

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Selpercatinibe para o tratamento adulto e pediátrico de carcinoma medular de tireoide avançado ou metastático RET positivo (RET+) (UAT 159)

No dia 29 de abril de 2025, na 39ª 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 *Selpercatinibe para o tratamento adulto e pediátrico de carcinoma medular de tireoide avançado ou metastático RET positivo (RET+)*.

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 e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente Eli Lilly do Brasil Ltda seguida da apresentação de contrapontos por representantes da Unimed do Brasil. Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

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:

- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - SBEM e é favorável a incorporação da tecnologia UAT 159
- O Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) não recomenda, neste momento, a incorporação do selpercatinibe no rol da ANS para pacientes com câncer medular de tireoide avançado ou metastático com mutação RET+. A decisão se baseia em incertezas nas evidências clínicas, que vão de moderadas a muito baixas, e na ausência de comparações diretas com os tratamentos disponíveis na saúde suplementar. A razão de custo-utilidade incremental foi estimada em R\$ 804 mil por QALY, e o impacto orçamentário pode chegar a R\$ 116 milhões em cinco anos, mesmo com uma população-alvo reduzida. O medicamento foi aprovado em alguns países com restrições de uso e negociação de preço. O Conass recomenda aguardar novos estudos com maior qualidade metodológica e avaliar estratégias de precificação antes de considerar a incorporação.
- A Unimed do Brasil preliminarmente se posiciona contra a incorporação de selpercatinibe conforme UAT 159 vista a fragilidade das evidências, advindas de um único estudo ainda em andamento em que não houve comparação com placebo + cuidados paliativos, mas com duas terapias ativas não incorporadas pela ANS

reconhecidamente tóxicas e ainda permitido o cross over, o que prejudicou a comparação. O desenho do estudo, a nosso ver, introduziu incertezas de difícil mitigação. A relação de custo efetividade apresentada de mais de 800 mil por QALY extrapola os limites preconizados na maioria dos países, incluindo o do Brasil que é de 120.000 reais por QALY, o que demonstra o baixo Valor da tecnologia para a Saúde Suplementar.

- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) - evidências apresentadas de um único estudo ainda em andamento que tem limitações metodológicas e comprometem decisivamente conclusões sobre eficácia e segurança, tanto que as poucas agências que incorporaram, o fizeram sob severas condições de monitoramento o que não condiz com nossa realidade. Quanto ao terceiro pilar, foi apresentada avaliação econômica RCUI de 800 mil por QALY (duas vezes o do NICE e pelo menos 6 vezes o da CONITEC) Ou seja, os três pilares de ATS apresentam fortes incertezas que levam a nossa recomendação desfavorável a incorporação nestas condições.
- A Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) é favorável à incorporação do selpercatinibe no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com carcinoma medular de tireoide avançado ou metastático RET positivo (RET+). O medicamento demonstrou melhor tolerabilidade e qualidade de vida relatada pelos próprios pacientes. Em doenças raras e agressivas, essas melhorias significam mais tempo de vida com dignidade e menos sofrimento. Para pacientes com poucas opções terapêuticas eficazes, o selpercatinibe representa esperança real de controle da doença com menos efeitos colaterais.
- Confederação Nacional da Indústria (CNI) é favorável à incorporação – Considerando: evidência com qualidade de moderada a alta, verificada em todos os desfechos avaliados nos ensaios clínicos analisados; tratar-se de doença rara, severa e de mau prognóstico, sem opção terapêutica eficaz/efetiva até o momento; tratar-se de antineoplásico de administração oral, com seus conhecidos benefícios posológicos e logísticos; um IOI alto, porém aceitável, diante de possível grande impacto clínico, com benefícios aos pacientes. Sugere-se a incorporação da tecnologia avaliada.
- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAUDE) acompanha a Unimed do Brasil e não recomenda a incorporação do selpercatinibe para câncer medular da tireoide, na forma proposta da UAT 159. As evidências existentes não utilizam como comparadores as tecnologias disponíveis na saúde suplementar. Não existe estudo que compare selpercatinibe com as quimioterapias sendo desconhecido o benefício clínico comparativo. Ademais, com essas incertezas, muitas inferências foram feitas para estimar as consequências econômicas desta incorporação. Ainda assim, a RCUI foi calculada em R\$ 804.482 por QALY ganho com um gasto incremental de 23 milhões para o tratamento de 31 pacientes.
- Núcleo de Defesa do Consumidor da Defensoria Pública do RJ (NUDECON/RJ), Conselho Nacional de Saúde (CNS) e Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) são favoráveis à incorporação da tecnologia UAT 159 – Selpercatinibe
- O Conselho Federal de Farmácia (CFF) recomenda a não incorporação do selpercatinibe para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com carcinoma medular de tireoide avançado ou metastático RET positivo (UAT 159), considerando resultados ainda precoces para desfechos clínicos relevantes e pelo elevado impacto orçamentário estimado.

- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) acompanha parecer da Unimed do Brasil, desfavorável à incorporação
- O Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) endossa a Associação Médica Brasileira AMB e a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia sendo favorável a incorporação da tecnologia UAT 159.
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) - acompanhamos manifestação desfavorável da Unimed BH, Fenasaúde e Abramge.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

UAT 159 – Selpercatinibe

Tratamento de pacientes com câncer medular de tireoide avançado ou metastático com mutação no gene RET (CMT a/m RET+)

39ª Reunião Técnica da COSAÚDE | 29 de abril de 2025

Dr. Fernanda Vaisman (CRM: RJ-780693)

Bruce Yassuhiro Kano

Conflito de Interesse

Dra. Fernanda Vaisman (CRM: RJ-780693)

De acordo com a resolução do **Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000** e **Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 96/2008**, eu declaro os seguintes potenciais conflitos de interesse:

Palestrante: Sanofi-Genzyme, Knight, Ipsen, Lilly, Merck, Bayer e Onkos.

Advisory Board: Sanofi-Genzyme, Lilly, Ipsen.

Pesquisa Clínica: AstraZeneca, Bayer, Lilly, Exelixis, Ipsen e Roche.

Descrição do problema de saúde:

Câncer Medular de Tireoide (CMT) avançado ou metastático com mutação no gene RET

Subtipo Raro¹⁻³

16.660 novos casos de câncer de tireoide no Brasil por ano

Dos quais:

2% CMT

56% III e IV

70% RET+

Casos novos / ano

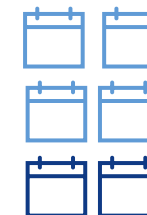
130 / 31

BRASIL / SAÚDE SUPLEMENTAR

Agressivo: CMT RET+^{3,4}

< 19 MESES Sobrev. Global mediana

< 4 MESES Sobrev. Livre Prog. mediana em cuidados paliativos



Incurável: CMT⁵



CMT avançado (doença inoperável ou metastática): **prognóstico desfavorável.**

72% mortos em 5 anos

Epidemiologia CMT^{3,6-7}



Afeta Igualmente
mulheres e homens



54-58 anos

Mediana de idade ao diagnóstico

20% Subpopulação Jovem – NEM 2A

Incorporações e Recomendações Internacionais para Selpercatinibe no CMT a/m RET+

Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

Canadá – CDA (2021)¹

◆ Indicação para pacientes com **CMT RET+** resistentes ou intolerantes a ITQneRET

França – HAS (2021)²

◆ Indicado como **1ª linha** para adultos e adolescentes (≥12 anos) com CMT avançado RET+

Reino Unido – NICE (2025)³

◆ Recomendado para **CMT RET+ a/m sem tratamento prévio com terapia-alvo**

Escócia – SMC (2021)⁴

◆ Aceito no NHS para **CMT RET+ após cabozantinibe e/ou vandetanibe**

Recomendações para CMT RET+ avançado ou metastático

NCCN⁵

◆ Uso de **selpercatinibe** como **1ª ou 2ª linha**

ESMO (2022)⁶

◆ Recomendação: **grau B**

◆ Evidência: **nível V**

◆ **ESMO-MCBS: 4**

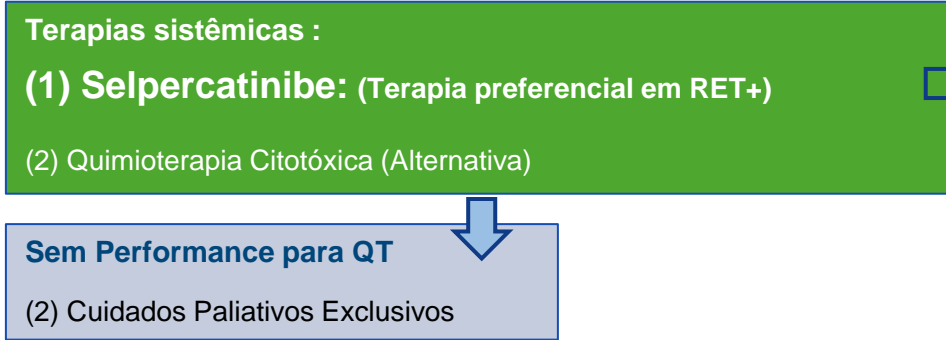
SBOC (2024)⁷

◆ Única **terapia-alvo preferencial** para CMT RET+

◆ Alta evidência + forte recomendação

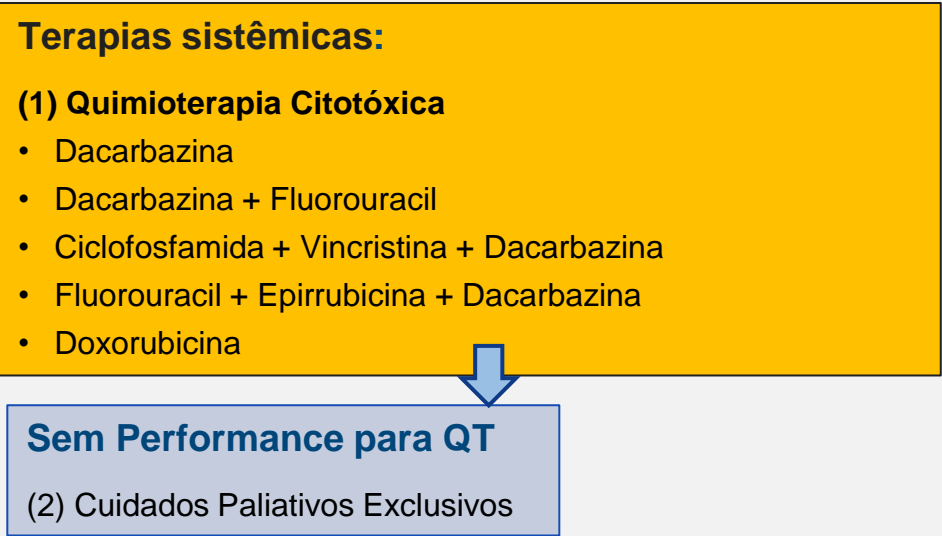
Fluxograma da linha de cuidado - Tratamento de pacientes com CMT a/m RET+ e Proposta de incorporação à DUT 64

Fluxograma de Cuidado Proposto



LOCALIZAÇÃO	PROPOSTA DE INCORPORAÇÃO À DUT 64
Tireoide	Selpercatinibe: Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais com carcinoma medular de tireoide avançado ou metastático, com mutação do gene RET.

Fluxograma de Cuidado Atual



Revisão da literatura

PICO e evidências científicas

DESCRIÇÃO	
P População	Pacientes com câncer medular de tireoide, avançado ou metastático, com mutação no gene RET (CMT RET+ a/m)
I Intervenção	Selpercatinibe
C Comparador	O comparador não foi especificado na presente revisão sistemática, podendo serem consideradas diferentes opções terapêuticas disponíveis
O Desfecho	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, taxa de resposta no SNC, duração da resposta, taxa de censura, eventos adversos de grau ≥ 3
T Tipo de Estudo	Ensaio clínico randomizado, estudos observacionais comparativos ou estudos observacionais não comparativos (braço único), relatando resultados clínicos de selpercatinibe

Pergunta: “O selpercatinibe é eficaz e seguro no tratamento de CMT RET+ a/m, quando comparado às opções terapêuticas disponíveis?”

Foram incluídas 4 publicações

Registros Identificados:

- (1) Embase e Medline: n = 231
- (2) Cochrane Central: n = 12



Total de Publicações Incluídas no Dossiê:

4 Publicações (3 artigos completos e 1 resumo), referentes a 2 estudos¹⁻⁴:

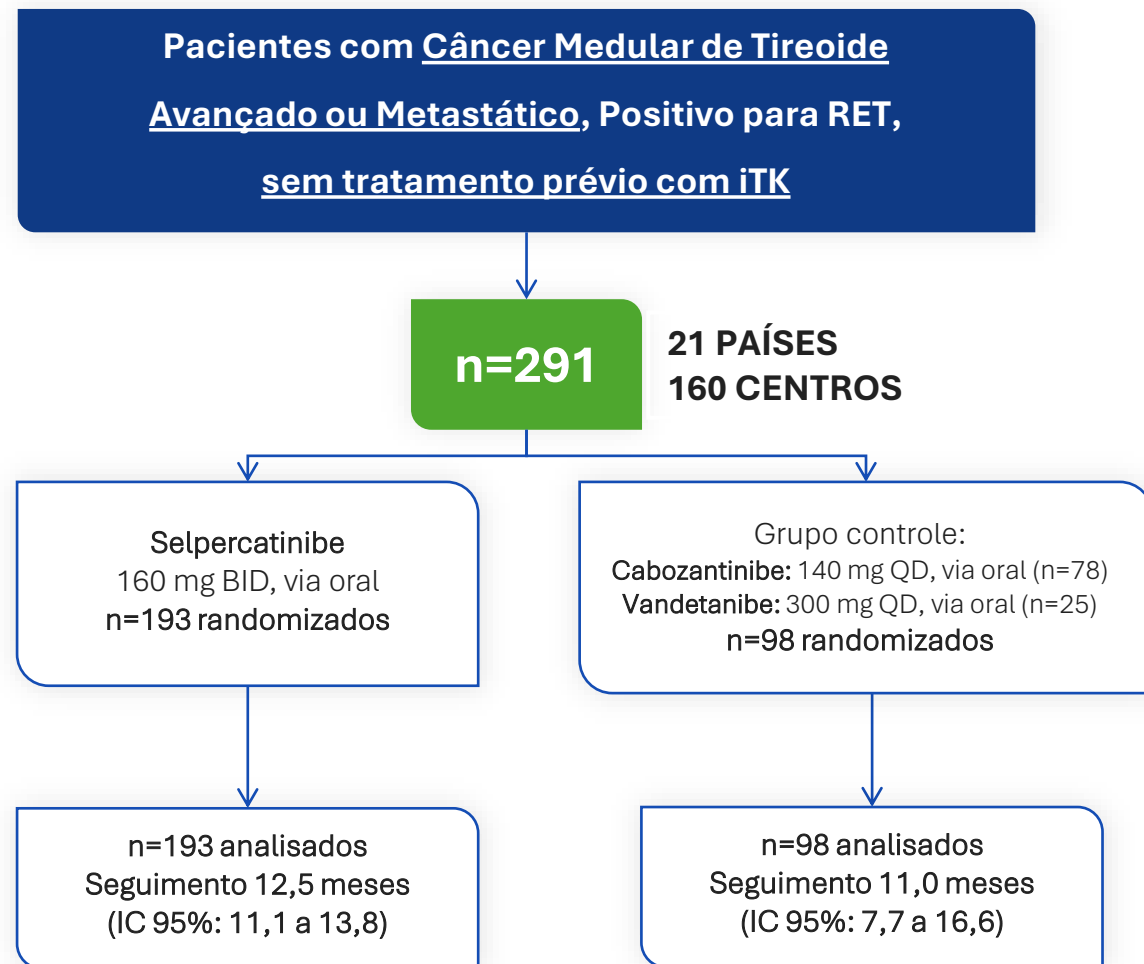
- LIBRETTO-001
- LIBRETTO-531

1. Wirth LJ et al. N Engl J Med. 2020;383(9):825–835; 2. Kroiss A et al. Ann Oncol. 2022;33(9):1001–1011; 3. De Braud F et al. Cancers. 2024;16(1):140; 4. Hadoux J et al. N Engl J Med 2023;389:1851-61.










Desenho: ECR fase 3

Avaliou a eficácia e a segurança de SELPERCATINIBE em pacientes com CMT avançado / metastático e RET+



Elegibilidade

-  CMT avançado ou metastático, confirmado.
-  Idade ≥12 anos (ou ≥18, conforme exigência local).
-  Progressão por imagem nos últimos 14 meses (RECIST 1.1).
-  Mutação RET patog nica (somática ou germinativa).
-  ECOG 0–2.
-  Funções orgânicas e eletrólitos normais.
-  Sem uso prévio de iTK.



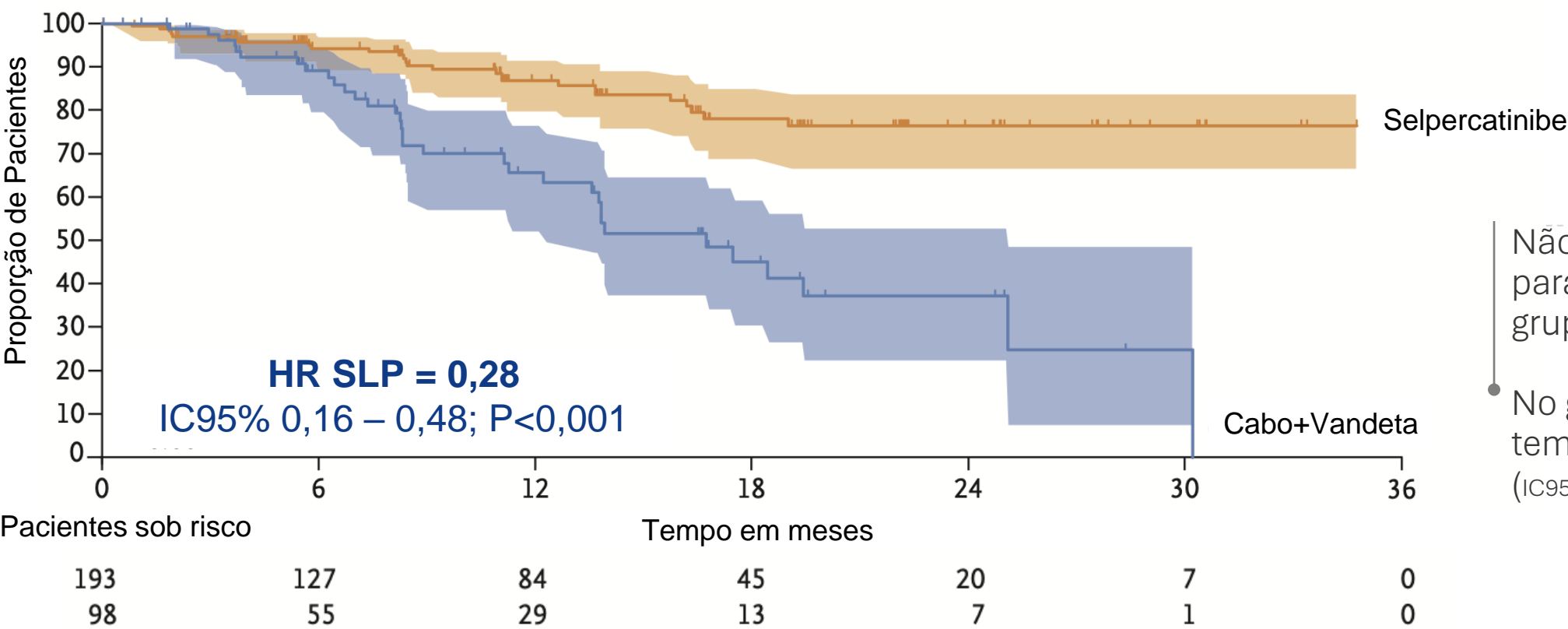
12 CENTROS BRASILEIROS
33 PACIENTES (>11%)

Análise interina pré-especificada, com 59 eventos de progressão ou  bito.

Estudo LIBRETTO - 531

Resultados de Eficácia | Sobrevida Livre de Progressão (SLP) (Progressão ou Morte)

Selpercatinibe obteve uma SLP de 86,8% (IC95% 79,8% – 91,6%) em 12 meses,
versus 65,7% (IC95% 51,9% – 76,4%) no grupo controle



Não foi atingido o tempo para SLP mediana no grupo Selpercatinibe.

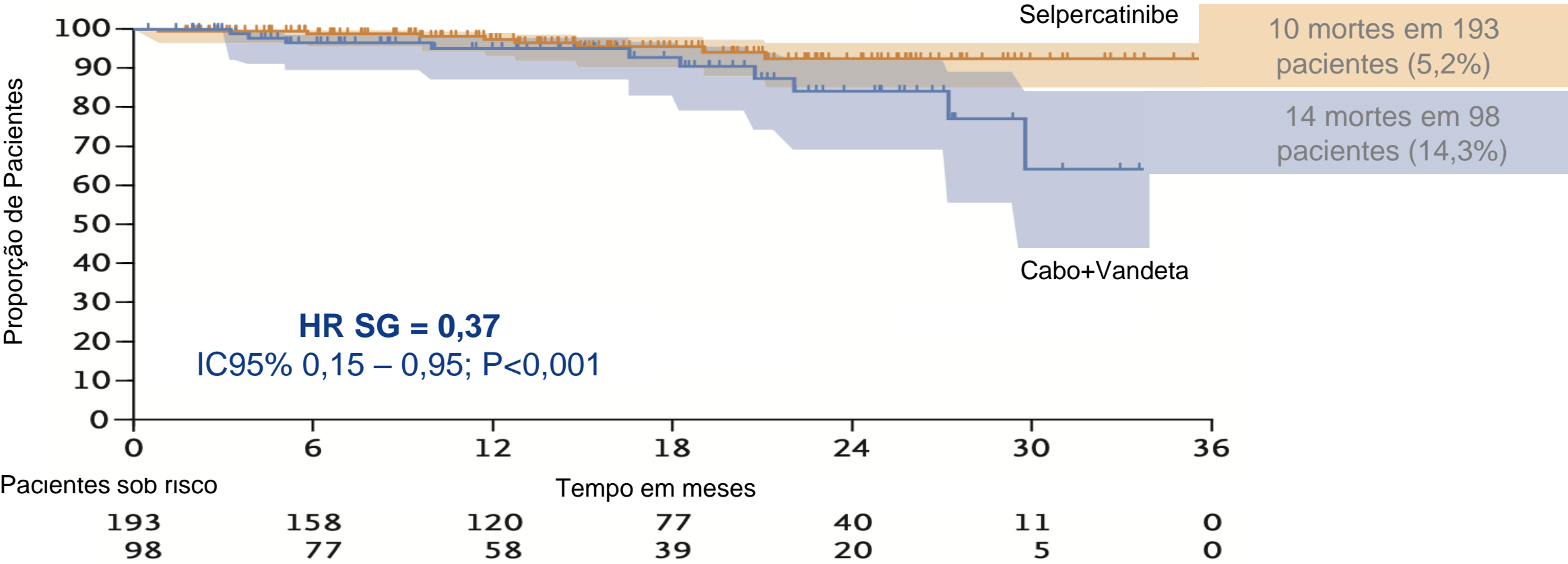
No grupo controle, esse tempo foi de 16,8 meses (IC95% 12,2 – 25,1)



Estudo LIBRETTO - 531

Resultados de Eficácia | Sobrevida Global (SG)
(Morte por qualquer causa)

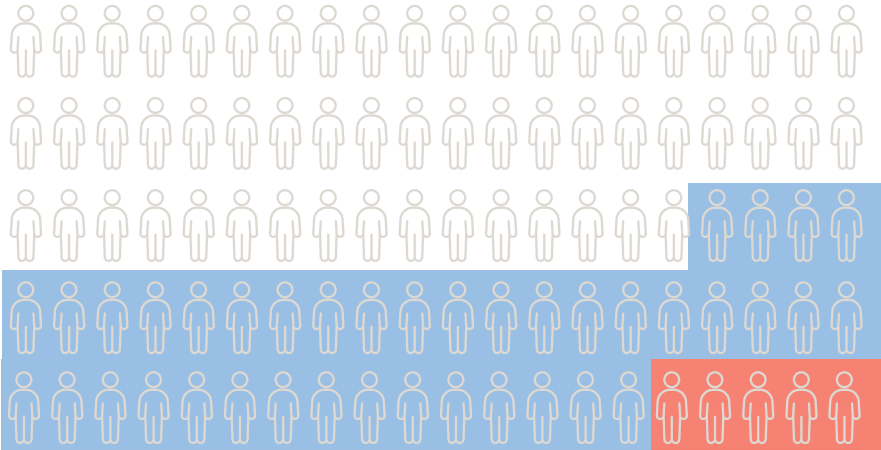
Selpercatinibe obteve uma SG de 94,8% em 15 meses,
versus 85,7% no grupo controle



Estudo LIBRETTO - 531

Descontinuação e Redução de Dose

Tolerabilidade do Selpercatinibe



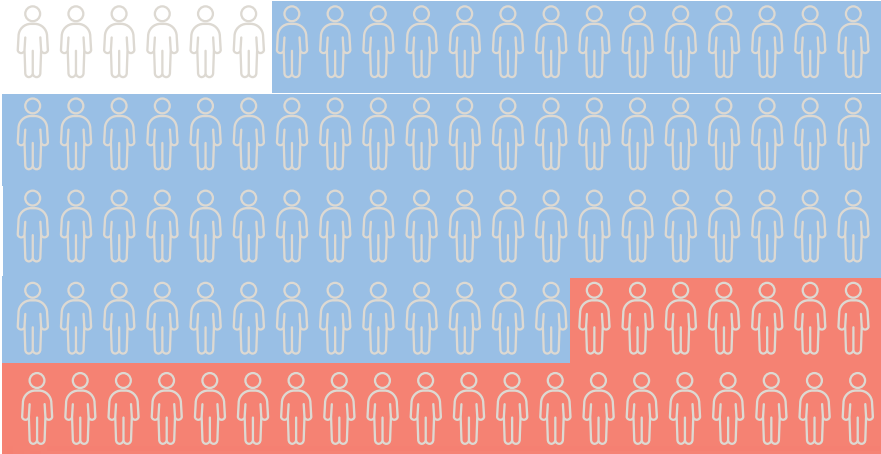
4,7%

dos pacientes
descontinuaram o tratamento

38,9%

dos pacientes precisaram
de redução de dose

Tolerabilidade de Cabo / Vandetanibe



26,8%

dos pacientes
descontinuaram o tratamento

77,3%

dos pacientes precisaram
de redução de dose

Poucos pacientes tratados com selpercatinibe interromperam o tratamento e as reduções de dose foram menos frequentes



Considerações sobre as evidências clínicas



O CMT a/m RET+ é um subtipo de doença específico, com prognóstico reservado, incontrolável pela quimioterapia citotóxica tradicional



Não há tratamento efetivo para o CMT a/m RET+ na Saúde Suplementar.



Selpercatinibe é um iTK específico para a mutação RET e seu estudo randomizado fase 3 demonstra redução no risco de morte ou progressão na comparação a tratamentos ativos com iTKs de geração anterior.



Selpercatinibe é mais seguro e melhor tolerado do que os iTKs inespecíficos de geração anterior e que a quimioterapia citotóxica.

Avaliação da Confiança nas Estimativas de Efeito – GRADE

N total	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Certeza geral da evidência	Tamanho absoluto do efeito (Selper vs Controle)	Tamanho relativo do efeito
TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA								
291	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	134/193 (69.4%) vs 38/98 (38.8%)	OR 5.82 (3.62–9.36)
SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO EM 12 MESES								
291	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	86,8% vs 65,7%	HR 0.28 (0.16 – 0.48)
SOBREVIDA GLOBAL EM 15 MESES								
291	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	Em 15 meses, 183/193 (94.8%) vs 84/98 (85.7%)	HR 0.37 (0.15 – 0.95)

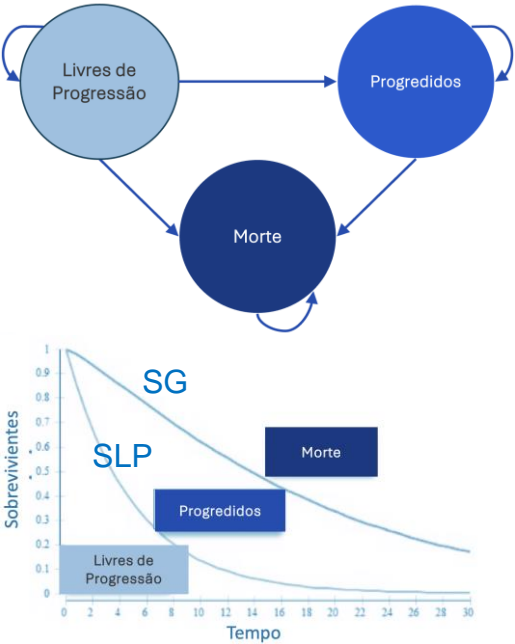


Avaliação econômica em saúde | Visão Geral

Análise de custo-utilidade

Tipo de avaliação econômica e modelo	Análise de custo-utilidade baseada em modelo de sobrevida particionada com 3 estados de saúde
População-alvo	Pacientes com câncer medular de tireoide, avançado ou metastático, com mutação no gene RET (CMT RET+ a/m)
Intervenção	Selpercatinibe, 160 mg, duas vezes ao dia
Comparador do modelo	Cuidados paliativos (tratamento de suporte), incluindo quimioterapia citotóxica paliativa com dacarbazina e 5-fluoruracila (5-FU)
Horizonte temporal	Toda a vida (25 anos)
Perspectiva de custos	Saúde Suplementar
Taxa de descontos	5% para custos e desfechos
Desfechos considerados / avaliados	<ul style="list-style-type: none">Sobrevida livre de progressão / Sobrevida GlobalAnos de vida ajustados para qualidade (QALY) para cada um dos tratamentosRazão de custo-utilidade incremental (RCUI)
Análises de sensibilidade	Determinística e probabilística

Estrutura do Modelo



Parâmetro	População	Fonte
Idade média (anos)	50 (20–73)*	Martins-Costa et al.
Sexo feminino (%)	59,8%	Borges et al.
Área corpórea (m ² ± DP)	1,70 ± 2,48	Souza et al.
Taxa de filtração glomerular (mL/min)	73,0 ± 30,1	Wright et al.

QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental.
Fonte: Adaptado do modelo econômico da Eli Lilly and Company disponibilizado a ANS.

Selpercatinibe Vs Cuidados Paliativos (Placebo): Metanálise de Comparação Indireta^{1,2}

Justificativa

O uso de placebo como controle direto **não é mais ético** em CMT RET+ avançado/metastático

Há superioridade dos ITKs não específicos (**cabozantinibe e vandetanibe**) sobre o placebo.

O estudo **LIBRETTO-531** demonstrou a superioridade de selpercatinibe sobre os ITKs inespecíficos, já reconhecidos como mais eficazes que o placebo.

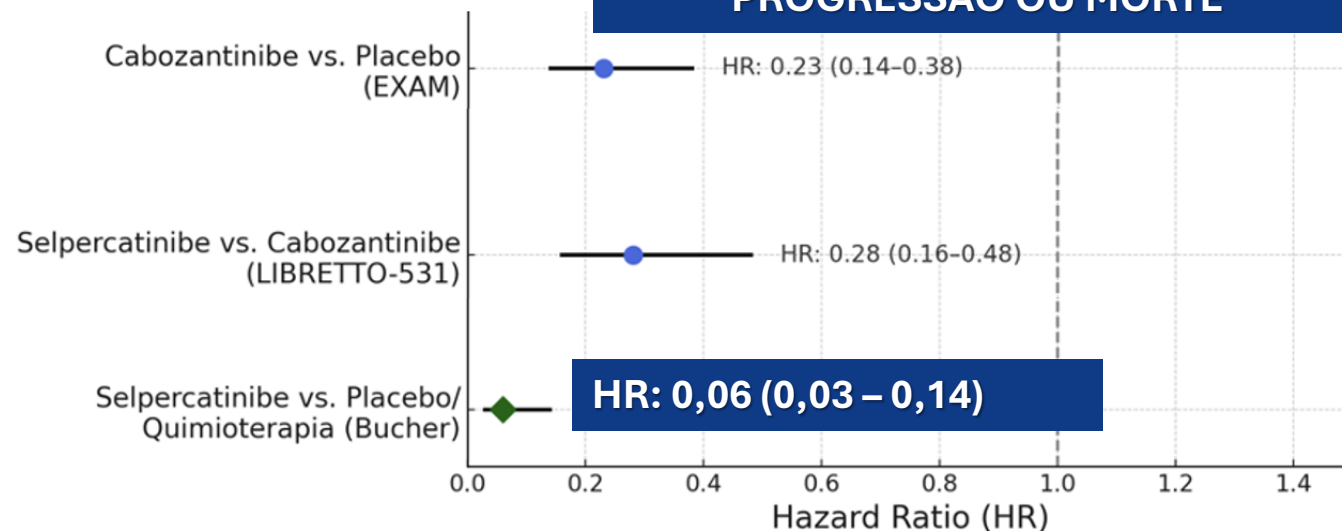
Método

Aplicação do **método de Bucher** para comparação indireta a partir dos estudos:

- **EXAM** – cabozantinibe vs. placebo (cuidados paliativos), subgrupo RET+ => **n=330**
- **LIBRETTO-531** – (selpercatinibe vs. cabozantinibe / vandetanibe) => **n=291**

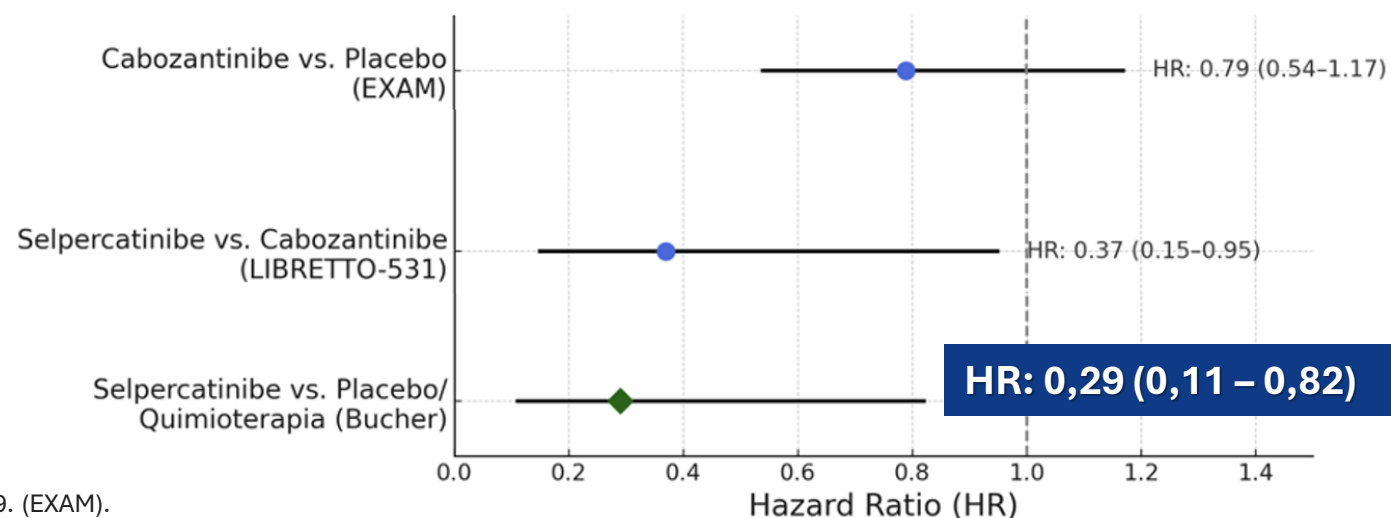
Sobrevida Livre de Progressão

REDUÇÃO ESTIMADA DE 94% EM PROGRESSÃO OU MORTE



Sobrevida Global

REDUÇÃO ESTIMADA DE 71% EM MORTE



Avaliação econômica em saúde

Análise de custo-utilidade | Resultado (RCUI)
Selpercatinibe versus cuidados paliativos/QT para CMT RET+ a/m

Tratamento	Custo (R\$)	Efetividade	Custo incremental (R\$)	QALYs incremental	RCUI (R\$/QALY)
Selpercatinibe	2.806.362	6,55	2.667.575,92	3,31	804.842
Cuidados Paliativos + Dacarbazina e 5-FU	138.786	3,23			

Fonte: Adaptado do modelo econômico da Eli Lilly and Company disponibilizado a ANS.

R\$, real brasileiro; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental;
Horizonte de 25 anos; Desconto de 5% ao ano para custos e utilidades

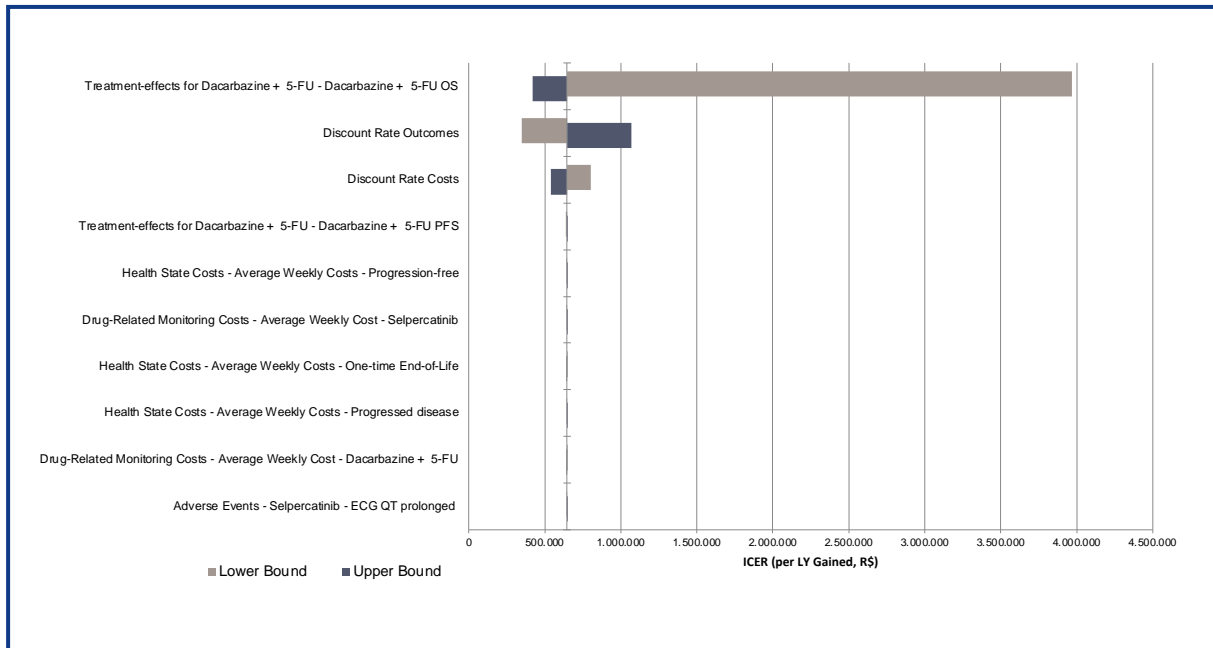
Na prática, não há tratamento efetivo para os pacientes da saúde suplementar

Esse resultado deve ser interpretado cautelosamente.
O comparador apresenta muito baixo custo, mas também muito baixa efetividade com elevada toxicidade

Avaliação econômica em saúde

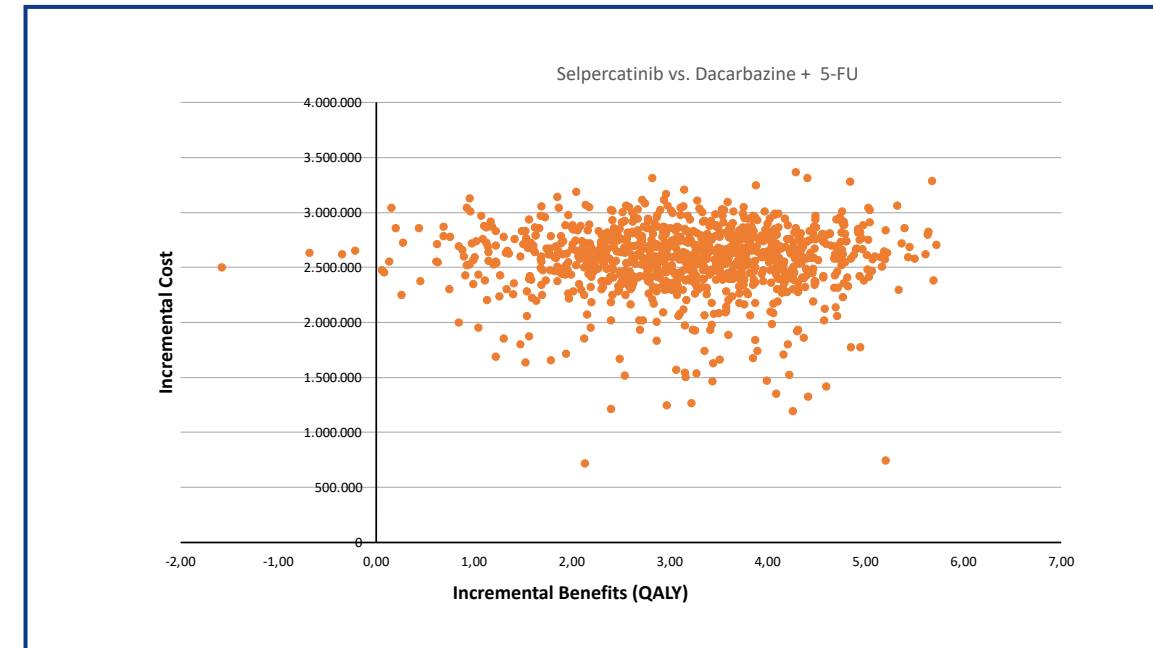
Análise de custo-utilidade | Análise de sensibilidade determinística e probabilística

Análise de sensibilidade determinística



- Os três parâmetros que mais influenciaram a análise foram:
 - (1) hazard ratio para SG para dacarbazina+5FU versus selpercatinibe;
 - (2) taxas de desconto para custos e utilidades;
 - (3) hazard ratio para SLP para dacarbazina+5FU versus selpercatinibe.

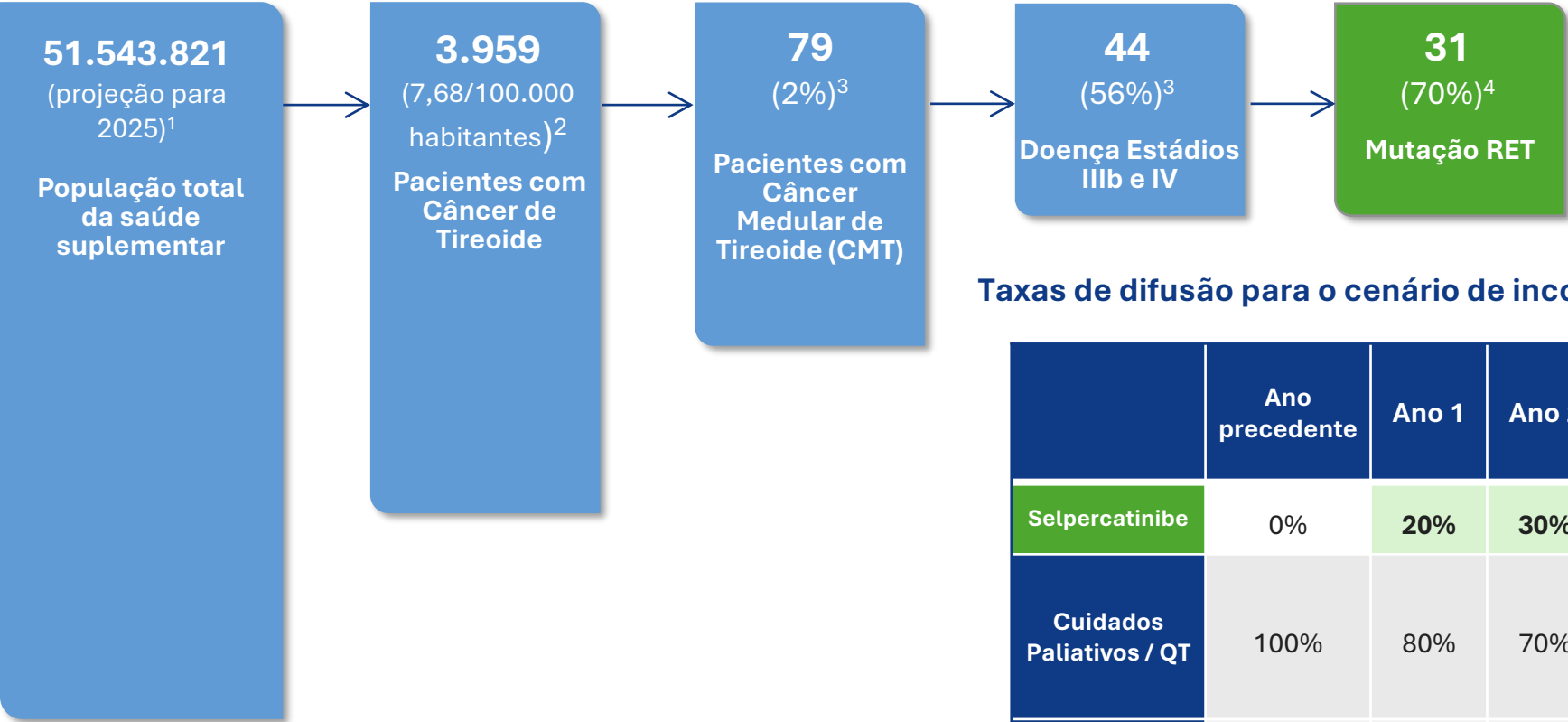
Análise de sensibilidade probabilística



- Em 99,9 % das iterações, selpercatinibe esteve associado a um aumento de efetividade e também de custos

Avaliação de impacto orçamentário

Parâmetros



Taxas de difusão para o cenário de incorporação de Selpercatinibe

	Ano precedente	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Selpercatinibe	0%	20%	30%	40%	50%	60%
Cuidados Paliativos / QT	100%	80%	70%	60%	50%	40%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%

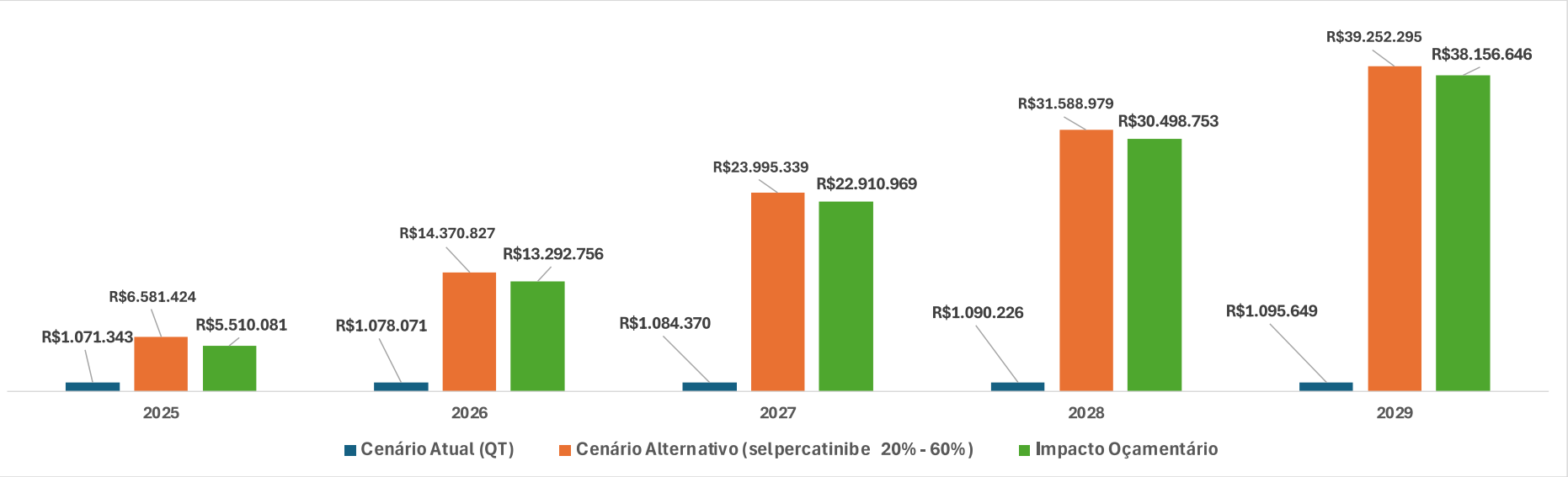
Fonte: Adaptado do modelo econômico da Eli Lilly and Company disponibilizado a ANS.

1. ANS. Caderno de Informação da Saúde Suplementar. 2022; 2. INCA. Estimativa 2023 - Incidência de Câncer no Brasil. 2023; 3. Borges a et al. Epidemiol Serv Saude 2020; 29(4): e2019503; 4. De Braud F et al. Cancers. 2024;16(1):140.



Avaliação de impacto orçamentário

Resultado do caso-base considerando a inclusão de selpercatinibe



Incorporação como investimento:

- 1ª inovação para o Câncer Medular de Tireoide
- População-alvo **jovem e economicamente ativa**
- Tratamento altamente efetivo, **grande magnitude de efeito**
- Tratamento **muito bem tolerado**

Cenário	Acumulado em 5 anos	Média anual
Cenário Atual	R\$ 5.419.658	R\$ 1.083.931
Cenário considerando inclusão de selpercatinibe	R\$ 115.788.863	R\$ 23.157.772
Incremental R\$	R\$ 110.369.205	R\$ 22.073.841

Considerações finais



Comparação indireta indica grande tamanho de efeito de Selpercatinibe vs cuidados paliativos.



Base de evidências robusta, com baixo risco de viés (RoB 2.0 para LIBRETTO-531) e moderada a alta confiança nas estimativas de efeito (GRADE)

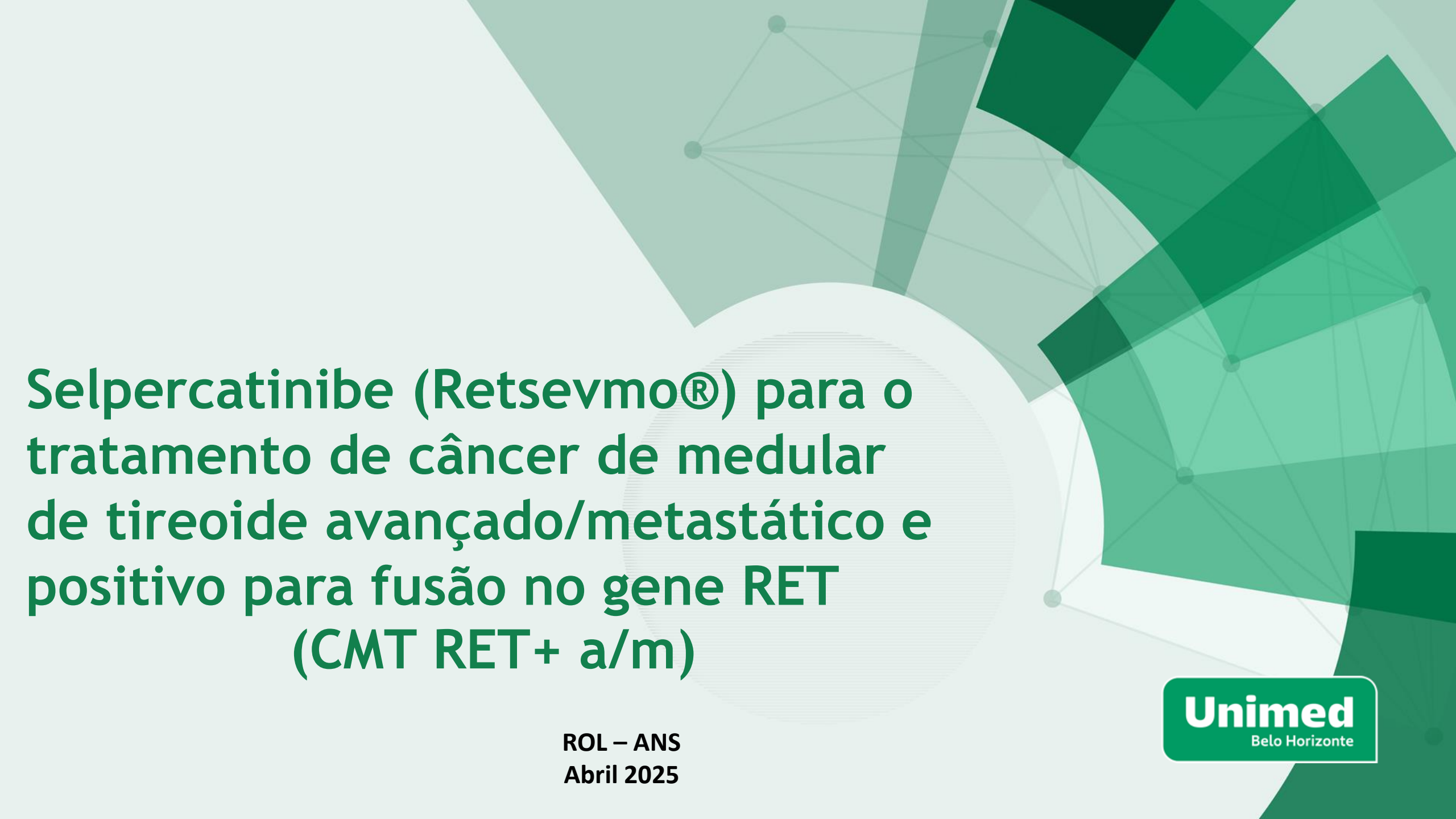


A RCUI de R\$ 804 mil por QALY, com impacto orçamentário médio anual de R\$ 22 milhões, justifica-se como investimento na introdução de um primeiro tratamento verdadeiramente efetivo para o CMT a/m RET+, onde atualmente inexiste opção terapêutica efetiva



Este medicamento modifica profundamente o prognóstico de pacientes com CMT a/m RET+

Obrigado!



Selpercatinibe (Retsevmo®) para o tratamento de câncer de medular de tireoide avançado/metastático e positivo para fusão no gene RET (CMT RET+ a/m)

ROL – ANS
Abril 2025

Unimed
Belo Horizonte

Lélia Carvalho - Representante da Unimed do Brasil

Declaração de possíveis conflitos de interesses:

- Funcionária CLTista do NATS UNIMED-BH
- Funcionária do HC/UFMG EBSERH

Mariana Michel Barbosa - Representante da Unimed do Brasil

Consultoria:

- Ministério da Saúde
- CCATES/UFMG
- CGATS/DGITS/SCTIE/MS – Fiotech
- CONITEC – Avaliação de Tecnologias – OPA
- SCMED/ANVISA – OPAS

Outras fontes de remuneração:

- UNIMED Belo Horizonte
- Professora e orientadora do MBA em ATS do HAOC via PROADI – MS
- Professora Racine

Financiamento para pesquisa:

- CNPq/MS
- Revisão sistemática sobre a custo-efetividade da atenção domiciliar.
- CAPES– Caracterização do acesso aos medicamentos no estado de minas gerais: uma análise dos serviços farmacêuticos

PROPOSTA DE DUT – LABORATÓRIO



4.3. INCLUSÃO EM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO

No sistema de saúde suplementar do Brasil, o tratamento de câncer medular de tireoide avançado ou metastático com mutação no gene RET (CMT RET+ a/m) não está previsto na DUT 64 (RN nº 465/2021).³¹ A proposição consiste em incluir o selpercatinibe (Retsevmo®) na já existente DUT 64 para a localização “tireoide” e para a indicação “tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais com carcinoma medular de tireoide avançado ou metastático, com mutação do gene RET”.

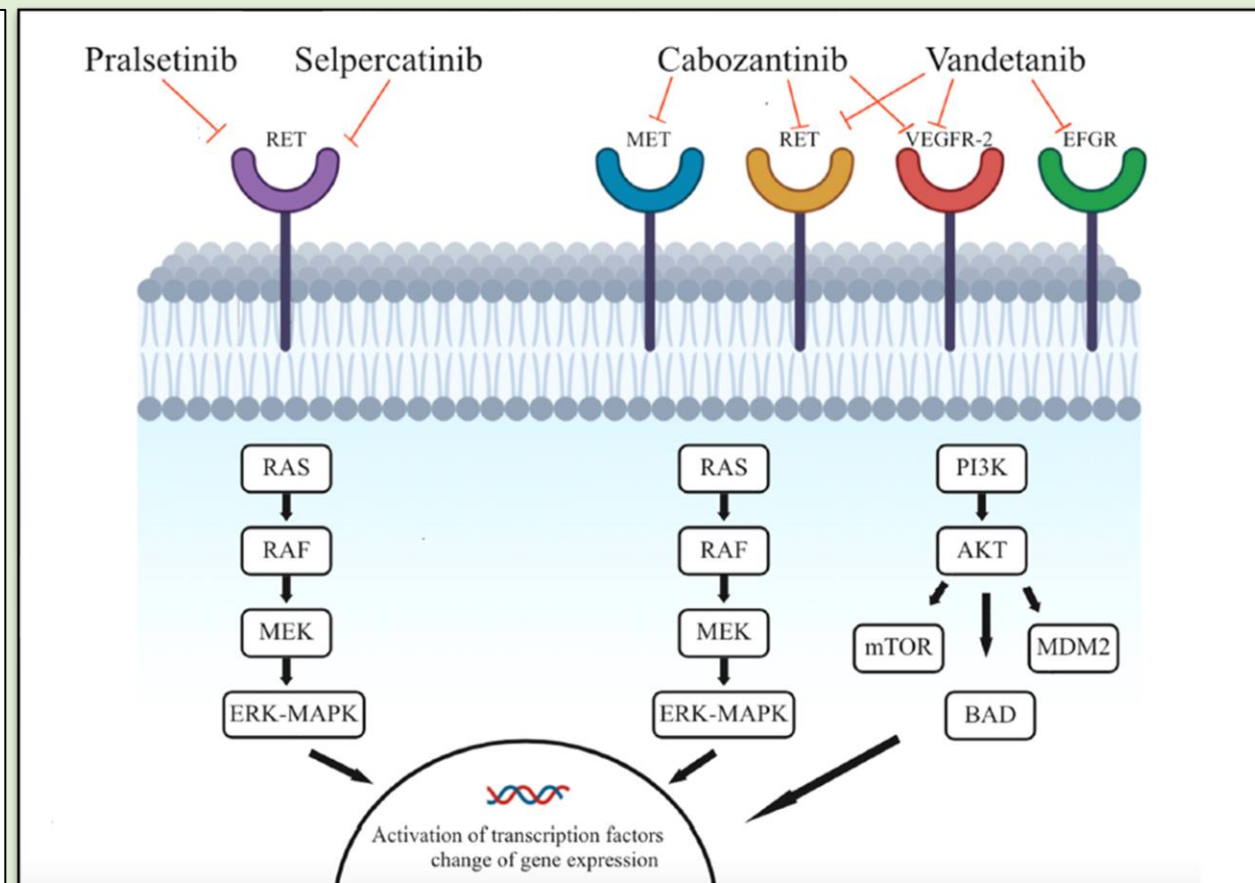
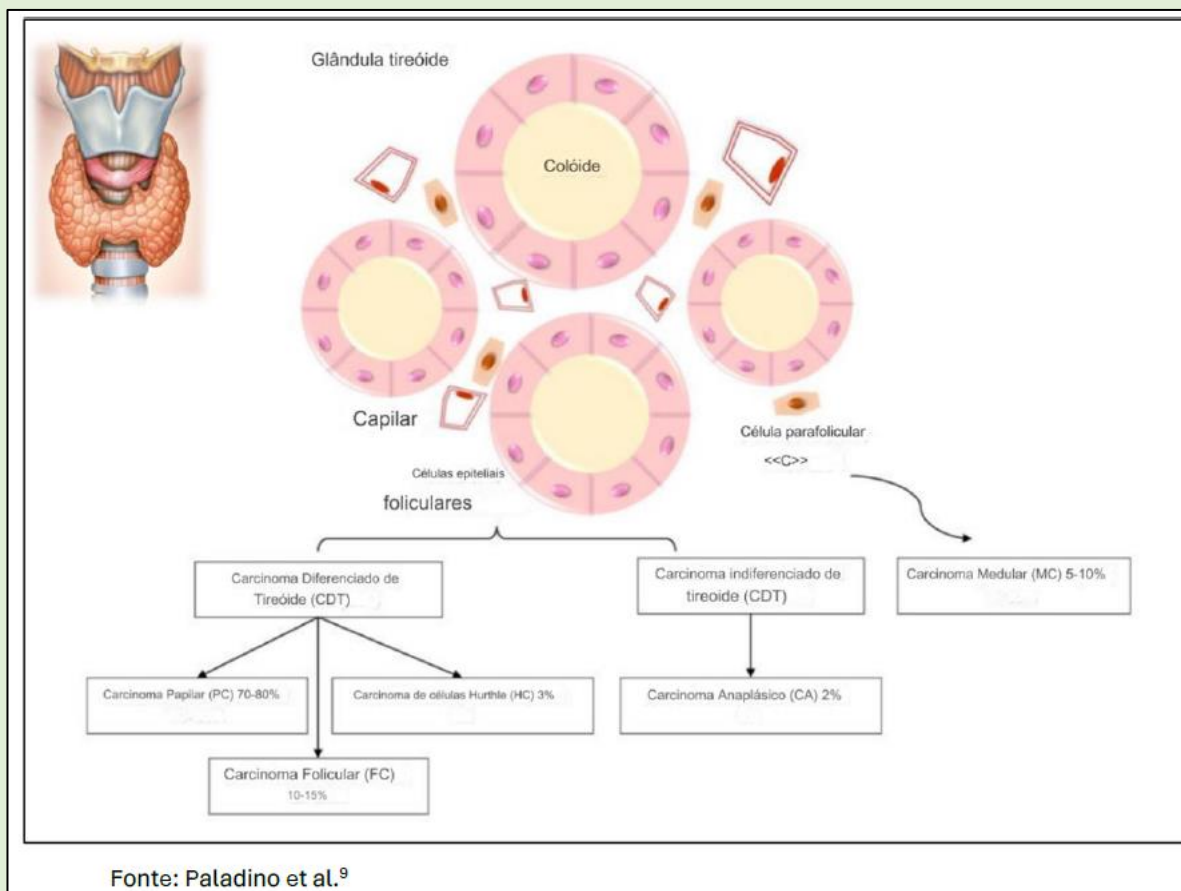
Cabozantinibe

Tireoide

[partir de 03/11/2022](#)

Tratamento, em segunda linha, do carcinoma diferenciado de tireoide localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao iodo radioativo, de pacientes que progrediram após tratamento prévio com terapias alvo para receptores de expressão do fator de crescimento endotelial vascular – VEGFR. [\(Incluído pela RN nº 583, a partir de 01/08/2023\)](#)

CONDIÇÃO CLÍNICA E MECANISMO DE AÇÃO



ESTUDOS ENVIADOS PELO SOLICITANTE

	Título e ano	Tipo de estudo	Incluído
1.	Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer	LIBRETTO-531 - ECR Fase III	Sim
2.	Cabozantinib, Vandetanib, Pralsetinib and Selpercatinib as Treatment for Progressed Medullary Thyroid Cancer with a Main Focus on Hypertension as Adverse Effect	Revisão de literatura	Não
3.	Long-term safety of selpercatinib for Rearranged during transfection (RET)-activated advanced solid tumors in LIBRETTO-001: differing patterns of adverse events over time	LIBRETTO-001 - ECR Fase I/II	Não
4.	ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer	Diretriz ESMO	Não
5.	Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer	Revisão de literatura	Não
6.	Cabozantinib in Progressive Medullary Thyroid Cancer	Fase III comparando cabozantinibe com placebo	Não
7.	Comparative Effectiveness of First-Line Selpercatinib versus Standard Therapies in Patients with RET-Activated Cancers: An Exploratory Interpatient Analysis of LIBRETTO-001	LIBRETTO-001 - ECR Fase I/II	Não
8.	Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers	LIBRETTO-001 - ECR Fase I/II	Não
9.	Durable efficacy of selpercatinib in patients (pts) with medullary thyroid cancer (MTC): Update of the LIBRETTO-001 trial	Resumo de congresso do LIBRETTO-001 - ECR Fase I/II	Não
10.	Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma	Fase III comparando cabozantinibe com placebo	Não
11.	Analysis of EQ-5D-3L index score - Eli Lilly and Company	Resultados de Qualidade de vida do Selpercatinibe não publicados	Não
12.	Medullary thyroid carcinoma	Revisão de literatura	Não
13.	Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism	Recomendação SBEM	Não
14.	Central Role of RET in Thyroid Cancer	Revisão de literatura	Não

Estudo LIBRETO 531 - NCT04211337: Hadoux et al., 2023

Tipo de estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados
Estudo de Fase III, <i>open-label</i> , multicêntrico, randomizado	291 participantes de 12 anos ou mais com CA medular de tireoide, avançado ou metastático, virgens de TKi e RET+	Selpercatinibe 160 mg (2x ao dia)	cabozantinibe 160 mg (1x ao dia) ou Vandetanibe 300 mg (1x ao dia)	<p>SLP: NA (NA-NA) versus 16,8 meses (12,2 a 25,1), HR= 0,28 (IC95%: 0,16 a 0,48; p < 0,001).</p> <p>SG: 69,4% (62,4 a 75,8) versus 38,8% (29,1 a 49,2), HR: 0,37 (IC95%: 0,15 a 0,95).</p> <p>TFFS aos 12 meses: 86,2% vs 62,1%.</p> <p>TRC: 11,9% versus 4,1%</p> <p>TRP: 57,5% versus 34,7%</p> <p>EA grau ≥ 3: 52,8% versus 76,3%</p>

Estudo LIBRETO 531 - NCT04211337: Hadoux et al., 2023

ANÁLISE CRÍTICA:

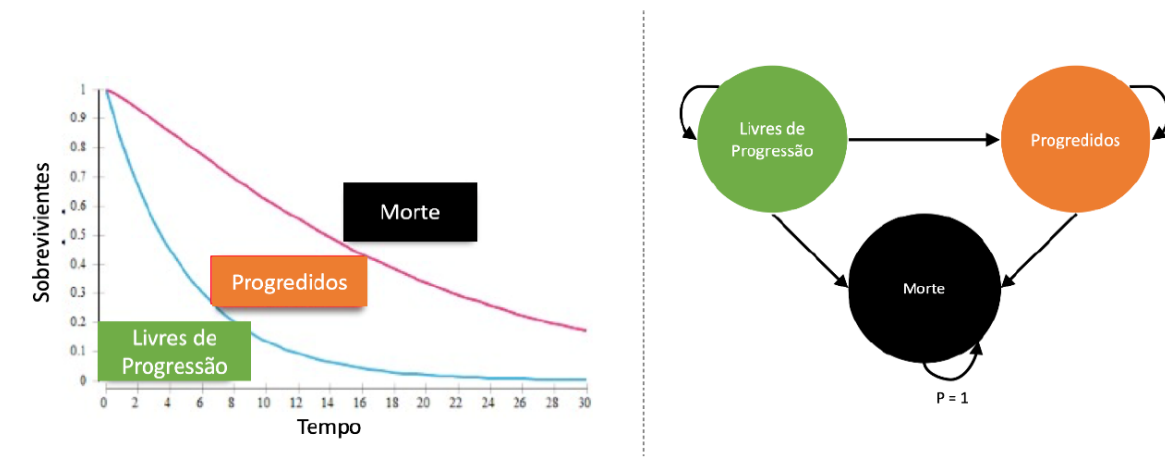
- **Seguimento curto:** 15 meses.
- **Desalinhamento:** divergência entre protocolo e artigo em relação a desfecho primário.
- **Ausência de Poder estatístico para SG:** segundo o próprio protocolo.
- Estudo ainda em andamento (término previsto: fev/2026).
- **Falta de ajuste por escores prognósticos** (TNM, AJCC, Ki67, mitoses, necrose), essenciais dada a ampla heterogeneidade do CMT.
- **População mais jovem:** só 25% tinham ≥ 65 anos — fator importante para pior prognóstico.
- **Doença estável:** tempo de diagnóstico ($>3,5$ anos) e maioria com ECOG 0.
- **EA menores** que em tratamentos já conhecidos por sua toxicidade.

Avaliação Econômica

Característica	Caso base
Tipo de avaliação econômica e modelo	Análise de custo-utilidade baseada em modelo de sobrevida particionada com 3 estados de saúde
População	Pacientes adultos com câncer medular de tireóide avançado ou metastático e positivo para fusão RET
Intervenção	Selpercatinibe 160mg duas vezes ao dia
Comparador do modelo*	Dacarbazina: 250 mg/m ² , IV, 5 dias consecutivos, a cada 4 semanas. 5-FU: 450 mg/m ² , IV, 5 dias consecutivos, a cada 4 semanas. Duração: Até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou outra razão para interrupção.
Horizonte temporal	25 anos
Perspectiva de custos	Saúde Suplementar
Taxa de descontos	5% para custos e desfechos
Desfechos considerados / avaliados	<ul style="list-style-type: none">➤ Sobrevida livre de progressão / Sobrevida Global➤ Custo total médio dos tratamentos➤ Anos de vida ajustados para qualidade (QALY) para cada um dos tratamentos➤ Razão de custo-utilidade incremental (RCUI)
Análises de sensibilidade	Determinística e probabilística
Cálculo de estimativas	Modelo de sobrevida particionada desenvolvido no software Microsoft Excel

Fonte: elaboração própria.

Figura 1. Estrutura do modelo.



Avaliação Econômica

Estudo LIBRETTO 531

População	Intervenção	Comparador
Participantes de 12 anos ou mais com CA medular de tireoide, avançado ou metastático, virgens de TKi e RET+	Selpercatinibe 160 mg (2x ao dia)	cabozantinibe 160 mg (1x ao dia) ou Vandetanibe 300 mg (1x ao dia)

Estudo EXAM

População	Intervenção	Comparador
Participantes de 18 anos ou mais CA medular da tireoide , avançado ou metastático, sem nenhum limite ao número de terapias anteriores, incluindo MKIs.	cabozantinibe 140 mg (1x ao dia)	PLACEBO

“A comparação indireta entre selpercatinibe e placebo foi realizada utilizando o método de Bucher, que permite estimar *hazard ratios* (HRs) a partir de **estudos que possuam um comprador em comum**, no caso, cabozantinibe.”
Não publicada

Avaliação Econômica

Assumiram que o PLACEBO é equivalente ao tratamento de suporte + quimioterapia com dacarbazina e 5-FU).

Estudo LIBRETTO 531

HRs para SLP de 0,28 (IC 95%: 0,16-0,48)
e SG de 0,37 (IC 95%: 0,15-0,95)

Estudo EXAM

HRs para SLP de 0,23 (IC 95%: 0,14-0,38)
e SG de 0,79 (IC 95%: 0,54-1,17)

Comparação indireta (Bucher)

HRs para SLP de 0,06 (IC 95%: 0,03-0,14)
e SG de 0,29 (IC 95%: 0,11-0,82)

Avaliação Econômica

Tabela 2. Características basais dos pacientes.

Parâmetro	População	Fonte
Idade média (anos)	50 (20-73)*	Martins-Costa et al. ¹¹
Sexo feminino	59,8%	Borges et al. ¹
Média de área corpórea (m ² ± DP)	1,70±2,48	Souza et al. ^{12 **}
Taxa de filtração glomerular (mediana ± DP)	73,0±30,1	Wright et al. ¹³

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Selpercatinib (N = 193)	Control (N = 98)
Age		
Median (range) — yr	56 (12–79)	54 (18–84)
Distribution — no. (%)		
<18 yr	1 (0.5)	0
≥18 to <65 yr	143 (74.1)	72 (73.5)
≥65 yr	49 (25.4)	26 (26.5)
Sex — no. (%)		
Male	115 (59.6)	68 (69.4)
Female	78 (40.4)	30 (30.6)

Características dos participantes da ACU foram distintas das características dos participantes do Libretto 531

Avaliação Econômica

Figura 2. Sobrevida global: curvas extrapoladas para selpercatinibe e cuidados paliativos/quimioterapia.

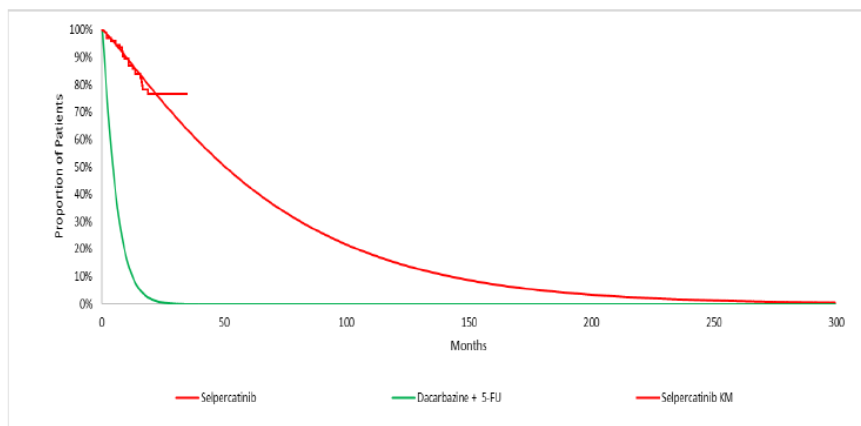


Figura 3. Sobrevida livre de progressão: curvas extrapoladas para selpercatinibe e cuidados paliativos/quimioterapia.

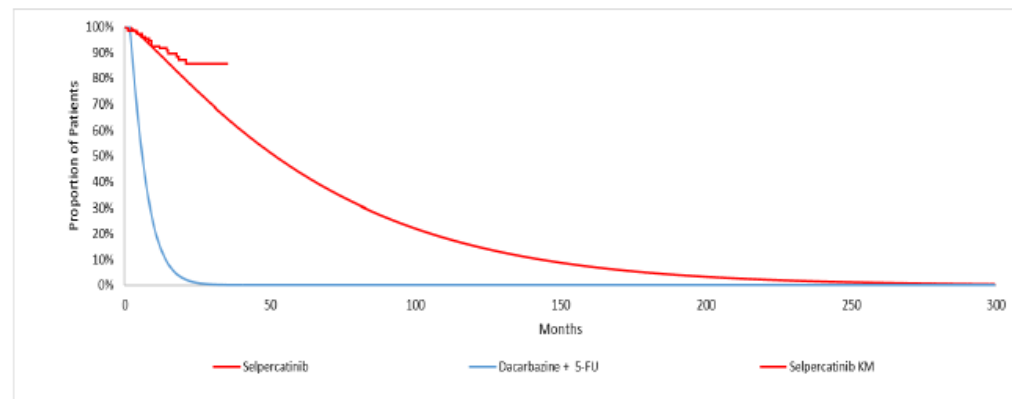
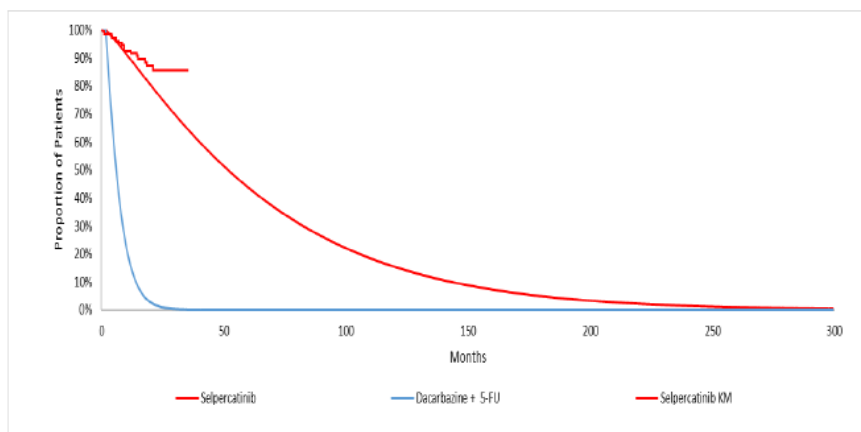


Figura 4. Tempo para a descontinuação do tratamento: curvas extrapoladas para selpercatinibe e cuidados paliativos/quimioterapia.



Extrapolação excessiva de dados clínicos



Alto grau de incerteza

Avaliação Econômica

O estudo LIBRETTO-531 previa o crossover de pacientes do grupo controle para selpercatinibe em caso de progressão



Poderia subestimar a SG



Ajuste na estimativa da SG pelo modelo de tempo de falha estrutural com preservação de classificação (RPSFTMs)

Figura A3. Sobrevida global sem ajuste para cruzamento de tratamento.

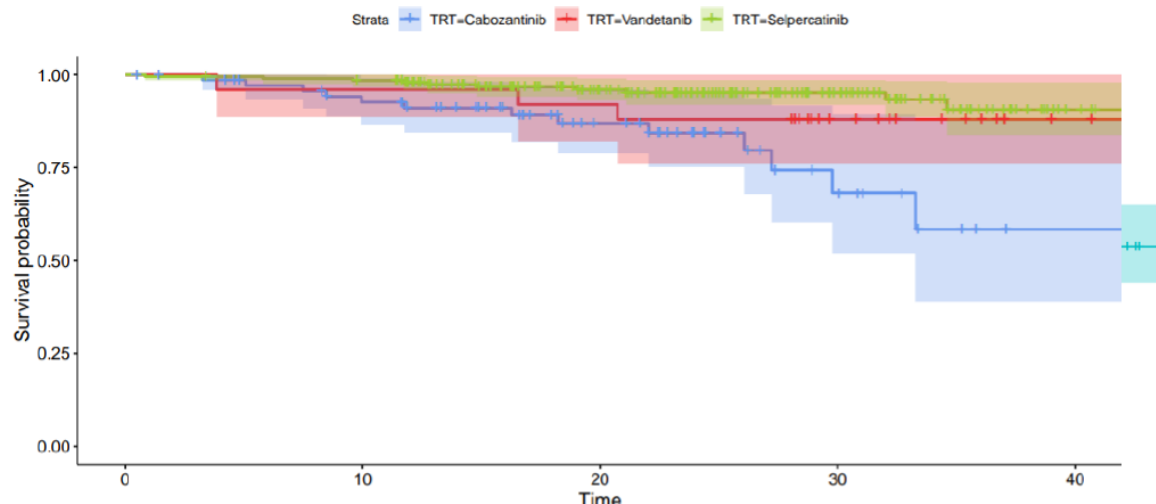
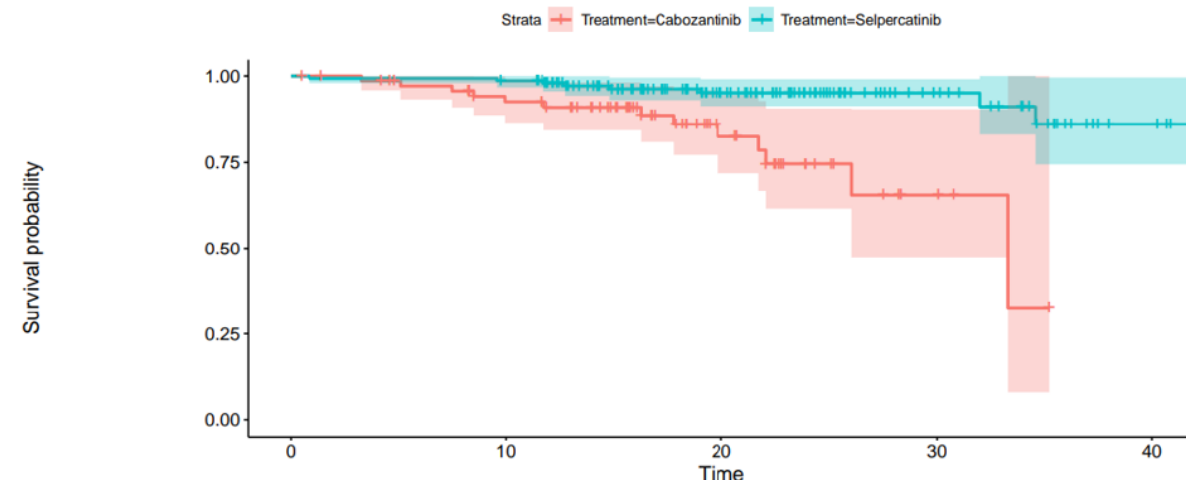


Figura A4. Sobrevida global predita após o ajuste para cruzamento de tratamento pelo método RPSFTM.



Avaliação Econômica

Tabela 6. Estimativas de utilidades por estado de saúde.

	Valor de utilidade (DP)	Fonte
Estimativas independentes do tratamento LIBRETTO-531		
Progressão livre	0,776 (0,178)	LIBRETTO-531, ⁷ (Dados da Lilly em arquivo, 2024a) ²⁷
Doença avançada	0,737 (0,202)	
Estimativas específicas do tratamento LIBRETTO-531		
Livre de progressão		
Selpercatinib	0,824 (0,131)	LIBRETTO-531, (Dados da Lilly em arquivo, 2024a) ²⁷
BSC	0,750 (0,174)	Assumiu-se a média do selpercatinib e do braço de controle combinado L-531
Doença avançada	0,737 (0,202)	LIBRETTO-531, (Dados da Lilly em arquivo, 2024a) ²⁷

Dados não publicados

Avaliação Econômica

Tabela 10. Avaliação da custo-utilidade incremental do selpercatinibe versus cuidados paliativos/quimioterapia para CMT RET+ a/m.

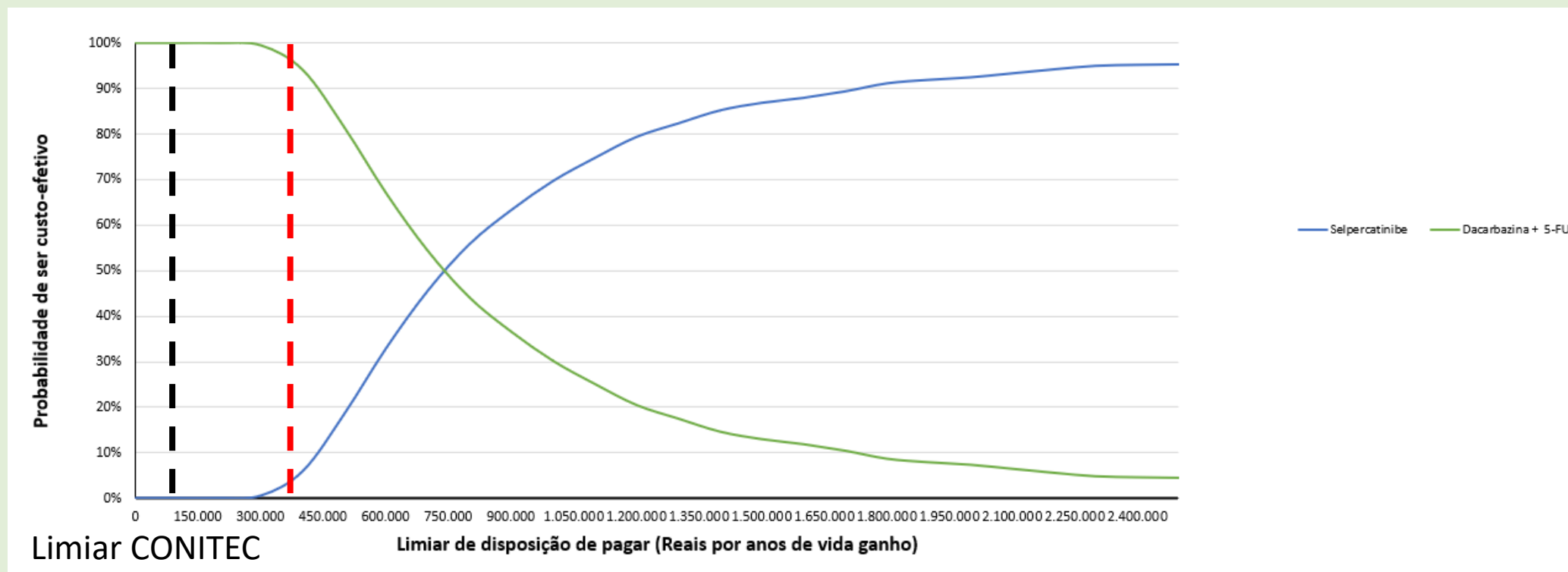
Tratamento	Custo (R\$)	Utilidade	Custo incremental (R\$)	QALYs incremental	RCUI (R\$/QALY)
Cuidados Paliativos + Dacarbazina e 5-FU	138.786,45	3,23			
Selpercatinibe	2.806.362,37	6,55	2.667.575,92	3,31	804.842,22

R\$, real brasileiro; AVG, anos de vida ganhos; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental; Horizonte de 25 anos.

Mesmo com tantas incertezas no modelo → A RCUI é quase 7 vezes mais alto que o limiar aceito pela CONITEC e duas vezes mais alto que o do NICE.

Avaliação Econômica

Limiar NICE



O NICE concede um aumento do limiar para £50.000/QALY para a geração de benefícios no fim da vida.
Conversão monetária dia 17/03/2025 → £50.000/QALY = R\$ 370.836,00

Impacto Orçamentário

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

Parâmetro	Valor	Fonte	Funil Epidemiológico
População total da saúde suplementar (ano 2025)	51.543.821	SIB - Sistema de Informação de Beneficiários ref: Dez/2023 ^{5,6}	(A) = 51.543.821
Taxa de incidência (anual, por 100.000 habitantes)	7,68	Projeção para o triênio 2023-2025. Ministério da Saúde, INCA, Estimativas de Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil, 2023 e 2025 ⁷	(A) $\times 7,68/100.000$ = 3.959 = (B)
Proporção carcinoma medular	2%	Borges et al, 2020 ⁸	(B) $\times 0,02 = 79 = (C)$
Proporção com doença avançada (Estádios IIIb e IV) = 56%	56%	Borges et al, 2020 ⁸ (calculado com base nos valores da tabela 1)	(C) $\times 0,56 = 44 = (D)$
Proporção com mutação RET	70%	De Braud et al, 2024 (LIBRETTO-001) ⁹	(D) $\times 0,70 = 31$ casos em 2025

Dados epidemiológicos → subestimado?

Impacto Orçamentário

Quadro 1 – Cotas de mercado para o cenário de referência

		Horizonte de Análise				
Cenário de referência (atual)	Anos precedentes (2023 e 2024)	Ano 1: 2025	Ano 2: 2026	Ano 3: 2027	Ano 4: 2028	Ano 5: 2029
Selpercatinibe	0%	0%	0%	0%	0%	0%
QT	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário alternativo (incorporação selpercatinibe)	Anos precedentes (2023 e 2024)	Ano 1: 2025	Ano 2: 2026	Ano 3: 2027	Ano 4: 2028	Ano 5: 2029
Selpercatinibe	0%	20%	30%	40%	50%	60%
QT	100%	80%	70%	60%	50%	40%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%

QT: quimioterapia citotóxica (dacarbazina + 5-flourouracila)

**Market share
Subestimado**

Impacto Orçamentário

Esquema terapêutico: Monoterapia com selpercatinibe por via oral

Medicamento	Apresentação	Via	Duração máxima	Dose	Unidade da dose	Frequência (x por dia)	Preço por apresentação	Custo médio por paciente por dia	Custo médio por paciente por semana (somente comprimidos de 80 mg)
Selpercatinibe	Comprimidos 80mg	Oral	2 anos	160	mg	2	R\$ 37.144,70	R\$ 2.476,31	R\$ 17.334,19

Esquema terapêutico: Dacarbazina + 5FU

Medicamento	Apresentação	Via	Duração máxima na análise	Dose	Unidade da dose	Frequência	Preço por apresentação	Custo total por 1 dia de aplicação	Custo por ciclo a cada 4 semanas (5 doses em dias consecutivos)
Dacarbazina	200 mg, 1 frasco-ampola	IV	2 anos	250	mg/m2	250 mg/m ² /dia por IV durante 5 dias consecutivos; repetido a cada 4 semanas.	R\$ 185,13	R\$ 393,40	R\$ 1.967,01
5FU	50 mg/mL, 1 frasco-ampola de 10 mL	IV	2 anos	450	mg/m2	A cada 4 semanas	R\$ 8,06	R\$ 12,33	R\$ 61,66

Impacto Orçamentário

Tabela 5 – Impacto orçamentário total da inclusão de selpercatinibe para CMT com mutação RET na saúde suplementar

Período	Referência (R\$)	Alternativo (R\$)	Incremental (R\$)
Ano 1	1.071.342,52	6.581.423,81	5.510.081,29
Ano 2	1.078.070,91	14.370.827,33	13.292.756,42
Ano 3	1.084.370,16	23.995.339,25	22.910.969,09
Ano 4	1.090.225,87	31.588.978,87	30.498.753,00
Ano 5	1.095.648,68	39.252.294,64	38.156.645,96
Total acumulado em 5 anos	5.419.658,13	115.788.863,90	110.369.205,77

Impacto Orçamentário Total		
Período	Cenário Atual QT	Selpercatinibe - Taxa de difusão em 5 anos: 40% a 80%
2025	R\$ 1.071.342,52	R\$ 12.091.505,10
2026	R\$ 1.078.070,91	R\$ 24.891.370,60
2027	R\$ 1.084.370,16	R\$ 38.826.181,73
2028	R\$ 1.090.225,87	R\$ 46.505.159,52
2029	R\$ 1.095.648,68	R\$ 54.247.824,52
Total acumulado em 5 anos	R\$ 5.419.658,13	R\$ 176.562.041,47

AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

Agencias internacionais

← → ↻ 🏠 nice.org.uk/guidance/ta1038 ☆ 📱 📄 ⬇️ 👤 ⋮

NICE National Institute for Health and Care Excellence

Search NICE... 🔍

Sign in

Guidance Standards and indicators ▼ Life sciences ▼ British National Formulary (BNF) British National Formulary for Children (BNFC) Clinical Knowledge Summaries (CKS) About ▼

[Home](#) > [NICE Guidance](#) > [Conditions and diseases](#) > [Cancer](#) > [Thyroid cancer](#)

Selpercatinib for advanced thyroid cancer with RET alterations after treatment with a targeted cancer drug in people 12 years and over

Technology appraisal guidance | TA1038 | Published: 12 February 2025

Guidance Tools and resources Information for the public Evidence History

Agencias internacionais

← → ↺ 🏠 🔍 nice.org.uk/guidance/ta1038/chapter/1-Recommendations ☆ 📄

Download guidance (PDF)

Overview

1 Recommendations

2 Information about selpercatinib

3 Implementation

4 Evaluation committee members and NICE project team

1 Recommendations

1.1 Selpercatinib is recommended as an option in people 12 years and over for treating:

- advanced RET fusion-positive thyroid cancer that is refractory to radioactive iodine (if radioactive iodine is appropriate), only if systemic treatment is needed after sorafenib or lenvatinib
- advanced RET-mutant medullary thyroid cancer, only if systemic treatment is needed after cabozantinib or vandetanib.

Selpercatinib is only recommended if the company provides it according to the [commercial arrangement](#).

Selpercatinib (Retevmo)

Indication: For the treatment of RET-mutant medullary thyroid cancer in adult and pediatric patients 12 years of age and older with unresectable advanced or metastatic disease
Sponsor: Eli Lilly Canada Inc.
Final recommendation: Reimburse with conditions

Table 3: Cost and Cost-Effectiveness

Component	Description
Type of economic evaluation	Cost-utility analysis PSM
Target population	Adults who had prior treatment with lenvatinib and/or sorafenib requiring second- or subsequent-line systemic treatment for advanced or metastatic <i>RET</i> fusion-positive DTC
Treatment	Selpercatinib
Submitted price	40 mg: \$66.50 per oral capsule (\$3,990 per 60 capsule bottle) 80 mg: \$133.00 per oral capsule (\$7,980 per 60 capsule bottle)

Pricing

7. A reduction in price.

The cost-effectiveness of selpercatinib compared to BSC is unknown.

Based on CADTH exploratory analyses, a price reduction of at least 89% would be required to achieve an ICER of \$50,000 per QALY relative to BSC. Due to the high degree of uncertainty in the evidence, additional price reduction may be warranted.

Preço ofertado ao CADTH
R\$ 552,70/cápsula 80 mg
R\$ 276,35/cápsula 40 mg



PREÇO ACEITO CADTH
R\$ 60,80/cápsula 80 mg
R\$ 30,40/cápsula 40 mg

10,3 vezes



PREÇO PF CMED ICMS 18%
R\$ 625,55/cápsula 80 mg
R\$ 312,77/cápsula 40 mg

Agencias internacionais

scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-tc-full-smc2370/

Healthcare Improvement Scotland | Scottish Medicines Consortium

About us | Medicines advice | How we decide | Making a submission

selpercatinib (Retsevmo)

Home / Medicines advice / selpercatinib (Retsevmo)

Advice

following a full submission assessed under the end of life and orphan equivalent process:

selpercatinib (Retsevmo®) is accepted for use within NHSScotland on an interim basis subject to ongoing evaluation and future reassessment.

Indication under review:
Selpercatinib as monotherapy is indicated for the treatment of adults with advanced RET fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy following prior treatment with sorafenib and/or lenvatinib.

Selpercatinib as monotherapy is indicated for the treatment of adults and adolescents 12 years and older with advanced RET-mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy following prior treatment with cabozantinib and/or vandetanib.

In a phase I/II study, in previously treated patients with RET-fusion positive thyroid cancer or RET-mutant MTC, selpercatinib was associated with an objective response rate of 79% and 69% respectively.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.

Agencias internacionales



HAS profile ▼

International relations and projects

Publications

📅 Date 24 April 2024

📄 Documents : 4

🔄 History

RETSEVMO

OPINIONS ON DRUGS - Posted on

Approval of reimbursement for "monotherapy for the first-line treatment of adult and adolescents 12 years and older with advanced RET-mutant medullary thyroid cancer (MTC)".

Clinical Added Value

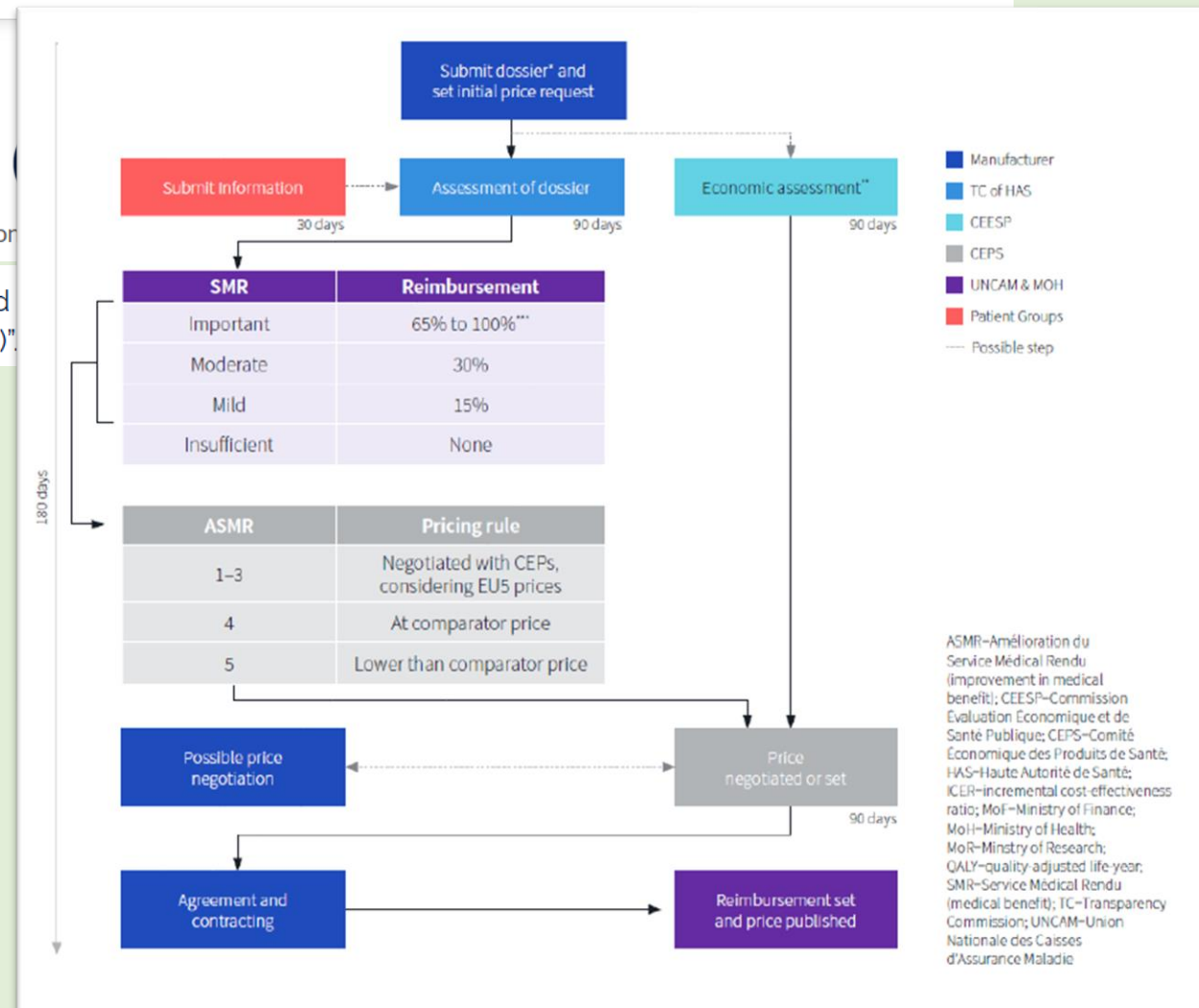
As first-line treatment, in view of:

- evidence of superiority of RETSEVMO (selpercatinib) in relation to cabozantinib or vandetanib in terms of progression-free survival assessed by an independent review committee (HR = 0.280; 95% CI [0.165; 0.475], $p < 0.0001$), in a randomised, open-label phase III study (LIBRETTO-531);
- safety deemed to be favourable;
- treatment considered to be similar for both adults and adolescents. As the studies (LIBRETTO and LIBRETTO-531) only included 3 adolescents, the efficacy data for adults have been accepted as suitable for extrapolation to adolescents 12 years and older,

and despite:

- the lack of evidence of an improvement in overall survival (non-ranked secondary outcome measure) during the interim analysis, in a context of advanced-stage disease with an unfavourable prognosis;
- the lack of formal conclusions that can be drawn from the exploratory quality-of-life findings;
- the findings available with a short follow-up period (median follow-up of 1 year at the interim analysis that has become the primary analysis);

minor





ESTUDO EM ANDAMENTO, CURTO TEMPO DE SEGUIMENTO, COMPARADORES COM PERFIL DE SEGURANÇA PREOCUPANTE, SEM PODER ESTATÍSTICO PARA O DESFECHO DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL



AS AGÊNCIAS QUE INCORPORARAM O FIZERAM COM RESTRIÇÕES E MEDIANTE NEGOCIAÇÃO DE PREÇOS, COLETA DE DADOS E REAVALIAÇÃO PROGRAMADA, O QUE NÃO REFLETE A REALIDADE DA ANS



MESMO COM UM ACU TÃO INCERTA, NÃO SE MOSTROU CUSTO-EFETIVO COM O LIMITE DE DISPOSIÇÃO A PAGAR DA CONITEC, NICE E CADTH



MESMO COM MUITAS INCERTEZAS, A INCORPORAÇÃO DO SELPERCATINIBE IMPLICA EM CUSTOS INCREMENTAIS DE PELO MENOS 110 MILHÕES EM 5 ANOS PARA ATENDER CERCA DE 30 PACIENTES/ANO

Recomendação

Desfavorável à inclusão do Selpercatinibe:

- Estudo em andamento,
- Curto tempo de seguimento,
- Sem poder estatístico para sobrevida global,
- ACU incerta e não custo-efetivo.



Unimed
Belo Horizonte

UAT 159

SEPERCATINIBE PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER MEDULAR DE TIREOIDE AVANÇADO OU METASTÁTICO COM MUTAÇÃO NO GENE RET

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

39ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

29/04/2025

- **Protocolo:** 2025.2.00025
- **Proponente:** ELI LILLY DO BRASIL LTDA.
- **Nº UAT:** 159
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** SELPERCATINIBE
- **Indicação de uso:** Tratamento de pacientes com câncer medular de tireoide avançado ou metastático com mutação no gene RET.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** esquemas quimioterápicos incluindo dacarbazina, fluorouracil, ciclofosfamida, vincristina, epirrubicina e/ou doxorubicina. Não existe terapia alvo disponível no Rol para a indicação proposta.

- ❑ Atualmente, a terapia disponível no Rol da ANS para tratamento do câncer medular de tireoide avançado ou metastático com mutação no gene RET é a **quimioterapia**.
- ❑ Entretanto, a falta de evidências comparativas em relação à quimioterapia precipitou a decisão de incluir terapias-direcionadas como comparadores, excepcionalmente.
- ❑ Sendo assim, conforme o Relatório de Análises Críticas (RAC), adotou-se como comparadores possíveis, além das quimioterapias disponíveis na saúde suplementar, o vandetanibe (por sua indicação em bula, ainda que não incorporado ao rol) e o cabozantinibe (por sua indicação em bula internacional, apesar de não constar na bula aprovada pela ANVISA).
- ❑ Essa escolha se justifica pela existência de evidência comparativa entre o selpercatinibe e o cabozantinibe/vandetanibe em ensaio clínico randomizado.
- ❑ Outros estudos de intervenção com selpercatinibe nessa população são de braço único, isto é, sem comparador, os quais também foram incluídos no RAC.

O selpercatinibe é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes com câncer medular de tireoide avançado ou metastático com mutação no gene RET (CMT RET+ a/m), quando comparado à quimioterapia e/ou às terapias com inibidores multiquinase inespecíficos (cabozantinibe e vandetanibe)?

P (população)	Pacientes adultos e pediátricos (acima de 12 anos de idade) com carcinoma medular de tireoide avançado ou metastático com mutação do gene RET
I (intervenção)	Selpercatinibe
C (comparadores)	Quimioterapias disponíveis na saúde suplementar, cabozantinibe e vandetanibe*
O (desfecho)	<p><u>Desfechos Primários</u>: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, incidência de eventos adversos graves</p> <p><u>Desfechos secundários</u>: taxa de resposta completa, qualidade de vida e incidência de quaisquer eventos adversos</p>
T (tipos de estudos)	- Ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, estudos de braço único (observacionais ou experimentais), coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle

- ❑ O **Proponente** relatou a inclusão de 4 referências sobre 2 ensaios clínicos: **LIBRETTO-001** e **LIBRETTO-531**.
- ❑ Os **Pareceristas** incluíram na análise crítica, em adição ao estudo comparativo **LIBRETTO-531**, 2 estudos de braço único (**LIBRETTO-001** e **LIBRETTO-321**), tendo em vista a escassez de estudos sobre o assunto e considerando que o ECR incluído não apresenta um comparador disponível na saúde suplementar.

Características dos estudos incluídos na análise dos Pareceristas:

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
LIBRETTO-531 Hadoux, 2023b Brose, 2024 Regnault, 2024	ECR Estudo de fase III multicêntrico aberto	Pacientes >= 12 anos, com CMT patologicamente confirmado, irressecável, localmente avançado ou metastático e sem histórico de tratamento com inibidores de quinase (N=291)	Selpercatinibe 160mg oral 2x/dia (N=193)	*Cabozantinibe (140 mg 1x/dia) (n=73) ou *Vandetanibe (300 mg 1x/dia) (n=25) *Escolha do médico responsável pelo tratamento (N=98)	<u>Desfecho Primário:</u> Sobrevida livre de progressão, por revisão de comitê independente <u>Desfechos Secundários:</u> Sobrevida livre de falha de tratamento (SLFT) ¹ , Sobrevida livre de progressão (SLP) ² , Taxa de resposta objetiva ¹ , Duração de resposta ¹ , Sobrevida global (SG) e Outros ³ <u>Segurança:</u> Índice e gravidade de eventos adversos por causa do tratamento (TEAE), eventos adversos graves (EAG), mortes, anormalidades clínico-laboratoriais	Loxo Oncology (subsidiária integral da Eli Lilly)

¹ Avaliada por comitê independente e pelo investigador; ² avaliada pelo investigador.
³ Progressão após próx. linha terapia, Status de mutação RET, Concentração plasmática pré-dose de selpercatinibe

❑ Ainda sobre o **LIBRETTO-531**:

- Os pacientes do grupo controle que tiveram progressão da doença (confirmada por central independente) foram autorizados a passar para o grupo selpercatinibe.
- Apesar do grupo controle (N=98) contar com 73 pacientes que receberam cabozantinibe e 25 que usaram vandetanibe, **os resultados apresentados não fazem estratificação entre esses tratamentos do grupo comparador**, sendo que o estudo os consideram equivalentes para os propósitos da investigação.
- Destaca-se, mais uma vez, que, apesar do cabozantinibe não ter indicação para tratamento de carcinoma medular da tireoide na bula aprovada pela ANVISA, e do vandetanibe não ter sido incorporado ao Rol da ANS, **o estudo LIBRETTO-531 foi o único ensaio clínico comparativo recuperado nesta revisão sistemática**.
- Não foram encontrados ensaios clínicos cujos comparadores fossem agentes quimioterápicos.

Características dos estudos incluídos na análise dos Pareceristas:

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
LIBRETTO-001 Wirth, 2020	Estudo de fase I/II multicêntrico aberto SEM comparador	Pacientes ≥ 12 anos com tumores sólidos avançados ou metastático que apresentam alterações no RET (N = 162) Pacientes previamente tratados com vandetanibe, cabozantinibe ou ambos (n=55) Pacientes não tratados previamente com vandetanibe ou cabozantinibe (n=88)	Selpercatinibe *Fase I (escalonamento de dose): selpercatinibe em doses de 20mg 1x/dia a 240mg 2x/dia *Fase II (expansão de dose): 160mg 2x/dia	<u>Desfecho Primário:</u> Resposta objetiva (completa ou parcial), avaliada por comitê independente <u>Desfechos Secundários:</u> Sobrevida livre de progressão (SLP) Duração de resposta Segurança	Loxo Oncology (subsidiária integral da Eli Lilly)
LIBRETTO-321 Zheng, 2022b	Estudo de fase II multicêntrico aberto SEM comparador	Pacientes chineses com tumores sólidos avançados que apresentam alterações no RET (N=77) Pacientes com CMT com mutação em RET (n=29)	Selpercatinibe 160mg oral 2x/dia (ciclos de 28 dias)	<u>Desfecho Primário:</u> Proporção de pacientes no conjunto de análise primária (PAS) com uma taxa de resposta objetiva confirmada [resposta completa (CR) ou resposta parcial (PR)], conforme determinado, usando RECIST versão 1.1. por um comitê de revisão independente <u>Desfechos Secundários:</u> ORR ² , Taxa de benefício clínico ¹ , Duração da resposta (DoR) ¹ , Tempo para resposta (TTR) ¹ , Tempo para melhor resposta (TTBR) ¹ , Sobrevida livre de progressão (PFS) ¹ , Sobrevida global (OS) e Segurança	Eli Lilly

¹ Avaliada por comitê independente e pelo investigador; ² avaliada pelo investigador.

- ❖ Os Pareceristas utilizaram a ferramenta *Cochrane* (RoB 1.0) para avaliação do risco de viés dos estudos.

- ❑ O ECR LIBRETTO-531 foi avaliado com alto risco de viés devido a:
 - falta de mascaramento de participantes e equipe (viés de *performance*) em todos os desfechos, exceto SG;
 - ausência de mascaramento em desfechos não avaliados por comitê independente (viés de detecção para eventos adversos graves, quaisquer eventos adversos e qualidade de vida); e
 - dados incompletos (viés de atrito para todos os desfechos avaliados).

- ❑ Os estudos LIBRETTO-001 e LIBRETTO-321 também foram avaliados com alto risco de viés, principalmente nos domínios de viés de seleção e de performance, por se tratar de estudos de braço único e abertos. O viés de detecção dos desfechos de segurança também pode ser afetado pela falta de mascaramento.

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): SG	Blinding of participants and personnel (performance bias): SLP	Blinding of participants and personnel (performance bias): EAG	Blinding of participants and personnel (performance bias): QEA	Blinding of participants and personnel (performance bias): TRO	Blinding of participants and personnel (performance bias): QoL	Blinding of outcome assessment (detection bias): SG	Blinding of outcome assessment (detection bias): SLP	Blinding of outcome assessment (detection bias): EAG	Blinding of outcome assessment (detection bias): QEA	Blinding of outcome assessment (detection bias): TRO	Blinding of outcome assessment (detection bias): QoL	Incomplete outcome data (attrition bias): SG	Incomplete outcome data (attrition bias): SLP	Incomplete outcome data (attrition bias): EAG	Incomplete outcome data (attrition bias): QEA	Incomplete outcome data (attrition bias): TRO	Incomplete outcome data (attrition bias): QoL	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
LIBRETTO-001	+	+		+	+	+	+			+	+	+	+			+	+	+	+		+	+
LIBRETTO-321	+	+			+	+	+				+	+	+				+	+	+		+	+
LIBRETTO-531	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Os principais achados do único ECR de fase III (ECR LIBRETTO-531) foram os seguintes:

- **Sobrevida global (SG):** certeza da evidência moderada (imprecisão).
 - A estimativa pontual para o desfecho SG foi de redução de 37% no risco de morte, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 5% a 85% (HR = 0,37 [IC 95%: 0,15 – 0,95]).
 - **Com tempo de seguimento de 18 meses**, a SG no grupo selpercatinibe foi de 95,5% e de 92,8% no grupo controle.

- **Sobrevida livre de progressão (SLP):** certeza da evidência moderada (limitações metodológicas).
 - A estimativa pontual para o desfecho SLP foi de redução de 72% no risco, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 52% a 84% (HR = 0,28 [IC95% 0,16 para 0,48]).
 - Importante destacar que o estudo não atingiu a mediana de SLP no grupo intervenção.

➤ **Qualidade de vida (QV):** certeza da evidência baixa (limitações metodológicas)

- Pacientes com selpercatinibe tiveram proporção menor de tempo em tratamento com EA incômodos (8% vs. 24%, $p=0,0001$) e menor tempo de tratamento com comprometimento nas funções físicas (36% vs. 52%), sociais (2% vs. 11%), cognitivas (4% vs. 8%), emocionais (6% vs. 11%) e de desempenho social (2% vs. 8%), todos $p<0,01$ (QLQ-C30).

➤ **Taxa de resposta completa:** certeza da evidência baixa (limitações metodológicas e imprecisão)

- 11,9% nos pacientes no grupo selpercatinibe *versus* 4,1% no grupo controle.
- Selpercatinibe pode aumentar a taxa de resposta completa em quase 3 vezes (RR 2.91 [IC 95% 1.03 para 8.20]).

- **Eventos adversos graves (EAG):** certeza da evidência muito baixa (limitações metodológicas e imprecisão).
 - A estimativa pontual para o desfecho eventos adversos graves foi de uma redução de 19% no risco, com intervalo de confiança compatível com redução de 47% a um aumento de 24% (RR = 0,81 [IC 95% 0,53 para 1,24]).
 - 4 dos 10 óbitos ocorridos durante o tratamento ou dentro de 30 dias após a sua descontinuação foram considerados relacionados com a doença, com 2 em cada grupo (representando 2,1% dos doentes no controle e 1% selpercatinibe).

- **Quaisquer eventos adversos:** certeza da evidência baixa (limitações metodológicas)
 - A incidência foi semelhante entre os grupos (96,4% *versus* 99%); **RR 0.97** (IC95% 0.94 para 1.00).
 - Parece não haver diferença na incidência de qualquer EA entre os grupos, com intervalo de confiança preciso, compatível com redução de 6% a um efeito nulo.

- ❖ Os Pareceristas avaliaram o **LIBRETTO-531** com **evidência de certeza moderada a muito baixa**:
 - ❑ Limitações metodológicas: viés de atrito e performance (sobrevida livre de progressão e taxa de resposta completa) e viés de performance, mensuração e atrito (eventos adversos graves, quaisquer eventos adversos e qualidade de vida).
 - ❑ Imprecisão dos resultados (sobrevida global, eventos adversos graves e taxa de resposta completa).

- ❖ Os estudos **LIBRETTO-001** e **LIBRETTO-321** não foram avaliados formalmente pelo GRADE, dada a disponibilidade de um ensaio clínico comparativo com força de evidência superior.
 - Ressalta-se que seus resultados advêm de estudos clínicos de braço único e aberto, com pequeno tamanho amostral.

- ❑ **CDA** (Canadá): Recomendado para o tratamento de CMT RET+ em pacientes adultos e pediátricos acima de 12 anos com doença avançada irresssecável ou metastática. Só deve ser reembolsado se prescrito por médicos com experiência no tratamento de pacientes com câncer de tireoide, se não for administrado em combinação com outros medicamentos anticancerígenos e se o preço do medicamento for reduzido.
- ❑ **NICE** (Inglaterra): Recomendado como uma opção de tratamento para o CT avançado com fusão RET positiva, que seja refratário ao iodo radioativo (caso o uso do iodo radioativo seja apropriado), e **para o CMT avançado com mutação RET**.
 - Para câncer medular de tireoide com mutação em RET avançado para pessoas a partir de 12 anos somente se o tratamento sistêmico for necessário após cabozantinibe ou vandetanibe. Restrita ao fornecimento do medicamento segundo acordo comercial com a empresa.
- ❑ **PBS** (Austrália): aprovado para câncer de pulmão, mas não foi encontrada avaliação para CMT.

- ❑ **SMC (Escócia):** Recomendado para pacientes a partir de 12 anos de idade que têm CMT com mutação em RET avançado e que já tenham sido tratados com cabozantinibe ou vandetanibe ou ambos. Quando houver disponibilidade de mais evidências disponíveis, a agência irá reavaliar e providenciar uma decisão atualizada.
- ❑ **HAS (França):** Recomendou como monoterapia para o tratamento de 1ª e 2ª linhas para adultos e adolescentes a partir de 12 anos com CMT com mutação em RET avançado. Contudo, o medicamento não está mais incluído no sistema de acesso antecipado.
- ❑ **CONITEC (Brasil):** Não avaliado para a população proposta até o momento.

- ❑ Há incertezas relacionadas às limitações metodológicas e imprecisão das estimativas de efeito.
- ❑ O cabozantinibe não tem indicação em bula para câncer medular da tireoide no Brasil, e o vandetanibe não está incorporado ao Rol, apesar de ter indicação em bula.
 - ❖ **A aplicabilidade dos resultados do estudo LIBRETTO-531 pode ser limitada no contexto da Saúde Suplementar brasileira, uma vez que o cabozantinibe e o vandetanibe não estão incorporados ao Rol.**
- ❑ Não foram encontrados ensaios clínicos controlados que comparem o selpercatinibe a quimioterapias.

Dados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** Custo-utilidade
- **Comparador:** Quimioterapia citotóxica (dacarbazina + 5-FU)
- **Razão de custo-utilidade incremental:** R\$ 804.842,22 por QALY ganho

Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- Segundo o proponente, não há estudos que comparem diretamente o selpercatinibe com placebo ou cuidados paliativos. Portanto para estimar a SLP e a SG, foi realizada uma comparação indireta baseada nos dados do estudo EXAM, que avaliou cabozantinibe versus placebo/cuidados paliativos;
- Na RCUI calculada não foi incluído o custo com teste, pois o proponente alegou a disponibilização atual do teste sem custo por um consórcio de farmacêuticas. No entanto essa disponibilização é temporária e não garante sua gratuidade no longo prazo, o que compromete a validade dessa premissa no modelo;
- Além disso, a testagem genética para mutações RET provavelmente não é realizada de forma sistemática no cenário atual, pois não há, até o momento, terapias-alvo disponíveis para pacientes com essa mutação. Com a incorporação do selpercatinibe, é esperado um aumento na demanda por esse teste, gerando um custo adicional que não existe no cenário comparador.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- **População alvo:** Calculada pelo método epidemiológico, média anual de 31 pacientes
- **Comparador:** Quimioterapia citotóxica (dacarbazina + 5-FU)

A escolha do comparador se deu pelo fato do vandetanibe, não estar incluído atualmente no rol da ANS, apesar de ter indicação em bula para a condição analisada. Já o cabozantinibe encontra-se incorporado ao Rol da ANS para outras indicações, e não possui indicação em bula no Brasil para o tratamento do carcinoma medular da tireoide.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- **Cenários:** Foram construídos 2 cenários, com e sem o custo do teste genético, considerando difusão de 60% a 80% nos 5 anos de análise. Ou seja, após aplicação da difusão estima-se 22 pacientes em média por ano sendo tratados com selpercatinibe em caso de incorporação.
- **Impacto orçamentário incremental:**
 - Cenário SEM custo do teste: R\$ 116,1 milhões em 5 anos, média anual de R\$ 23,2 milhões
 - Cenário COM custo do teste: R\$ 116,3 milhões em 5 anos, média anual de R\$ 23,3 milhões

❑ As evidências clínicas são oriundas de um ECR fase III (LIBRETTO-531) avaliando selpercatinibe *versus* cabozantinibe ou vandetanibe, além de dois estudos de braço único (LIBRETTO-001 e LIBRETTO-321). O ECR possui evidências de certeza moderada a muito baixa. Os resultados indicam que o selpercatinibe *versus* cabozantinibe/ vandetanibe:

- Provavelmente aumenta a sobrevida global (HR = 0,37 [IC 95%: 0,15 – 0,95], moderada certeza da evidência);
- Provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão (HR = 0,28 [IC95% 0,16 para 0,48], moderada certeza da evidência);
- É incerto seu efeito no risco de eventos adversos graves (RR = 0,81 [IC 95% 0,53 para 1,24; muito baixa certeza da evidência);
- Parece não haver diferença na incidência de qualquer evento adverso (RR = 0,97 [IC 95% 0,94 para 1,00], baixa certeza da evidência);
- Pode aumentar a taxa de resposta completa (RR 2,91 [IC 95% 1,03 para 8,20], baixa certeza da evidência);
- Pode aumentar a qualidade de vida (pacientes reportaram tolerabilidade melhor e menor tempo de tratamento com comprometimento nas funções físicas, sociais, cognitivas, emocionais e de desempenho social, baixa certeza da evidência).

- ❑ Os estudos apresentam limitações metodológicas que comprometem as conclusões sobre a eficácia e a segurança do medicamento em comparação com outros tratamentos, gerando incerteza na confiança de seus achados. As estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-la substancialmente.
- ❑ Adicionalmente, não foram encontrados ensaios clínicos cujos comparadores fossem agentes quimioterápicos (tratamentos disponíveis na saúde suplementar).
- ❑ A avaliação econômica apresentada pelo proponente resultou em uma RCUI de R\$ 804.842,22 por QALY ganho comparado à quimioterapia citotóxica. Uma das principais restrições é a ausência de estudos que comparem diretamente selpercatinibe com placebo ou cuidados paliativos, o que levou à necessidade de uma comparação indireta.
- ❑ A reanálise do impacto orçamentário efetuada pelos pareceristas estimou um gasto incremental de R\$ 116,1 milhões (média anual de R\$ 23,2 milhões) em caso de incorporação de selpercatinibe, considerando uma difusão de 60% a 80% e média de população elegível de 31 pacientes no período de cinco anos.



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)



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

39ª Reunião Técnica - COSAÚDE

29/04/2025

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANA LÚCIA SILVA MARÇAL PADUELLO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
3	ANETE MARIA GAMA	ANS
4	ANNA SOUSA	ANS
5	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
6	ANTONIO PAZIN FILHO	NATS - HCFMRP-USP
7	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
12	CAROLINA DE SOUZA LEAL	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME.
13	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
14	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
15	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
16	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS
17	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
18	CRISTINA NOBUKO ONO	ANS - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
19	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
20	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
21	EDGARD TORRES DOS REIS NETO	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO / ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
22	EMILIA INOUE SATO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
23	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS

24	FERNANDA VAISMAN BALIEIRO	INCA
25	FLAVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
26	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
27	HENRIQUE HELSON HERTER DALMOLIN	ABRASTA
28	ISABELA PASA	SBGM / HUSM-UFSM
29	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
30	JOAO HENRIQUE VOGADO ABRAHAO	CONASS
31	JULIA SIMÕES CORREA GALENDI	NATS UB
32	LELIA MARIA DE ALMEIDA CARVALHO	LELIA MARIA DE ALMEIDA CARVALHO
33	LEONARDO MOTTA SOARES	LEONARDO MOTTA SOARES
34	LUCIANA PARENTE COSTA SEGURO	HCFMUSP
35	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE
36	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
37	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
38	MARIA CECÍLIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA	AFAG - ASSOC DOS FAM AMIG E P DOENÇAS GRAVES
39	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH
40	MARIO HENRIQUE BURLACCHINI DE CARVLAHO	FEBRASGO/AMB E ILUMINA
41	MARTA SUNDFELD	ANS
42	MÍRIAN CARVALHO LOPES	ANS
43	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
44	RAFAEL SELBACH SCHEFFEL	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA
45	RENATA DE CAMPOS LOPES SILVA	GGRAS/DIPRO/ANS
46	RICARDO DOS SANTOS SIMÕES	NATS UB
47	RODRIGO AMBROSIO FOCK	SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA MÉDICA E GENÔMICA
48	ROGÉRIO HOEFER	CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
49	RÔMULO BEZERRA MARQUES	FEBRARARAS- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS RARAS
50	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/UNIMED BH
51	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
52	TALITA GARRIDO DE ARAUJO	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA

53	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
54	THIAGO BUENO DE OLIVEIRA	SBOC - SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA
55	VANIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS