizumabe?

P (População)	Adultos com esclerose múltipla recorrente (EMR) que falharam ou que têm contraindicação ao uso de natalizumabe
I (Intervenção)	Ofatumumabe
C (Comparador)	Placebo + tratamento de suporte, tratamento de suporte isolado e tecnologias disponíveis no rol (alentuzumabe e ocrelizumabe)
O (Desfechos)	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> mortalidade; taxa anualizada de surtos; eventos adversos graves <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> progressão da incapacidade; quaisquer eventos adversos; qualidade de vida
T (Tipos de estudo)	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência dos mesmos, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais)

- ❑ Após a busca por artigos, os **pareceristas** eliminaram nove estudos após a leitura de textos completos, com as seguintes razões:
 - Estudo APOLITOS por **excluir os participantes tratados com natalizumabe** previamente, diferente da população proposta neste relatório.
 - Revisões sistemáticas com comparações indiretas entre ofatumumabe, alentuzumabe e ocrelizumabe, cujos ensaios clínicos randomizados incluídos **não deixam claro se a população incluída apresentava falha ou contraindicação ao natalizumabe** (n= 8).

Nos ensaios clínicos incluídos nas metanálises em rede e que contribuíram com dados sobre o ofatumumabe (ASCLEPIOS I e II), **apenas 4,2 a 7,8% dos pacientes tinham recebido natalizumabe prévio**, sem informações sobre resistência ao tratamento.
 - Devido às características apresentadas, os pareceristas entenderam como uma restrição metodológica a inclusão dos estudos.
- ❑ O proponente relatou a inclusão de quatro revisões sistemáticas com metanálise em rede, publicadas entre 2020 e 2022.

Todas **utilizaram os dados dos estudos ASCLEPIOS I e II** (Hauser et al., 2020)

Resultados dos principais desfechos avaliados nos ensaios clínicos (Hauser et al., 2020: ASCLEPIOS I e II):

☐ Desfecho primário (dados para cada estudo):

1. Taxa anualizada de surtos:

As taxas de surto anualizadas após 30 meses para os tratados com **ofatumumabe** são em média 51 a 58% menores que as taxas para os indivíduos tratados com **teriflunomida** com diferença estatística significativa:

ASCLEPIOS I: RR 0,49 (0,37-0,65); $p < 0,001$ e

ASCLEPIOS II: RR 0,42 (0,31-0,56); $p < 0,001$,

respectivamente.

Resultados dos principais desfechos avaliados nos ensaios clínicos (Hauser et al., 2020: ASCLEPIOS I e II):

❑ Desfechos secundários (dados de ambos os estudos metanalisados):

1. Piora da desabilidade confirmada após 3 meses e após 6 meses: Tratamentos com ofatumumabe foram associados a reduções médias de risco de 34% e 32% em relação à piora da desabilidade no período de três meses:

HR 0,66 (0,50-0,86); $p=0,002$ e seis meses HR 0,68 (0,50-0,92); $p = 0,01$,

respectivamente, em relação a teriflunomida, com diferença estatística significativa.

2. Melhora da desabilidade confirmada após 6 meses: Tratamentos com ofatumumabe não foram diferentes de tratamentos com teriflunomida em relação à melhora da desabilidade no período de 6 meses:

HR 1,35 (0,95-1,92); $p=0,09$.

❑ Desfechos secundários (imagem por ressonância nuclear magnética - IRNM):

1. Número de lesões captantes de gadolínio: Foram detectadas em média 94% a 97% menos lesões captantes de gadolínio por RNM realizada em pacientes que fizeram o tratamento com ofatumumabe em relação aos que se trataram com teriflunomida:

razão de taxas ASCLEPIOS I: (RR) 0,03 (0,01-0,05); $p < 0,001$ e

razão de taxas ASCLEPIOS II: (RR) 0,06 (0,04-0,10); $p < 0,001$.

2. Número de lesões novas ou aumentadas em T2 por ano: Foram detectadas em média 82% a 85% menos lesões novas ou aumentadas em T2 por ano em pacientes que fizeram o tratamento com ofatumumabe em relação aos que se trataram com teriflunomida (

razão de taxas ASCLEPIOS I: (RR) 0,18 (0,15-0,22); $p < 0,001$ e

razão de taxas ASCLEPIOS II: (RR) 0,15 (0,13-0,19); $p < 0,001$).

❑ **Eventos adversos:** O número de eventos adversos sérios variou entre 7,9% e 10,3% nos grupos tratados com ofatumumabe e entre 7,6% e 8,2% nos grupos tratados com teriflunomida.

- Para adultos com EMR após falha ou contraindicação ao natalizumabe não foram identificadas evidências quanto à eficácia e segurança do ofatumumabe em comparação às alternativas terapêuticas disponíveis no rol da ANS (alantuzumabe e ocrelizumabe), provenientes de estudos de comparação direta.

- Os PARECERISTAS identificaram oito revisões sistemáticas com metanálise em rede, incluindo as selecionadas pelo PROPONENTE, que avaliaram os efeitos do ofatumumabe comparado ao alentuzumabe e ocrelizumabe (comparação indireta).
 - Contudo, não fica claro nas revisões sistemáticas, tampouco nos ensaios clínicos randomizados incluídos, se a população de adultos com esclerose múltipla resistente falhou no tratamento ou tinha contraindicação ao uso de natalizumabe.

 - Nos ensaios clínicos que contribuíram com dados do ofatumumabe, apenas 5 a 7% dos pacientes tinham recebido natalizumabe prévio. Nenhum dos estudos identificados apresentaram dados separados para a população de interesse.

 - Portanto, os PARECERISTAS, numa linha metodológica, não incluíram os estudos na presente análise.

- Com relação ao uso do ofatumumabe para o tratamento de esclerose múltipla recorrente em primeira linha, o relatório conduzido pela ANS em 2022 avaliou dois ensaios clínicos randomizados (ASCLEPIOS I e II) e duas revisões sistemáticas com metanálise em rede.

Os resultados do ASCLEPIOS I e II mostraram que o tratamento com ofatumumabe, quando comparado à teriflunomida, parece:

- (i) reduzir a taxa anualizada de surtos em 51% a 58% após 30 meses, e
- (ii) reduzir o risco de piora da desabilidade em 32% a 34% após 3 e 6 meses.

Não houve diferença quanto à melhora da desabilidade no período de 6 meses. Além disso, a incidência de eventos adversos graves variou entre 7,9% e 10,3% nos grupos tratados com ofatumumabe e 7,6% e 8,2% nos tratados com teriflunomida.

- Tendo em vista todas as incertezas inerentes a esta análise, não restou esclarecido o papel do Ofatumumabe na falha ao Natalizumabe.

Conforme parecer encaminhado pelo proponente, os estudos de comparação indireta sugerem que:

“Ofatumumabe se mostra uma terapia de alta eficácia e que apresenta resultados similares quando comparado indiretamente a alentuzumabe e ocrelizumabe, com resultados estatisticamente semelhantes para os desfechos de taxa anualizada de surtos e progressão da incapacidade sustentada em três e seis meses. Adicionalmente, em uma das publicações, ofatumumabe foi o medicamento com maior probabilidade de ser a terapia mais eficaz para redução da taxa anualizada de surtos dentre os medicamentos incluídos no estudo”,

sendo que todos os estudos utilizaram os dados do ensaio clínico randomizado Asclepios I e II.

- ❑ Na saúde suplementar, no que diz respeito às incorporações realizadas anteriormente para Esclerose Múltipla, os comparadores Alentuzumabe e Ocrelizumabe foram incorporados num cenário de incertezas, cujos estudos que embasaram as análises também não apresentavam uma população que correspondia exatamente à pergunta de pesquisa.
- ❑ De modo similar, no Sistema Único de Saúde (SUS), a Secretaria-Executiva da Conitec, em seu relatório de recomendação da CONITEC nº 609/21, que tratou da incorporação do Alentuzumabe, considerou o estudo Tramacere e col. (2015), que incluía pacientes com uma falha terapêutica, para não ocorrer uma revisão vazia, embora a população solicitada pelo demandante fosse pacientes com EMRR após falha terapêutica a duas ou mais terapias modificadoras da doença (mesmas condições do natalizumabe no PCDT).
- ❑ Fato análogo se observa na presente submissão do Ofatumumabe, na qual os ensaios clínicos que contribuíram com dados do ofatumumabe nas comparações indiretas apresentadas pelo proponente, quais sejam, ASCLEPIOS I e II também mesclam uma população de pacientes virgens de tratamento, com pacientes que usaram uma ou mais tecnologias e não esclarece se a população que usou o Natalizumabe teve falha terapêutica ou contra-indicação ao imunobiológico.
- ❑ Sendo assim, todas essas variáveis devem ser consideradas na tomada de decisão.

- **Tipo de estudo:** Custo-minimização
- **Comparador:** Alentuzumabe e Ocrelizumabe
- **Resultado:**
 - R\$ 20.946,45 (vs. Alentuzumabe) e
 - R\$ 63.255,67 (vs. Ocrelizumabe)
- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:**
 - O modelo de custo-minimização foi considerado inadequado, pois analisa apenas a similaridade entre as tecnologias comparadas e não reconhece as incertezas nas estimativas de efetividade.
 - O modelo mais adequado a esta proposta seria o custo-*utility*, tendo o AVAQ (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) como desfecho de interesse.
 - Contudo, o cenário de evidências muito incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta limita a condução da análise econômica.

- A AIO realizada pelos proponentes foi considerada adequada pelos pareceristas, alcançando um IOI de - R\$ 16,9 milhões nos 5 anos de análise, com média anual de - R\$ 3,4 milhões.
- Entretanto, deve-se considerar que o cenário de evidências muito incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta adiciona limitações à condução da análise de impacto orçamentário.
- A AIO foi recalculada pelos pareceristas na planilha padrão da ANS, considerando uma distribuição equânime do *market-share* entre as tecnologias:
 - **População-alvo calculada pelo método epidemiológico:** 1.555 pacientes em 5 anos, média anual de 311
 - **Comparadores:** Alentuzumabe e Ocrelizumabe
 - **Difusão:** Evolução de 6,6% a 33,3% em 5 anos
 - **Impacto orçamentário incremental:** - R\$ 12,0 milhões, com média anual de - R\$ 2,4 milhões.



DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

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



1ª Reunião Técnica Extraordinária da Cosaúde

05/06/2023

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANDRÉ VALENTE BICHELS	NOVARTIS BIOCÍENCIAS S.A.
3	ANETE MARIA GAMA	ANS
4	ANNA PAULA NASCIMENTO DE SOUSA	ANS
5	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
7	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
8	CARLA DE FIGUEIREDO SOARES	ANS
9	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS/DIDES
10	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
11	CARMEN LÚCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERA LDE ENFERMAGEM
12	CLARICE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
13	CLAUDIA CRISTINA FERREIRA VASCONCELOS	CLAUDIA CRISTINA FERREIRA VASCONCELOS
14	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
15	CRISTINA NOBUKO ONO	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
16	CYNTIA OKOSHI FIORATTI	NOVARTIS
17	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
18	DEISE ARAUJO SOUZA	CNC
19	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
20	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)
21	FERNANDA LOU SANS MAGANO	CNS
22	GUILHERME SCIASCIA DO OLIVAL	ABEM
23	GUSTAVO SAN MARTIN	AME - AMIGOS MÚLTIPLOS PELA ESCLEROSE

24	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
25	LEONARDO MOTTA SOARES	AGENCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
26	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
27	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS NACIONAL
28	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
29	MARTA SUNDFELD	ANS
30	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
31	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
32	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
33	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
34	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
35	RENATA DE CAMPOS LOPES SILVA	GGRAS/DIPRO/ANS
36	SANDRO MATAS	ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA
37	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
38	SUMAYA CALDAS AFIF	ABEM - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE MULTIPLA
39	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
40	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
41	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS