Relatório Preliminar da COSAÚDE – Levomalato de cabozantinibe para Carcinoma diferenciado de tireoide localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao iodo radioativo que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia (segunda linha) (UAT 92)

No dia 19 de abril de 2023, na 15ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a proposta de atualização do Rol para *o Levomalato de cabozantinibe para Carcinoma diferenciado de tireoide localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao iodo radioativo que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia (segunda linha).*

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da 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 BEAUFOUR IPSEN FARMACEUTICA LTDA. seguida da apresentação do Relatório de Análise Crítica pela ANS e de contrapontos por representantes da Unimed do Brasil.

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:

- AMB, CFO, Federação Brasileira de Hospitais, NUDECON, PROCON SP, COFEN, Federação Brasileira de Hemofilia, Conselho Nacional de Saúde manifestaram posicionamento favorável à incorporação;

- Unimed do Brasil, ABRAMGE, FenaSaúde, CMB, CNI se posicionaram desfavoravelmente à incorporação do medicamento em tela em vista do conjunto de incertezas existentes sobre o benefício, segurança e custos elevados.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

Cabozantinibe para tratamento do câncer de tireoide localmente avançado/metastático, refratários ou não elegíveis ao iodo radioativo e que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia

IPSEN
Innovation for patient care

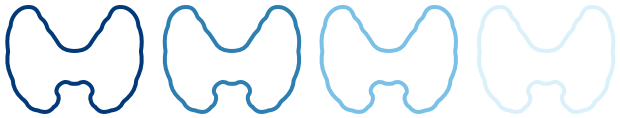
CMX-BR-000243

Visão geral sobre o impacto do câncer de tireoide

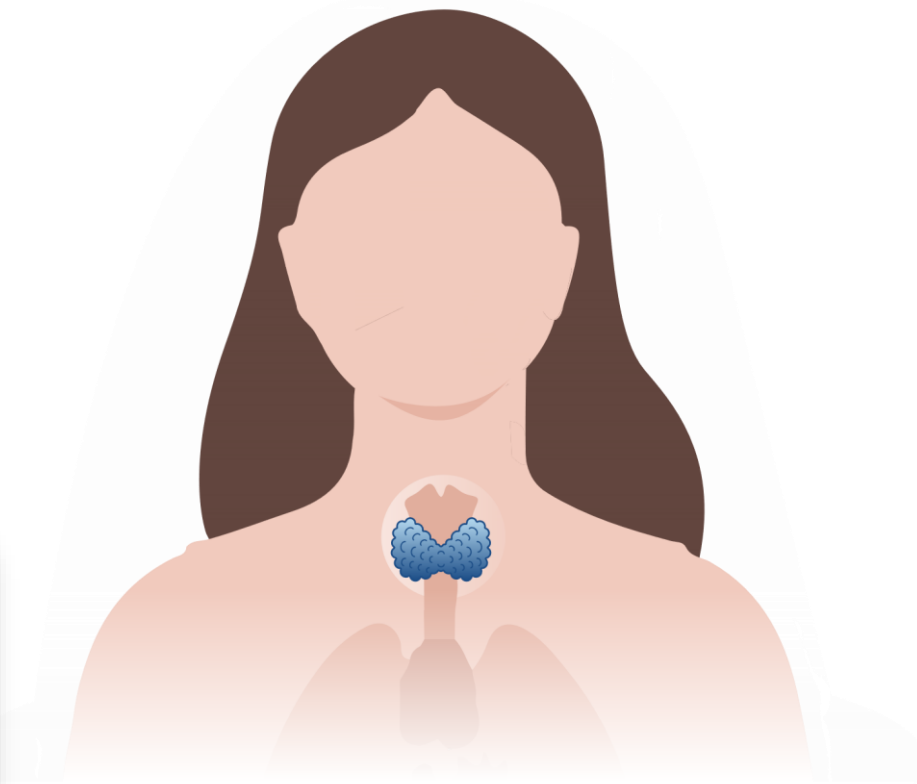
CMX-BR-000243

Em 2020, o câncer de tireoide foi o mais comum da região da cabeça e pescoço[1]

Baixa sobrevida nas suas formas avançadas/metastáticas[2]



As taxas de sobrevida específicas da doença diminuem com o avanço da idade no momento do diagnóstico[4]



Idade mediana do diagnóstico[3]

46 anos

Idade mediana no estudo COSMIC-311[5,6]

65 anos

CMX-BR-000243

1. GLOBOCAN. Cancer today. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/home. Acesso em 03/03/2023; 2. Houten PV, Netea-Maier RT, Smit JW. Differentiated thyroid carcinoma: An update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2023;37(1):101687; 3. Links TP, van Tol KM, Jager PL, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. Endocr Relat Cancer. 2005;12(2):273-80; 4. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, et al. Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do with It? Thyroid. 2015;25(10):1106-14; 5. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(8):1126-1138; 6. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. Cancer. 2022;128(24):4203-4212.

A prevalência em 5 anos de câncer de tireoide é de quase 2 milhões de casos no mundo[1]

	Mundo	Brasil
Incidência* por 100.000 habitantes em 2020	6,6 casos	11,9 casos
Prevalência em 5 anos	1.984.927 casos	100.883 casos
Mortalidade em 2020	43.646 mortes	1.081 mortes

CMX-BR-000243

*Taxas ajustadas por idade. 1. GLOBOCAN. Cancer today. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/home. Acesso em 03/03/2023.

De acordo com as estimativas do INCA, para o triênio de 2023-2025 espera-se um aumento de cerca de 18% no número de novos casos de câncer de tireoide, quando comparado ao triênio 2020-2022[1,2]

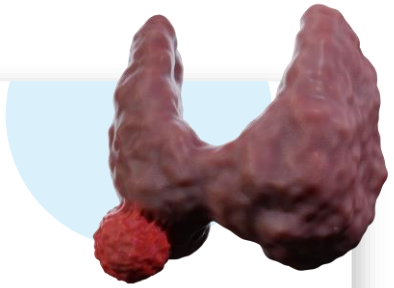
2023-2025[2]

Incidência
Estimada para cada ano do triênio

16.660
novos casos

Risco estimado
por 100.000 habitantes para cada ano do triênio

7,68
casos

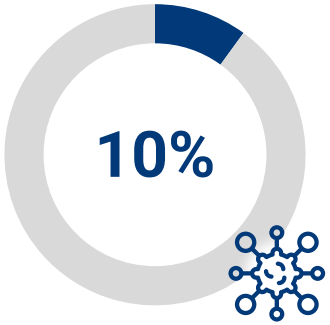


Esta é a prevalência de novos diagnósticos de câncer de tireoide. Contudo, a população elegível ao uso de cabozantinibe é substancialmente menor[3-11]

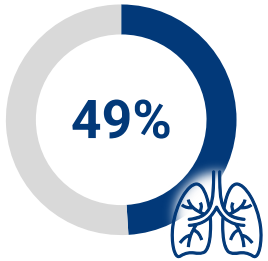
CMX-BR-000243

INCA: Instituto Nacional de Câncer; 1. INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf. Acesso em 03/03/2023; 2. INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil. Acesso em 03/03/2023; 3. INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf. Acesso em 13/03/2023; 4. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Dados Gerais - Tabelas de beneficiários de planos de saúde, taxas de crescimento e cobertura. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-gerais. Acesso em 27/03/2023; 5. Tumino D, Frasca F, Newbold K. Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:312; 6. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. Eur Thyroid J. 2019;8(5):227-245; 7. Viana CC, Dos Santos MV, De Oliveira PAR. Análise do perfil socioepidemiológico de pacientes com câncer de tireoide atendidos a nível ambulatorial/Analysis of the socio-epidemiological profile of outpatients with thyroid cancer. Brazilian J Heal Rev. 2021;4(5):19048-58; 8. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(5):356-8; 9. Babu G, Kainickal CT. Update on the systemic management of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer (Review). Mol Clin Oncol. 2021;14(2):35; 10. CancerMpact Treatment Architecture. Thyroid Cancer EU 5. 2021; 11. Dacosta Byfield SA, Adejoro O, Copher R, et al. Real-World Treatment Patterns Among Patients Initiating Small Molecule Kinase Inhibitor Therapies for Thyroid Cancer in the United States. Adv Ther. 2019;36(4):896-915.

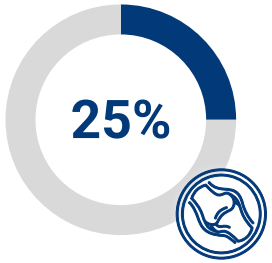
Cerca de 10% do total de pacientes com câncer de tireoide apresentam metástases à distância[1]



dos pacientes apresentam metástases à distância



nos pulmões



nos ossos

2 a cada 3 pacientes com metástases à distância não serão curados com RAI

CMX-BR-000243

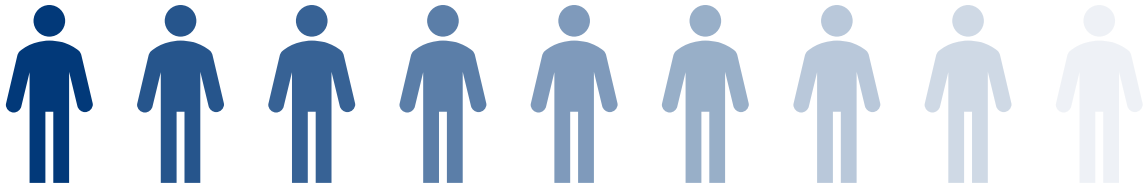
RAI: iodo radioativo. 1. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019;30(12):1856-1883.

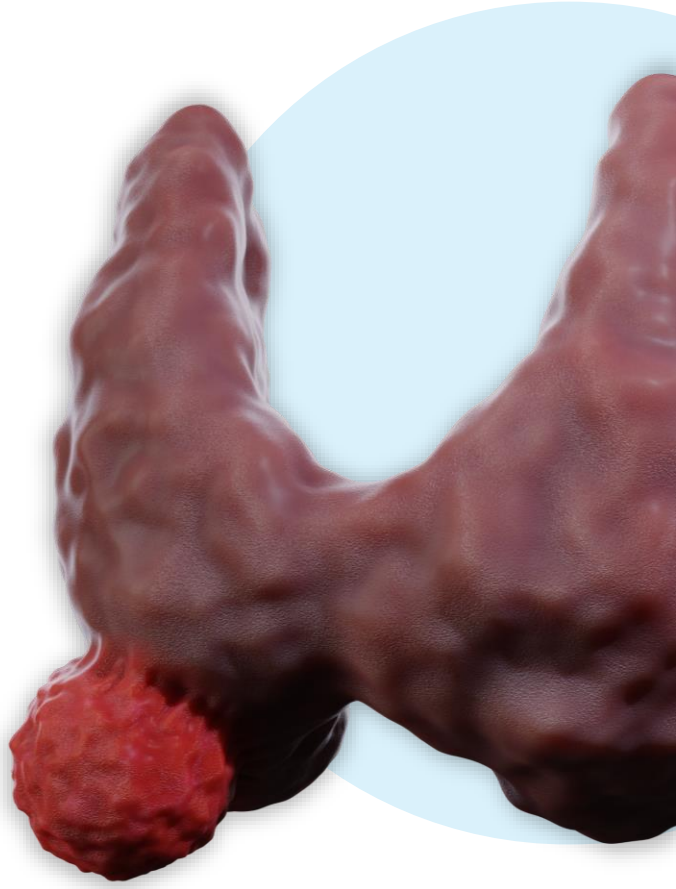
O desenvolvimento de carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) refratário a RAI impacta substancialmente o prognóstico de pacientes, com uma taxa de sobrevida em 10 anos de 10%[1-6]

Taxa de sobrevida em 10 anos

CDT[1,2]	83-96%
CDT refratário a RAI[3-5]	10%

Cerca de **8 a 9 vezes** menos chances de sobreviver por 10 anos do que pacientes que não são refratários[3-6]





CMX-BR-000243

CDT: cancer diferenciado da tireoide; RAI: iodo radioativo. 1. Links TP, van Tol KM, Jager PL, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. Endocr Relat Cancer. 2005;12(2):273-80; 2. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, et al. Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do with It? Thyroid. 2015;25(10):1106-14; 3. Lirov R, Worden FP, Cohen MS. The Treatment of Advanced Thyroid Cancer in the Age of Novel Targeted Therapies. Drugs. 2017;77(7):733-745; 4. Gild ML, Topliss DJ, Learoyd D, et al. Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(4):529-537; 5. Babu G, Kainickal CT. Update on the systemic management of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer (Review). Mol Clin Oncol. 2021;14(2):35; 6. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):2892-9.

A Associação Europeia de Tireoide (ETA) recomenda o tratamento sistêmico para alta carga tumoral/crescimento rápido de CDT refratário ao RAI1

CT refratário ao RAI progressivo

Progressão de:
uma única lesão, *ou*
múltiplas lesões em um único órgão

Tratamento(s) local(is) se possível

Progressão de:
múltiplas lesões, *ou*
lesões únicas em múltiplos órgãos

Crescimento lento
(<20% em 12–14 meses)

Espere e veja (controles de 4 a 6 meses)

Crescimento rápido
(de acordo com RECIST)

Terapia sistêmica (IMK)

"...Os IMKs só devem ser considerados em pacientes com doença **progressiva refratária a RAI**, com **carga tumoral considerável** e quando, de acordo com um grupo multidisciplinar de especialistas, abster-se do tratamento com IMKs levaria a **danos/complicações clínicas consideráveis** em um futuro próximo."

CMX-BR-000243

CDT: cancer diferenciado da tireoide; CT: cancer de tireoide; ETA: European Thyroid Association; IMK: inibidor de multiquinase; RAI: iodo radioativo; RECIST: critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos. 1. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. Eur Thyroid J. 2019;8(5):227-245.

Cabozantinibe para tratamento de 2L do CDT localmente avançado ou metastático

CDT: câncer diferenciado da tireoide; L: linha.

CMX-BR-000243

Cerca de 35% dos pacientes serão refratários a terapia sistêmica e precisam de uma 2L de tratamento[1]

Recorrência após ressecção parcial ou completa → Terapia com iodo radioativo (RAI) iniciado → Refratário ao iodo radioativo*

35%
são refratários a terapia sistêmica[1]

Tratamento com lenvatinibe ou sorafenibe → **Cabozantinibe**

A doença avançada/metastática e refratário ao RAI significa uma fase agressiva da doença, não indolente e com prognóstico desfavorável[2]

*64,5% dos pacientes em progressão evoluíram para progressão sintomática[3]

CMX-BR-000243

L: linha; RAI: iodo radioativo. 1. Dacosta Byfield SA, Adejoro O, Copher R, et al. Real-World Treatment Patterns Among Patients Initiating Small Molecule Kinase Inhibitor Therapies for Thyroid Cancer in the United States. Adv Ther. 2019;36(4):896–915; 2. Herranz UA. Use of multikinase inhibitors/lenvatinib concomitant with radioiodine for the treatment of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. Cancer Med. 2022;11 Suppl 1(Suppl 1):47–53; 3. Brose MS, Smit JWA, Lin CC, et al. Multikinase Inhibitors for the Treatment of Asymptomatic Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Global Noninterventional Study (RIFTOS MKI). Thyroid. 2022;32(9):1059-1068.

Atualmente, na saúde suplementar brasileira, o paciente com CDT localmente avançado/ metastático, refratário ou não elegíveis ao RAI não possui uma linha de cuidado definida e encontra-se completamente descoberto em relação a tratamentos[1-2]

Pacientes com câncer diferenciado de tireoide

Tratamento inicial[3]

Cirurgia

Iodo radioativo

Cenário atual

1L DE TRATAMENTO

Sorafenibe** ou Lenvatinibe*
(sem cobertura obrigatória)

2L DE TRATAMENTO

Sem opções de tratamento disponíveis no rol

Cenário proposto

1L DE TRATAMENTO

Sorafenibe** ou Lenvatinibe*
(sem cobertura obrigatória)

2L DE TRATAMENTO

Cabozantinibe

*Lenvatinibe possui aprovação regulatória para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado ou metastático, progressivo, refratário a radioiodoterapia. No momento, está em processo de análise técnica pela ANS na indicação de tireoide para incorporação no rol de cobertura mínima obrigatória; **Sorafenibe possui aprovação regulatória para o tratamento de pacientes com câncer de tireoide diferenciado localmente avançado ou metastático, progressivo, que não respondem à terapia com iodo radioativo; está incluso no rol de cobertura mínima obrigatória da ANS

CMX-BR-000243

CDT: câncer diferenciado da tireoide; L: linha; RAI: iodo radioativo. 1. ANS. Verificar cobertura de plano. Disponível em: https://www.ans.gov.br/ROL-web/. Acesso em 03/03/2023; 2. ANS. Atualização do rol de procedimentos e eventos em saúde: ciclo 2019/2020. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/medicamentos/re_239_lenvatinibe_ca_tireoide.pdf. Acesso em 03/03/2023; 3. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA No 7 DE 03 DE JANEIRO DE 2014 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma Diferenciado da Tireoide. 2014. p. 35.

Considerando as necessidades não atendidas e o impacto do CDT na vida dos pacientes, é fundamental a criação de uma linha de cuidado com a incorporação de medicamentos eficazes

Necessidades médicas não atendidas

O CDT avançado/metastático é um tumor raro, porém **com baixa sobrevida global[1-3]**

Hoje em dia não existem tratamentos disponíveis para os pacientes com CDT refratário ao iodo.
A criação de uma linha de cuidado é essencial em um cenário sem padrão de tratamento[4,5]

Criação da Linha de Cuidado para CDT avançado/metastático

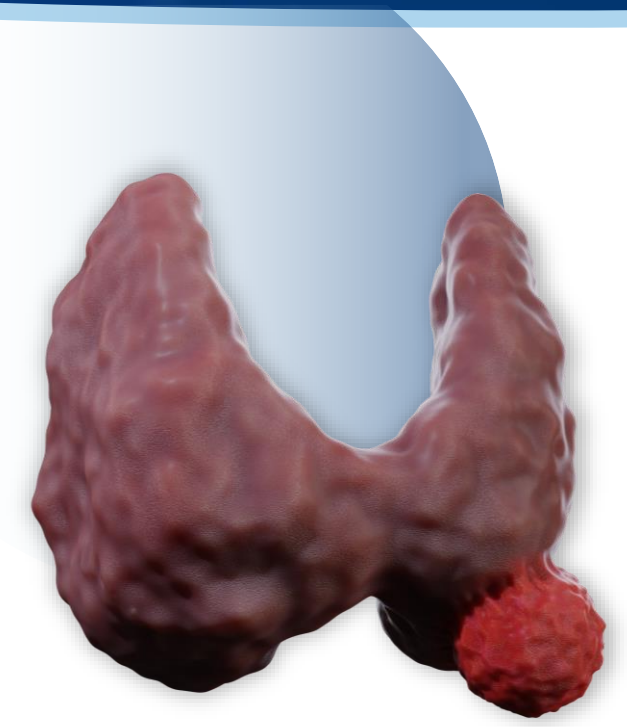
Benefícios claros aos pacientes, mostrando aumento da sobrevida[6]

Criação da linha de cuidado para CDT considerando medicamentos recomendados pelas diretrizes[7,8]

População específica, com relativamente baixo número de pacientes e impacto orçamentário compatível com outras tecnologias já incorporadas em indicações oncológicas semelhantes[9,10]

CMX-BR-000243

CDT: cancer diferenciado da tireoide. 1. Lirov R, Worden FP, Cohen MS. The Treatment of Advanced Thyroid Cancer in the Age of Novel Targeted Therapies. Drugs. 2017;77(7):733-745; 2. Gild ML, Topliss DJ, Learoyd D, et al. Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(4):529-537; 3. Babu G, Kainickal CT. Update on the systemic management of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer (Review). Mol Clin Oncol. 2021;14(2):35; 4. ANS. Verificar cobertura de plano. Disponível em: https://www.ans.gov.br/ROL-web/. Acesso em 03/03/2023; 5. ANS. Atualização do rol de procedimentos e eventos em saúde: ciclo 2019/2020. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/medicamentos/re_239_lenvatinibe_ca_tireoide.pdf . Acesso em 03/03/2023; 6. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. Cancer. 2022;128(24):4203-4212; 7. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(8):925-951; 8. Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. Ann Oncol. 2022;33(7):674-684. 9. Ministério da saúde. Consulta Pública nº 81 – Contribuição para recomendações relacionadas às propostas de medicamentos. Gilteritinibe. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-no-81-atualizacao-do-rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2013-ciclo-2019-2020-1/consulta-publica-no-81-2013-contribuicao-para-recomendacoes-relacionadas-as-propostas-de-medicamentos. Acesso em 27/03/2023; 10. Ministério da saúde. Consulta Pública nº 81 – Contribuição para recomendações relacionadas às propostas de medicamentos. Ibrutinibe: Linfoma células do manto. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-no-81-atualizacao-do-rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2013-ciclo-2019-2020-1/consulta-publica-no-81-2013-contribuicao-para-recomendacoes-relacionadas-as-propostas-de-medicamentos. Acesso em 27/03/2023.



Nome da tecnologia

Cabozantinibe

Indicação e população alvo para a tecnologia em análise[1]:

Para o tratamento de pacientes com câncer diferenciado da tireoide em 2L

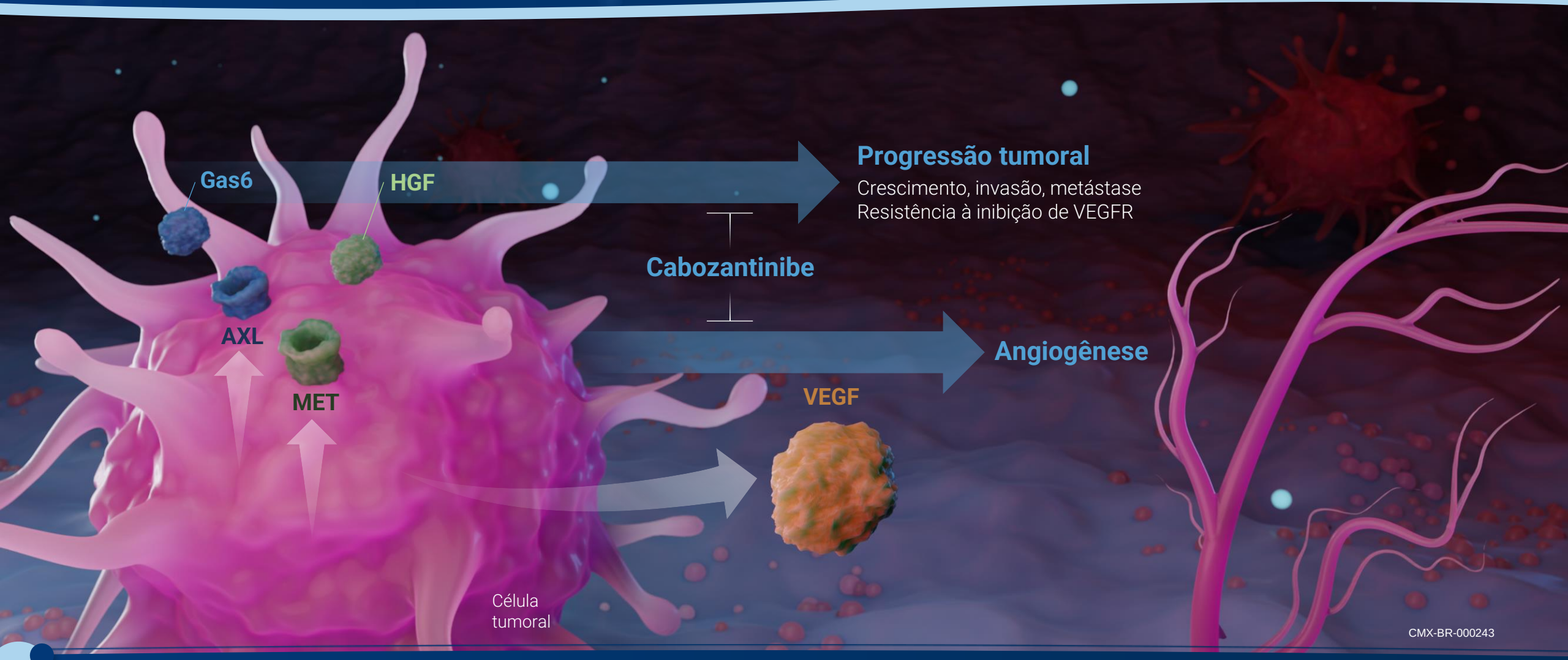
A proposta é da inclusão de cabozantinibe na DUT 64 (TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER)

Localização[1]
Tireoide

Indicação[1]
Localmente avançado ou metastático, refratário ou inelegível ao iodo radioativo e que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia

L: linha. 1. Bula do medicamento Cabometyx® (levomalato de cabozantinibe). Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CABOMETYX. Acesso em 07/03/2023.

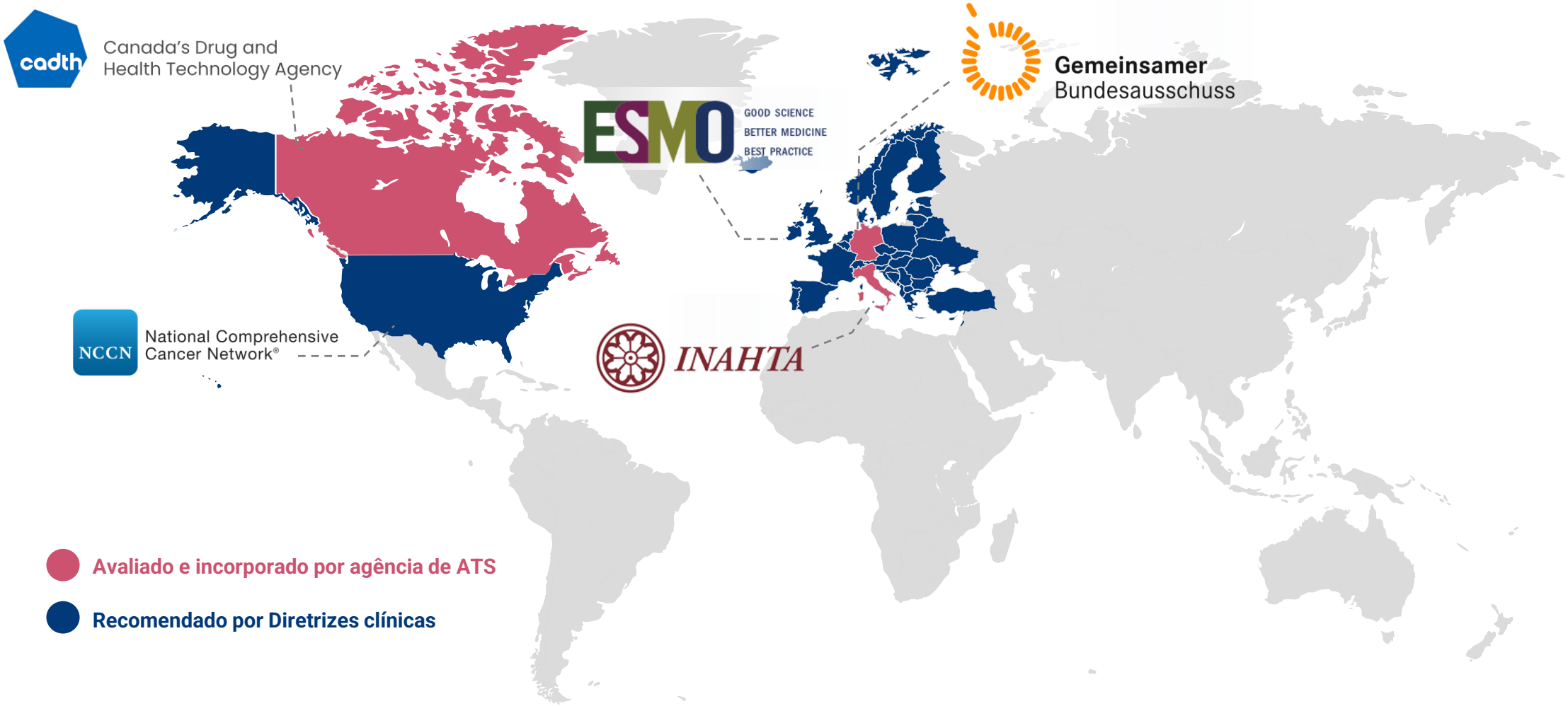
Cabozantinibe é um inibidor de múltiplos receptores de tirosina-quinase que atua simultaneamente em 3 vias celulares importantes, sobrepujando a resistência à inibição do VEGFR com benefício clínico observado mesmo em pacientes com doença avançada e pior prognóstico[1,2]



CMX-BR-000243

VEGFR: receptor do fator de crescimento endotelial vascular; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; MET: receptor do fator de crescimento do hepatócito; AXL receptor de proteína 6 específico para retardo do crescimento; VHL: Von Hipel Lindau; mTOR: alvo da rapamicina em mamíferos; Gas6: gene interrupção do crescimento - específico 6; HGF: fator de crescimento de hepatócitos; 1. Cochin V, Gross-Goupil M, Ravaud A, et al. Cabozantinib : modalités d'action, efficacité et indications [Cabozantinib: Mechanism of action, efficacy and indications]. Bull Cancer. 2017;104(5):393-401. 2. Weitzman SP, Cabanillas ME. The treatment landscape in thyroid cancer: a focus on cabozantinib. Cancer Manag Res. 2015;7:265-78.

Cabozantinibe é recomendado por diretrizes internacionais e reembolsado por diversas agências de ATS para a população com CDT avançado/metastático refratário/inelegível a RAI em 2L [1,2]



CDT: câncer diferenciado da tireoide; RAI: iodo radioativo. 1. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(8):925-51; 2. Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. Ann Oncol. 2022;33(7):674-84.

O cabozantinibe é a única terapia com aprovação regulatória e em diretrizes de tratamento para o CDT avançado/metastático em 2L, independente do status mutacional, sendo recomendado como categoria 1 pelo NCCN[1]

Doença locorregional ou metastática persistente ou recorrente no qual a RAI não é opção

Continuar a suprimir o TSH com levotiroxina

Para doença avançada, progressiva ou ameaçadora,testes genômicos para identificar mutações (incluindo fusões de genes ALK, NTRK e RET), reparo de incompatibilidade de DNA, instabilidade de microssatélites e carga mutacional tumoral

Considerar ensaio clínico

Doença locorregional recorrente/persistente irressecável

Metástases de tecidos moles (por exemplo, pulmão, fígado, músculo) excluindo metástases do SNC

Metástases ósseas (PAP-10)

Metástases no SNC (PAP-11)

Considerar terapia sistêmica para doença progressiva e/ou doença sintomática

Preferencial

Lenvatinibe (categoria 1)[dd]

Outros regimes recomendados
Sorafenibe (categoria 1) [dd]

Úteis em certas circunstâncias

Cabozantinibe (categoria 1) se progressão após lenvatinibe e/ou sorafenibe

Larotrectinibe ou entrectinibe para pacientes com tumor avançado sólido e com fusão do gene NTRK

Selpercatinibe ou pralsetinibe para pacientes com tumor positivo para a fusão do gene RET

Pembrolizumabe para pacientes com tumores de alta carga mutacional tumoral (>10 mutações/megabase)

Considerar ressecção de metástases distantes e/ou EBRT (SBRT/IMRT/outras terapias locais quando disponíveis para lesões metastáticas se progressivas e/ou sintomáticas (doença locorregional PAP-8)

CMX-BR-000243

* O cabozantinibe é o único tratamento com aprovação regulatória e aprovado pelas diretrizes de tratamento, independente de status mutacional. [dd] O tratamento com inibidores de tirosina quinase pode não ser apropriado para pacientes com doença estável ou com doença indolente de progressão lenta. CDT: câncer diferenfciado da tireoide; EBRT: radioterapia de feixe externo; IMRT: radioterapia com intensidade modulada; L: linha; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; RAI: iodo radioativo; SBRT: radioterapia estereotática fracionada corpórea ou extracraniana; SNC: sistema nervoso central; TSH: hormônio tireoestimulante. 1. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(8):925-51.

O cabozantinibe também é a única terapia recomendada para o tratamento do CDT avançado/metastático em 2L pela ESMO, independente do status mutacional[1]

Câncer diferenciado da tireoide avançado/metastático refratário a RAI

Sintomático

- Vigilância ativa com exame de imagem transversal em 3 meses; se a doença estiver estável, repita a imagem com níveis periódicos de Tg e TgAb séricos em 6 meses[c]; Opcional: FDG-PET-CT[c]
- **Doença progressiva**
  - **Única lesão** → Terapia locorregional
  - **Múltiplas lesões** → **Terapia sistêmica:** Lenvatinibe, Sorafenibe; **Outras opções** Pralsetinibe, Selpercatinibe, Entrectinibe, Larotrectinibe → **Opção após lenvatinibe ou sorafenibe: Cabozantinibe**

Assintomático

- **Única lesão** → Terapia locorregional
- **Múltiplas lesões** → **Terapia locorregional para sintomas paliativo**; **Terapia sistêmica para controle da doença:** Lenvatinibe, Sorafenibe; **Outras opções** Pralsetinibe, Selpercatinibe, Entrectinibe, Larotrectinibe → **Opção após lenvatinibe ou sorafenibe: Cabozantinibe**

CDT: câncer diferenciado da tireoide; L: linha. 1. Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. Ann Oncol. 2022;33(7):674-84.

CMX-BR-000243

Pergunta de pesquisa: o cabozantinibe é eficaz e seguro no tratamento do CDT avançado/metastático?

Pergunta de pesquisa – PICOT

P	**Pacientes adultos com CDT localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao RAI, que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia**
I	Cabozantinibe
C	Placebo
O	**Desfechos primários** Taxa de resposta objetiva (TRO) Sobrevida livre de progressão (SLP) **Desfechos secundários** Sobrevida global (SG) Duração da resposta (DOR) Variação na concentração de tireoglobulina sérica
T	Revisões sistemática com meta-análise e/ou ensaios clínicos de comparação direta de fase III

Artigos encontrados nas bases de dados (n=126) — Publicações adicionais identificadas por meio de outras fontes (n=3)

↓

Artigos rastreados após remoção de duplicatas (n=128) → Duplicatas excluídas (n=1)

↓

Publicações selecionadas para leitura de títulos e resumos (n=128) → Publicações excluída (n=124)

↓

Artigos elegíveis para leitura de textos completos (n=4) → Artigos completos excluídos (n=2)

População fora da PICOT: 1L e 2L de terapia sistêmica com resultados agrupados, sem resultado de 2L apenas

↓

Publicações incluídas na análise qualitativa* (n=2)

*Duas publicações referente ao estudo COSMIC -311

CMX-BR-000243

CDT: carcinoma diferenciado da tireoide; L: linha; RAI: iodo radioativo. 1. Braga ML, Yoshida LF. Parecer Técnico-Científico: Cabozantinibe para o tratamento de segunda linha do carcinoma diferenciado de tireoide localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao iodo radioativo. São Paulo, Brasil, 2023.

THE LANCET Oncology

Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Marcia S Brose, Bruce Robinson, Steven I Sherman, Jolanta Krajewska, Chia-Chi Lin, Fernanda Vaisman, Ana O Hoff, Erika Hitre, Daniel W Bowles, Jorge Hernando, Leonardo Faoro, Kamalika Banerjee, Jennifer W Oliver, Bhumsuk Keam, Jaume Capdevila

Cancer

Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial

Marcia S Brose, Bruce G Robinson 3, Steven I Sherman 4, Barbara Jarzab 5, Chia-Chi Lin 6, Fernanda Vaisman 7, Ana O Hoff 8, Erika Hitre 9, Daniel W Bowles 10, Suvajit Sen 11, Jennifer W Oliver 11, Kamalika Banerjee 11, Bhumsuk Keam 12, Jaume Capdevila 13

COSMIC-311 é o primeiro estudo de fase III projetado especificamente para pacientes de 2L com CDT refratário a RAI[1,2]

Estudo de fase III global, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo[1,2]

COSMIC-311 incluiu centros do Brasil

(19/08/2020) OITT | ITT

(08/02/2021) ITT completa//segurança

Critérios de elegibilidade

Pacientes com CDT refratários/inelegíveis a RAI que progrediram após o tratamento com sorafenibe ou lenvatinibe (n=258)

2:1

Cabozantinibe 60 mg 1x ao dia

Cabozantinibe (n=67) → **Cabozantinibe (n=125)** → **Cabozantinibe (n=170)**

Troca de placebo para cabozantinibe após progressão da doença (n=40)

Placebo 1x ao dia

Placebo (n=33) → Placebo (n=62) → Placebo (n=88)

Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável

Desfechos primários (BIRC)

TRO nos primeiros 100 pacientes designados aleatoriamente

SLP em todos os pacientes

Desfechos secundários

SG

Segurança e tolerabilidade

QoL* e HCRU*

Fatores de estratificação

Tratamento anterior com lenvatinibe (sim ou não)

Idade (≤ 65 anos ou > 65 anos)

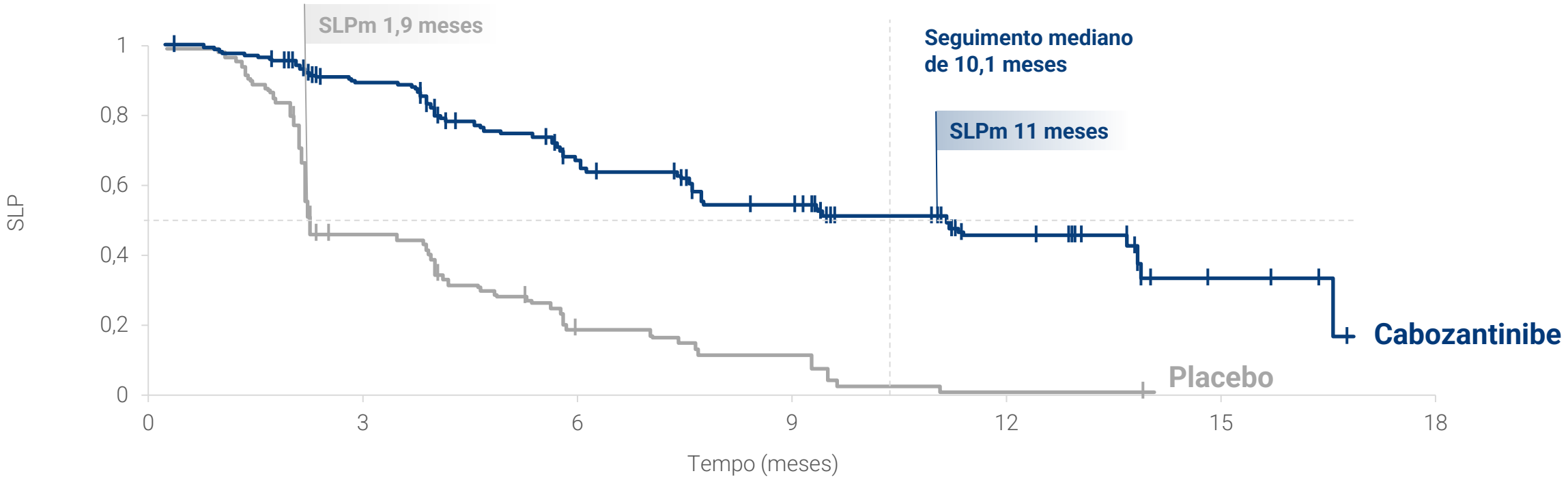
CMX-BR-000243

*dados não coletados pós-progressão da doença. BIRC: comitê de revisão independente cego; CDT: carcinoma diferenciado de tireoide; HRCU: utilização de recursos de saúde; ITT: população com intenção de tratar; L: linha; OITT: população da análise de intenção de tratar para o desfecho de taxa de resposta objetiva; RAI: iodo radioativo; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva.

1. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(8):1126-1138; 2. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. Cancer. 2022;128(24):4203-4212.

Cabozantinibe promove redução de 78% no risco de progressão do CDT em comparação ao placebo[1,2]

SLP da população ITT[2]



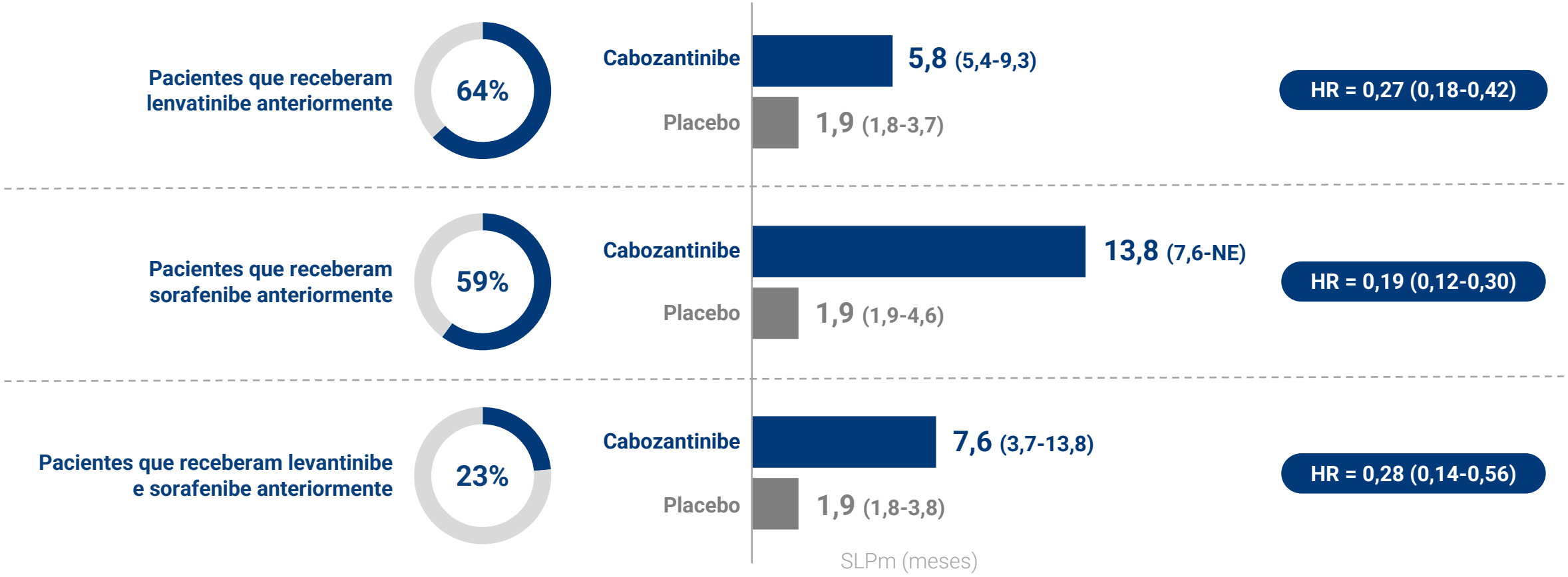
HR 0,22 (IC 96%: 0,15-0,32; *p*<0,0001)

CMX-BR-000243

CDT: carcinoma diferenciado da tireoide; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; ITT: intenção de tratar; NA: não alcaçada; SLP: sobrevida livre de progressão; SLPm: sobrevida livre de progressão mediana. 1. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(8):1126-1138; 2. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. Cancer. 2022;128(24):4203-4212.

Cabozantinibe demonstrou uma melhora na SLP independentemente dos pacientes terem recebido lenvatinibe e/ou sorafenibe como terapia de 1L[1]

SLP mediana na população ITT completa (IC 95%)

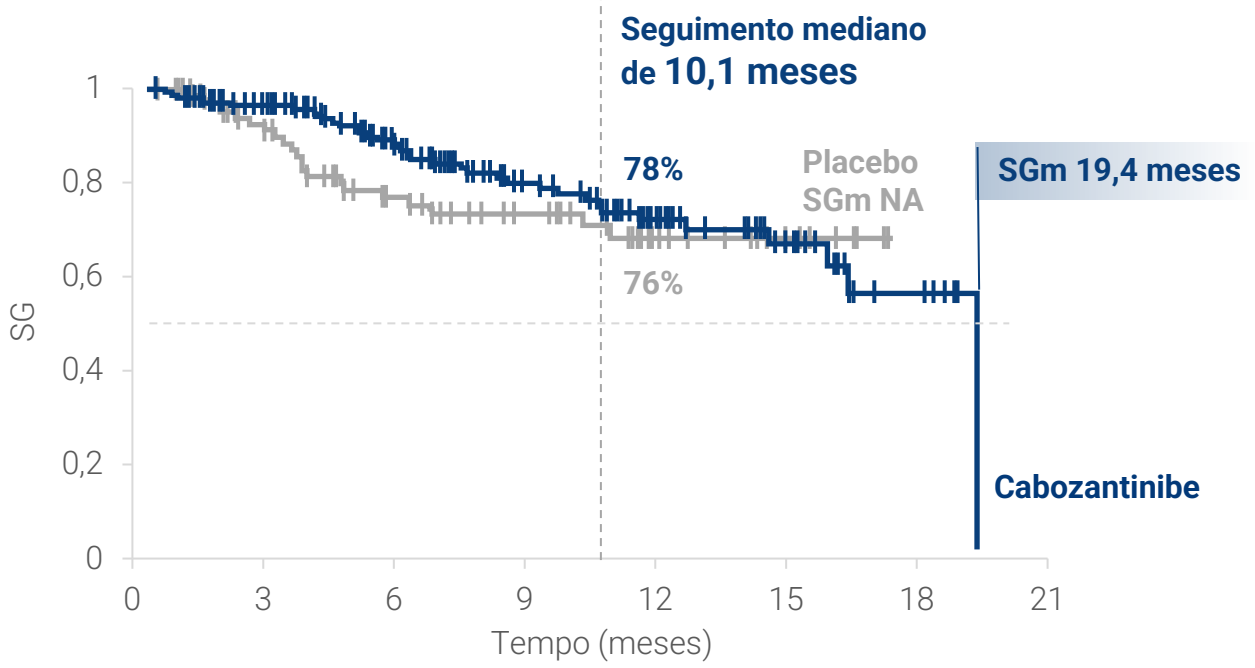


CMX-BR-000243

IC: intervalo de confiança; L: linha; SLP: sobrevida livre de progressão; SLPm: sobrevida livre de progressão mediana. 1. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. Cancer. 2022;128(24):4203-4212.

Resultados da sobrevida global*[1,2]

SG da população ITT (data de corte em 19/08/2022)[1]



HR 0,76 (IC 95%: 0,45-1,31)

*Diante da ausência de **terapias aprovadas atualmente** para o tratamento de CDT refratário ao RAI após terapia sistêmica prévia, o estudo permitiu o *crossover* do placebo para cabozantinibe após a progressão.

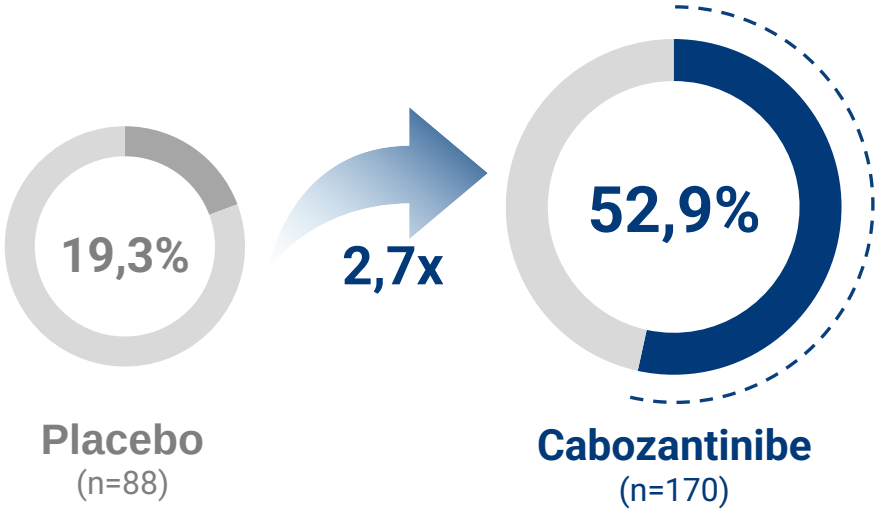
Cerca de 45% (N=40) dos pacientes realizaram o crossover para o braço cabozantinibe.

CMX-BR-000243

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; ITT: intenção de tratar; NA: não alcançada; SG: sobrevida global; SGm: sobrevida global mediana. 1. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(8):1126-1138; 2. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. Cancer. 2022;128(24):4203-4212.

As taxas de estabilização da doença para pacientes com CDT refratário a RAI que receberam cabozantinibe foram 2,7 vezes maiores do que as de pacientes que receberam placebo[1]

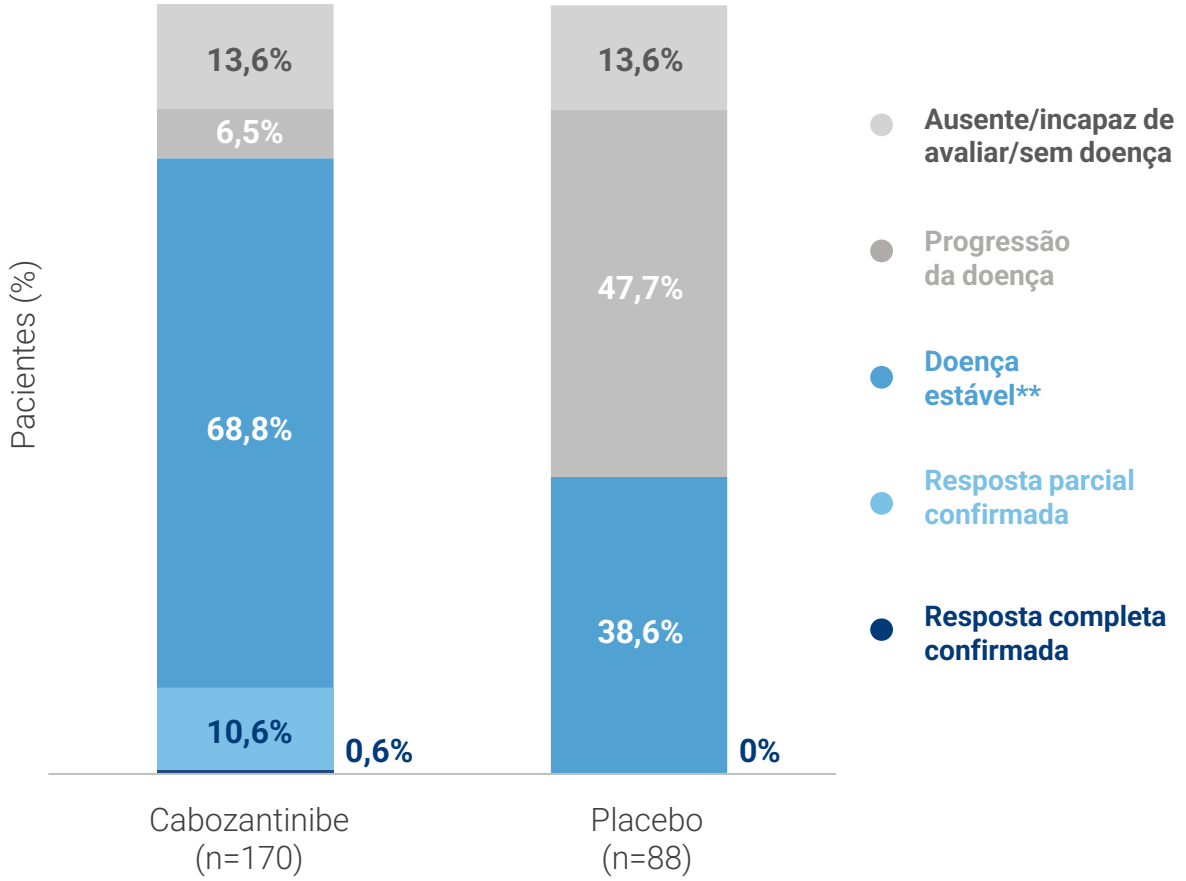
Taxas de estabilização da doença* na população ITT



Porcentagem de pacientes que tiveram redução da lesão-alvo

80% com cabozantinibe *vs* **24%** com placebo

Melhor resposta geral na população ITT completa



CMX-BR-000243

*TRO + doença estável ≥16 semanas; **Não leva em consideração a duração da doença estável. CDT: carcinoma diferenciado da tireoide; ITT: intenção de tratar; RAI: iodo radioativo; TRO: taxa de resposta objetiva. 1. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. Cancer. 2022;128(24):4203-4212.

Cabozantinibe tem um perfil de segurança gerenciável e bem compreendido com uma baixa taxa de descontinuação do tratamento[1,2]

Visão geral de eventos adversos na população de segurança (%)

	Cabozantinibe (n=170)	Placebo (n=88)
Qualquer EA	98,0	85,0
EA grau 3 ou 4	62,0	28,0
Grau 5 AE ≤ 30 dias após a última dose	8,2	8,0
EA relacionado ao tratamento	94,0	47,0
EA de grau 3 ou 4 relacionado ao tratamento	52,0	8,0
EA de grau 5 relacionado ao tratamento a qualquer momento	0	0
EA levando à descontinuação do tratamento (não relacionado à doença em estudo)	8,8	0
Relacionado ao tratamento do estudo	5,9	0

CMX-BR-000243

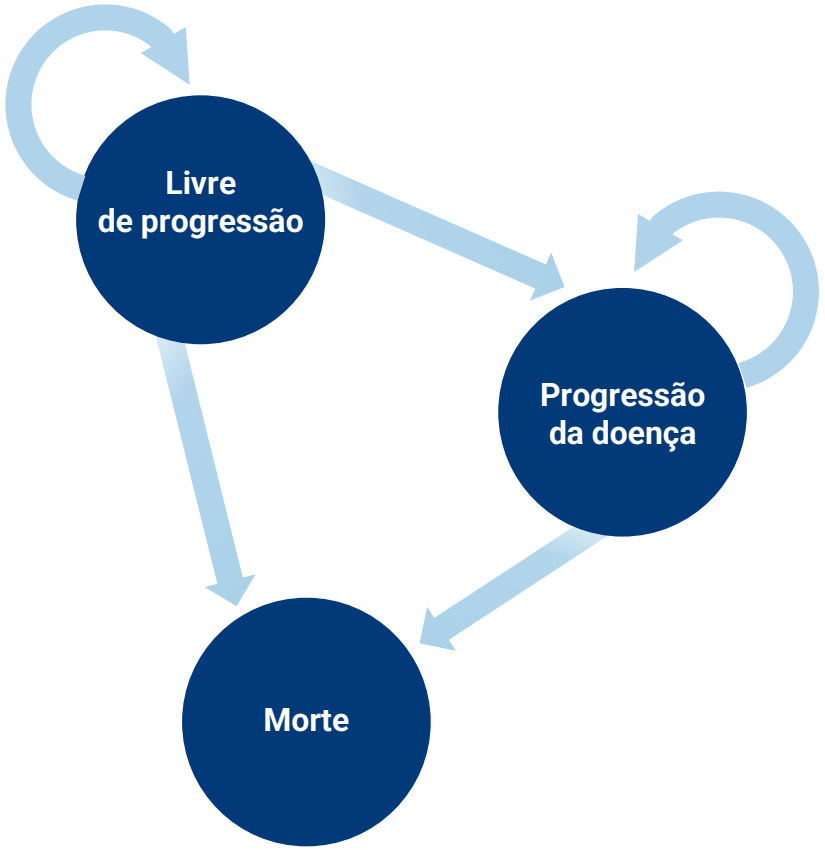
EA: evento adverso. 1. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(8):1126-1138; 2. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. Cancer. 2022;128(24):4203-4212.

Análise custo-utilidade

Análise de custo-utilidade de cabozantinibe no tratamento do CDT[1]

Questão Específica
Qual é o impacto orçamentário considerando o horizonte temporal de 5 anos e a perspectiva da Saúde Suplementar, da incorporação de cabozantinibe no tratamento de pacientes com câncer de tireoide localmente avançado ou metastático, refratários ou não elegiveis ao iodo radioativo e que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia?

Construção da Questão	
População em estudo	Pacientes adultos com CDT localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao RAI e que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia.
Intervenção	Cabozantinibe + melhores cuidados em saúde (manejo da dor e sessão de psicoterapia)
Comparação	Melhores cuidados em saúde (manejo da dor e sessão de psicoterapia)
Desfecho	QALY
Perspectiva	Sistema de Saúde suplementar
Horizonte temporal	Até o final de vida (30 anos)
Estrutura	Modelo de sobrevida particionada
Taxa de desconto	5% em custos e efeitos



CMX-BR-000243

CDT: câncer diferenciado da tireoide; RAI: iodo radioativo; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade. 1. Oliveira LA, Mota AG, Zanghelini F. Cabozantinibe para tratamento do câncer de tireoide localmente avançado ou metastático, refratários ou não elegiveis ao iodo radioativo e que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia: avaliação econômica de custo-utilidade. Beaufour Ipsen Farmaceutica Ltda. 2023.

A razão de custo-utilidade incremental de cabozantinibe *vs* melhores cuidados de suporte[1]

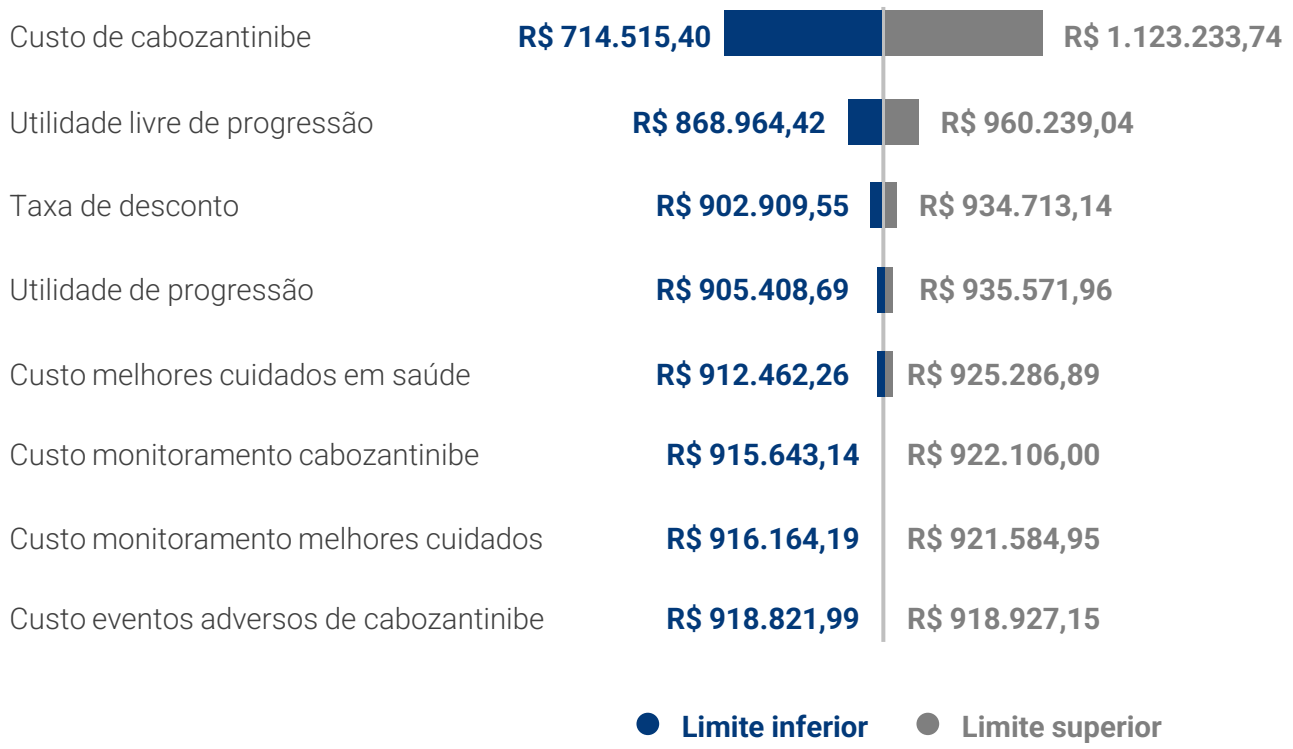
Resultados da análise de custo – utilidade incremental		
Parâmetro	**Cabozantinibe (+melhores cuidados)**	**Melhores cuidados de suporte**
Custo total	R$ 1.033.324,33	R$ 366.276,19
QALY total	1,92	1,19
Anos de vida	2,95	2,13
Custo incremental	R$ 667.048,14	
QALY incremental	0,73	
RCUI	**R$ 919.098/QALY**	
RCEI	**R$ 807.321/LY**	

CMX-BR-000243

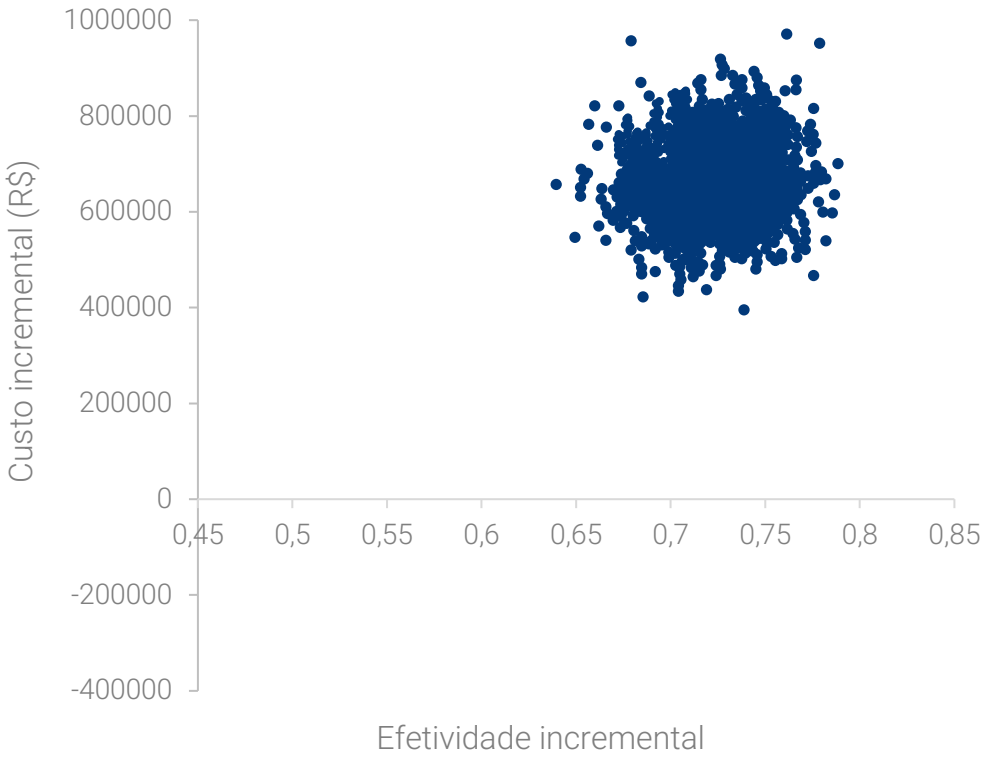
QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; LY: life years; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. 1. Oliveira LA, Mota AG, Zanghelini F. Cabozantinibe para tratamento do câncer de tireoide localmente avançado ou metastático, refratários ou não elegíveis ao iodo radioativo e que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia: avaliação econômica de custo-utilidade. Beaufour Ipsen Farmaceutica Ltda. 2023.

Resultados da análise de sensibilidade determinística e probabilística da avaliação custo-utilidade[1]

Análise de sensibilidade determinística de custo-utilidade evidencia que os parâmetros mais sensíveis são o custo de cabozantinibe, o valor de utilidade do estado de saúde livre de progressão e a taxa de desconto



Plano de custo-utilidade incremental demonstra maior custo e maior efetividade de cabozantinibe versus melhores cuidados de suporte.



CMX-BR-000243

1. Oliveira LA, Mota AG, Zanghelini F. Cabozantinibe para tratamento do câncer de tireoide localmente avançado ou metastático, refratários ou não elegiveis ao iodo radioativo e que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia: avaliação econômica de custo-utilidade. Beaufour Ipsen Farmaceutica Ltda. 2023.

Impacto orçamentário

Análise do impacto orçamentário de cabozantinibe no tratamento do CDT[1]

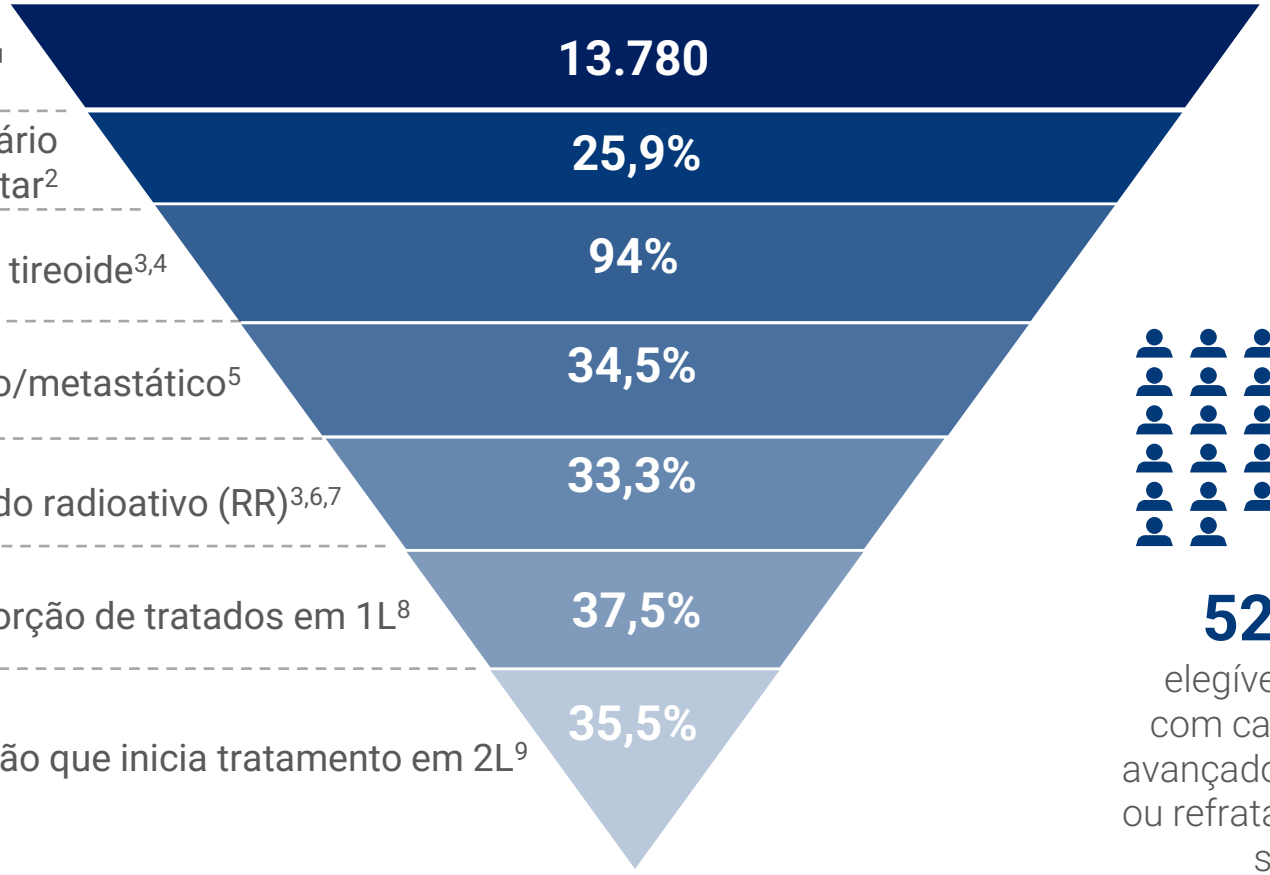
Questão Específica
Qual é o impacto orçamentário considerando o horizonte temporal de 5 anos e a perspectiva da Saúde Suplementar, da incorporação de cabozantinibe no tratamento de pacientes com câncer de tireoide localmente avançado ou metastático, refratários ou não elegiveis ao iodo radioativo e que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia?

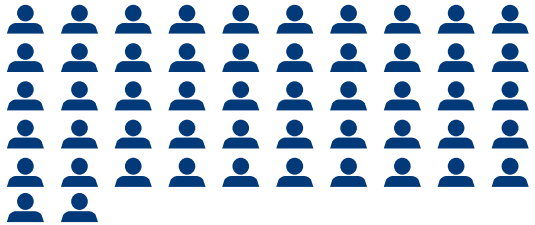
Construção da Questão	
População em estudo	Pacientes adultos com CDT localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao RAI e que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia.
Intervenção	Cabozantinibe + melhores cuidados em saúde (manejo da dor e sessão de psicoterapia)
Comparação	Melhores cuidados em saúde (manejo da dor e sessão de psicoterapia)
Desfecho	Difusão da tecnologia
Perspectiva	Sistema de Saúde suplementar
Horizonte temporal	5 anos sem aplicação da taxa de desconto

CMX-BR-000243

CDT: câncer diferenciado da tireoide; RAI: iodo radioativo. 1. Oliveira LA, Mota AG, Zanghelini F. Cabozantinibe para tratamento do câncer de tireoide localmente avançado ou metastático, refratários ou não elegiveis ao iodo radioativo e que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia: análise de impacto orçamentário. Beaufour Ipsen Farmaceutica Ltda. 2023.

A população elegível com CDT avançado/metastático refratário/inelegível ao RAI que progrediram durante ou após terapia sistêmica prévia na saúde suplementar é pequena[1]





52 pacientes

elegíveis para o tratamento com cabozantinibe com CDT avançado/metastático inelegível ou refratário ao RAI após terapia sistêmica prévia

CMX-BR-000243

CDT: câncer diferenciado da tireoide; L: linha; RAI: iodo radioativo; RR: recidivado refratário. 1. INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf. Acesso em 13/03/2023; 2. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Dados Gerais - Tabelas de beneficiários de planos de saúde, taxas de crescimento e cobertura. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-gerais. Acesso em 27/03/2023; 3. Tumino D, Frasca F, Newbold K. Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:312; 4. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. Eur Thyroid J. 2019;8(5):227-245; 5. Viana CC, Dos Santos MV, De Oliveira PAR. Análise do perfil socioepidemiológico de pacientes com câncer de tireoide atendidos a nível ambulatorial/Analysis of the socio-epidemiological profile of outpatients with thyroid cancer. Brazilian J Heal Rev. 2021;4(5):19048-58; 6. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(5):356-8; 7. Babu G, Kainickal CT. Update on the systemic management of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer (Review). Mol Clin Oncol. 2021;14(2):35; 8. CancerMpact Treatment Architecture. Thyroid Cancer EU 5. 2021; 9. Dacosta Byfield SA, Adejoro O, Copher R, et al. Real-World Treatment Patterns Among Patients Initiating Small Molecule Kinase Inhibitor Therapies for Thyroid Cancer in the United States. Adv Ther. 2019;36(4):896-915.

Considerando que atualmente não existem tratamentos disponíveis, estabeleceu-se no ano 1 do *market share* uma difusão com 40% dos pacientes elegíveis em tratamento com cabozantinibe[1]

Market share

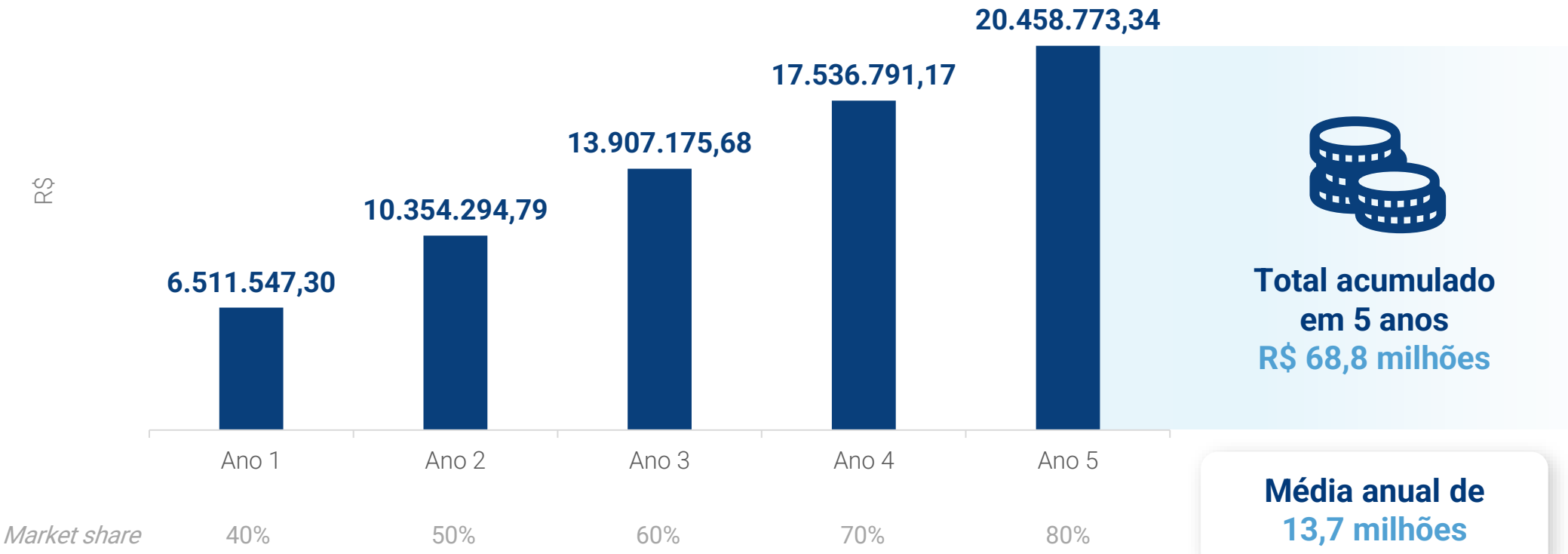
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual					
Cabozantinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Melhores cuidados em saúde	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário proposto					
Cabozantinibe	40%	50%	60%	70%	80%
Melhores cuidados em saúde	60%	50%	40%	30%	20%
Cenário proposto alternativo					
Cabozantinibe	60%	70%	80%	90%	100%
Melhores cuidados em saúde	40%	30%	20%	10%	0%

CMX-BR-000243

1. Oliveira LA, Mota AG, Zanghelini F. Cabozantinibe para tratamento do câncer de tireoide localmente avançado ou metastático, refratários ou não elegiveis ao iodo radioativo e que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia: análise de impacto orçamentário. Beaufour Ipsen Farmaceutica Ltda. 2023.

Cabozantinibe apresenta adição de custos para o sistema com aumento de benefício clínico[1]

Cenário Padrão - impacto orçamentário

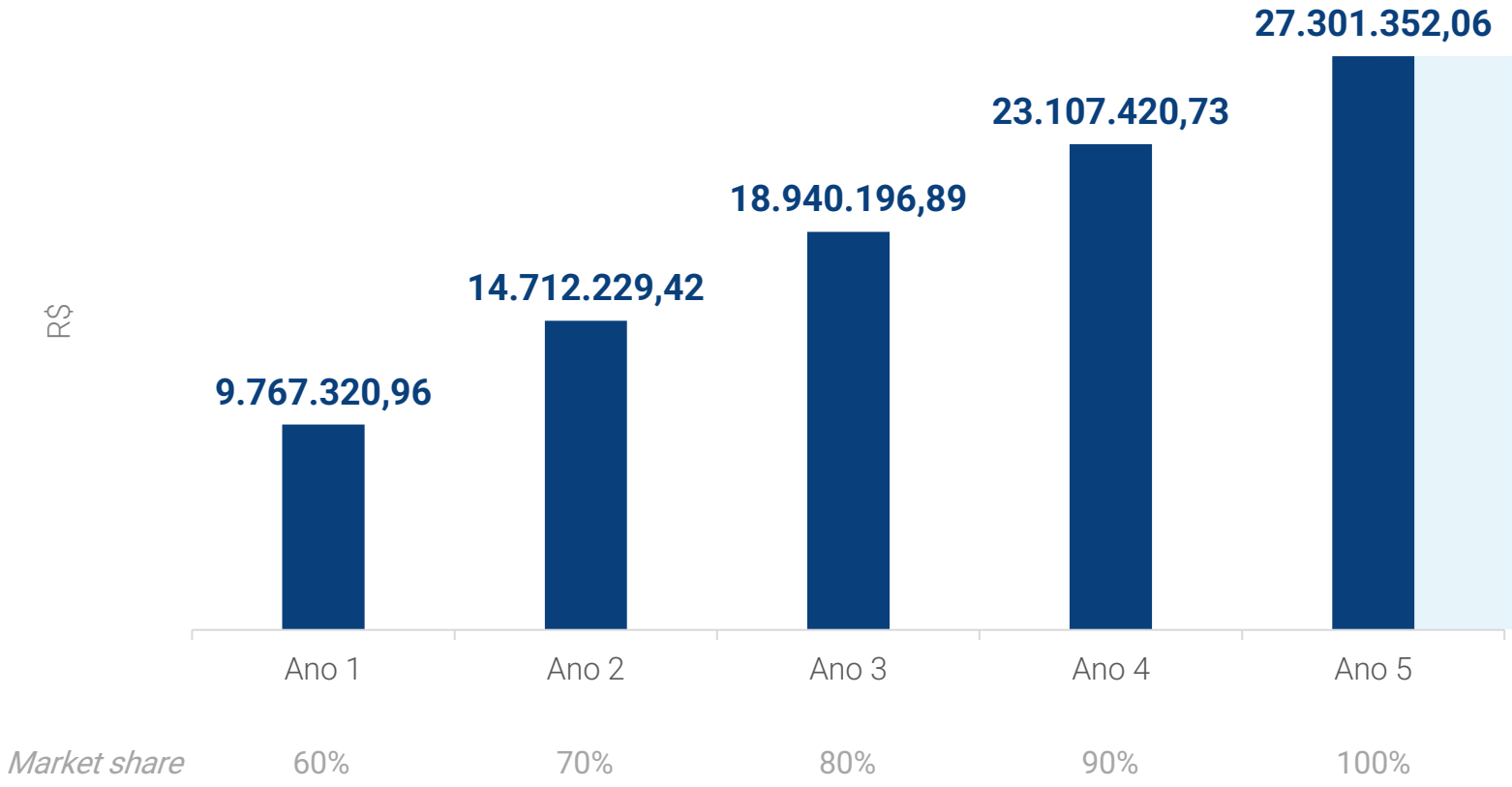


CMX-BR-000243

1. Oliveira LA, Mota AG, Zanghelini F. Cabozantinibe para tratamento do câncer de tireoide localmente avançado ou metastático, refratários ou não elegiveis ao iodo radioativo e que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia: análise de impacto orçamentário. Beaufour Ipsen Farmaceutica Ltda. 2023.

Em uma análise de cenário proposto alternativo, com maior difusão do cabozantinibe, também houve adição de custos para o sistema com aumento de benefício clínico[1]

Cenário alternativo, considerando maior participação no mercado de cabozantinibe



Total acumulado em 5 anos
R$ 93,8 milhões

Média anual de
18,8 milhões

CMX-BR-000243

CaboNivo: cabozantinibe + nivolumabe. 1. Oliveira LA, Mota AG, Zanghelini F. Cabozantinibe para tratamento do câncer de tireoide localmente avançado ou metastático, refratários ou não elegiveis ao iodo radioativo e que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia: análise de impacto orçamentário. Beaufour Ipsen Farmaceutica Ltda. 2023.

Considerações finais[1-8]

O CDT refratário é um câncer raro, mas agressivo, e necessita de uma criação de linha de cuidado[1,2]

A incorporação de cabozantinibe para o câncer de tireoide em 2L possibilita **a criação da linha de cuidado para o paciente com CDT[1]***

Cabozantinibe é o único tratamento recomendado nas diretrizes internacionais

O cabozantinibe é a **única tecnologia com aprovação regulatória** no país e **recomendado pela ESMO e NCCN** para o CDT avançado /metastático em **2L,** independente de mutação[3,4]

Aumento significativo da SLP

Diminuição em 78% do risco de progressão ou morte *vs* placebo. A mediana de SLP foi de **11 meses com cabozantinibe *vs* 1,9 meses** com placebo (HR: 0,22; IC96%, 0,15-0,32; p<0,0001)[5,6]

Impacto orçamentário semelhante a outras neoplasias raras incorporadas anteriormente na ANS

Por ser uma doença **rara,** com baixo número de pacientes elegíveis, o impacto orçamentário é **comparável** a outras tecnologias já incorporadas em neoplasias raras[7,8]

CMX-BR-000243

*Atualmente não existem tratamentos medicamentosos com cobertura obrigatória no rol da ANS para pacientes com CDT inelegível/ refratário ao iodo radioativo avançado/metastático. CDT: câncer diferenciado da tireoide; ESMO: European Society for Medical Oncology; HR: hazard ration; IC: interval de confiança; L: linha; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; RAI: iodo radioativo; SLP: sobrevida livre de progressão.

1. ANS. Anexo II: Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_TEA AL.pdf . Acesso em 13/03/2023; 2. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019;30(12):1856-1883; 3. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(8):925-51; 4. Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. Ann Oncol. 2022;33(7):674-84; 5. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(8):1126-1138; 6. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. Cancer. 2022;128(24):4203-4212; 7. ANS. Relatório Preliminar da COSAÚDE – Hemifumarato de Gilteritinibe para leucemia mieloide aguda recidivada ou refratária com mutação gene FLT3 (UAT 23). Disponível em: https://www.ans.gov.br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp96/Relatório_da_Cosaúde_UAT_23.pdf. Acesso em 13/03/2023; 8. ANS. Janssen - Cilag. Ibrutinibe no tratamento de pacientes com linfoma de células do manto. Ciclo 2019/2020. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/medicamentos/re_252_ibrutinibe_linfoma_de_celulas_do_manto.pdf/view. Acesso em 13/03/2023.

CABOMETYX® (cabozantinibe) no tratamento de pacientes em 2ª linha com carcinoma diferenciado da tireoide.

ROL – ANS
Abril de 2023

Unimed
Belo Horizonte

Declaração de possíveis conflitos de interesses

Silvana Marcia Bruschi Kelles – Representante da Unimed do Brasil

Consultoria	Ministério da Saúde DECIT- REBRATS CONITEC – Avaliação de Tecnologias – OPAS IATS – Instituto de Avaliação de Tecnologias (convênio de 6 Universidades Federais do Brasil)
Financiamento para pesquisa	CNPq/MS- Avaliação da difusão e do impacto econômico-financeiro de tecnologias cardiovasculares. FAPEMIG – Avaliação de desfechos da cirurgia bariátrica PNUD/ANVISA – Avaliação do risco assistencial de insumos para saúde
Palestras e conferências	Nenhum
Outras fontes de remuneração	UNIMED Belo Horizonte Professora adjunta da Fac Medicina PUC Minas

Unimed Belo Horizonte

Resolução RDC 102/2000 (ANVISA)

Propostas de DUT apresentadas pelos solicitantes

Proposta 1 → tratamento de pacientes adultos com câncer de tireoide localmente avançado ou metastático, refratários ou não elegíveis ao iodo radioativo e que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia.

Mecanismo de ação – é um inibidor de múltiplos receptores de tirosina quinase (RTK) que atuam no crescimento tumoral e na angiogênese, remodelação óssea patológica, resistência a medicamentos e progressão metastática do câncer.

Indicação de bula ANVISA

INDICAÇÕES

CABOMETYX® é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao iodo radioativo (RAI) que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia.

- Carcinoma de Células Renais (CCR)
- Carcinoma Hepatocelular (CHC)

Unimed Belo Horizonte

População	Pacientes adultos com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao iodo radioativo (RAI), que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia
Intervanção	Cabozantinibe
Comparador	Placebo
Desfechos (*outcome*)	**Desfechos primários** ▪ Taxa de resposta objetiva (TRO) ▪ Sobrevida livre de progressão (SLP) **Desfechos secundários** ▪ Sobrevida global (SG) ▪ Duração da resposta (DOR) ▪ Variação na concentração de tireoglobulina sérica
Tipo de estudo (*study design*)	▪ Revisões sistemática com metanálise ▪ Ensaios clínicos randomizados de fase III.

Fonte: PTC/DOSSIÊ da United Medical

Unimed Belo Horizonte

Estudos enviados pelo solicitante

	Título e ano	Tipo de estudo	Incluído
1.	Update on the systemic management of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer (Review)	Revisão de literatura	NÃO
2.	CancerMPact® Treatment Architecture Thyroid Cancer, EU5	Guidelines	NÃO
3.	Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer	Comentário	NÃO
4.	Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioidine Refractory Differentiated Thyroid Cancer	Revisão de literatura	NÃO
5.	Cabozatinib for previously treated radioidine-refractory differentiated thyroid câncer: Update results from the phase 3 COSMIC-311 trial	ECR Fase III	SIM
6.	Supplementary apêndix (material 7)		
7.	Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial		
8.	Real-World Treatment Patterns Among Patients Initiating Small Molecule Kinase Inhibitor Therapies for Thyroid Cancer in the United States	Estudo observacional retrospectivo	NÃO
9.	Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer	Estudo qualitativo	NÃO
10.	2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer	Guidelines	NÃO
11.	NICE health technology evaluations: the manual	Manual ATS NICE	NÃO
12.	Análise do perfil socioepidemiológico de pacientes com câncer de tireoide atendidos a nível ambulatorial	Estudo transversal	NÃO

Unimed
Belo Horizonte

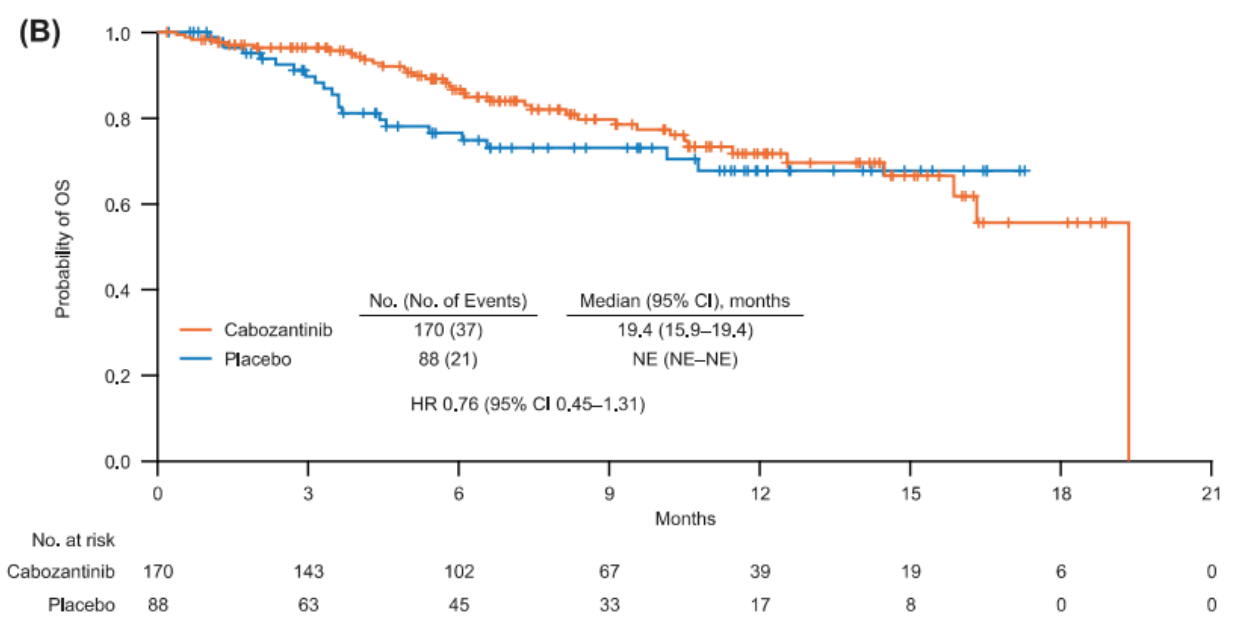
Estudo 1

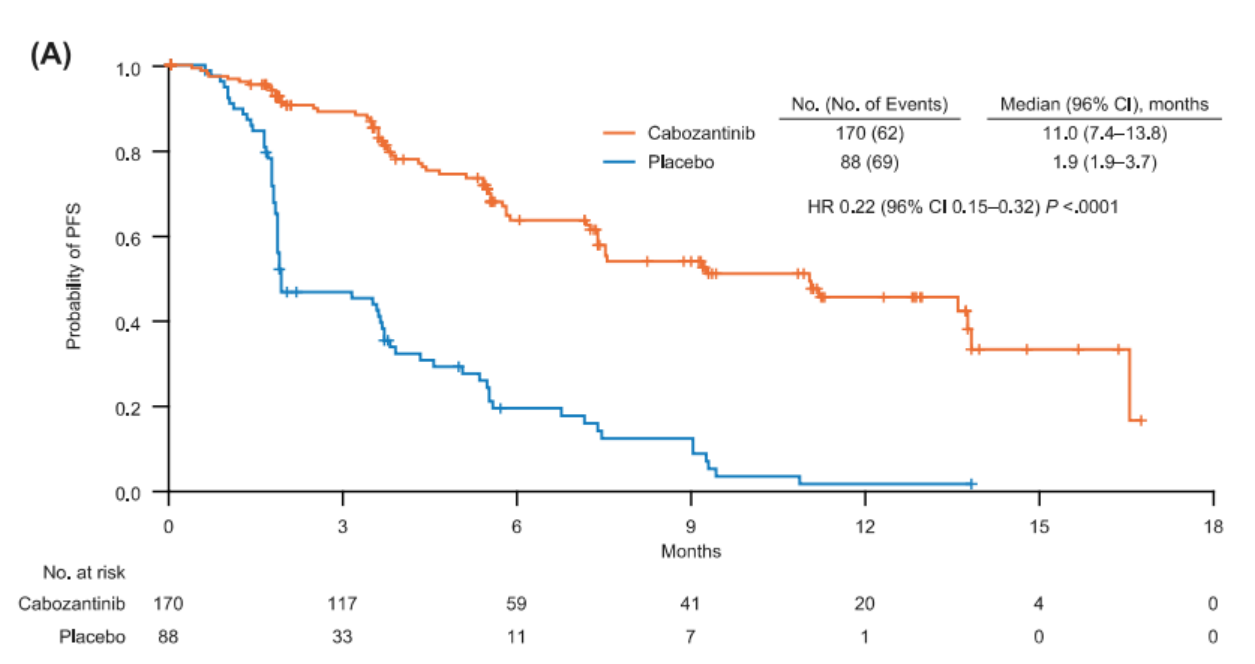
NCT03690388 COSMIC-311
Brose al., 2021 e Bose et al., 2022

Tipo de estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados
ECR fase 3, duplo-cego e multicêntrico (164 centros em 24 países)	258 Adultos com câncer de tireoide diferenciado refratário ao I^{131} e tratamento sistêmico ECOG ≤1	Cabozantinbe 60 mg/dia	**PLACEBO**	**SLP:** 11,0 versus 1,9 meses (HR: 0,22; IC95%: 0,15 – 0,32, p< 0,0001) **SG:** 19,4 versus NE (HR: 0,76 (IC95%: 0,45 – 1,31) **TRO:** 11% versus 0% (p=0,0003) **EA ≥ grau 3**: 70% versus 29%

Análise crítica: Seguimento curto para a doença (mediana de 10,1 meses); a sobrevida global mediana sem diferença estatística. Alta frequência de redução de dose **(67%)** resultando em uma dose média de **39,5 mg/dia** e descontinuação devido a EA de **9%.**

EA: Eventos adversos; EC: Ensaio clínico; IC = intervalo de confiança; NE: Não estimado; SLP = sobrevida livre de progressão; SG = sobrevida global; TRO = taxa de resposta objetiva.





Unimed
Belo Horizonte

Avaliação de eficiência

- Avaliação de custo-efetividade sem diferença de anos de vida ganho;
- Avaliação de custo-utilidade sem dados de qualidade de vida do uso do cabozantinibe;
- Extrapolação dos dados de eficácia e segurança do ECR de curto seguimento para um horizonte temporal de 30 anos;
- Imputações que aumentaram o custo do melhor cuidado padrão (maior frequência de exames e reutilização de TKIs após progressão).

RCUI	R$ 919.098/QALY
RCEI	R$ 807.321/QALY

QALYs: anos de vida ajustados pela qualidade, do inglês: *quality-adjusted life-years*; LY: anos de vida, do inglês: *life years* RCUI: razão de custo – utilidade incremental RCEI: razão de custo – efetividade incremental.

Unimed
Belo Horizonte

Análise de sensibilidade

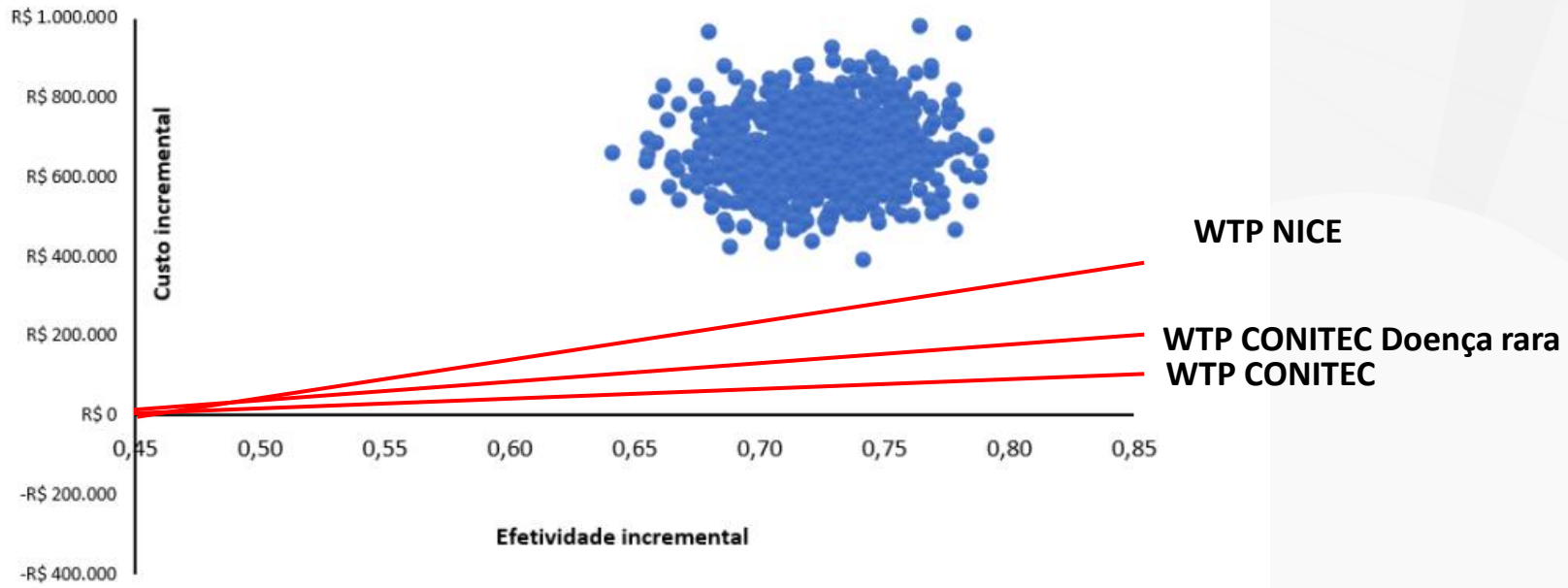


Figura 6. Plano de custo-utilidade incremental de cabozantinibe versus melhores cuidados em saúde.

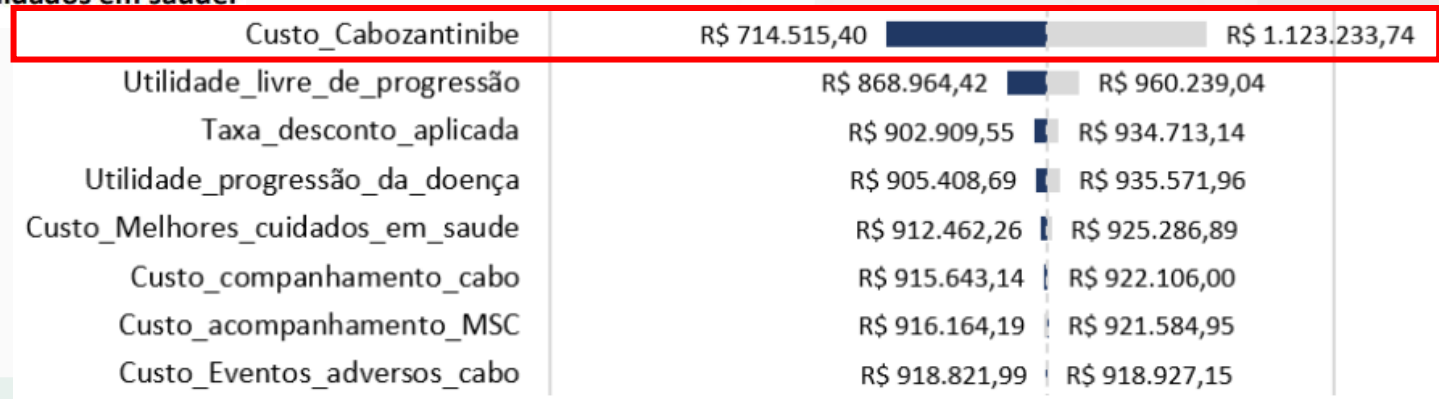


Figura 7. Resultado da análise de sensibilidade determinística.

Impacto orçamentário

- Imputações que aumentaram o custo do melhor cuidado padrão;
- Market share pode ser menor se apenas os pacientes com ECOG≤ 1 forem elegíveis;
- A variável que mais impacta o impacto orçamentário foi o custo do cabozantinibe.

O impacto orçamentário acumulado em 5 anos estaria entre R$ 68,8 a R$ 93,8 milhões para tratar cerca de 52 pacientes/ano.

Unimed
Belo Horizonte

Agências internacionais

HAS recomendação favorável ao reembolso para DTC localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível para iodo radioativo e progressivo durante ou após tratamento sistêmico prévio.

O NICE está avaliando a incorporação do cabozantinibe para DTC refratário a radioiodo previamente tratado, com data prevista de finalização em 05/06/2023.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/cabometyx_09112022_synthese_ct19853.pdf

https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10932

Agências internacionais

Code & Prescriber	Medicinal Product Pack (Name, form & strength and pack size)	Max qty packs	Max qty units	No. of repeats	DPMQ	Max Safety Net	General Patient Charge
11360X (MP)	CABOZANTINIB cabozantinib 60 mg tablet, 30 (PI, CMI)	1	30	2	$9961.28	$30.00	$30.00
	Available brands						
	Cabometyx						

R$ 37.491,24

O CADTH recomendou uso com do cabozatinbe para pacientes com DTC que atendem a todos os seguintes critérios:

- Refratário à terapia anterior com radiodo ou não elegível;
- Previamente tratado com1 a 2 TKI;
- tenha um bom estado de desempenho;
- **Mediante uma redução no preço.**

https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11360X-11367G

https://www.cadth.ca/cabozantinib

CADTH

Preço da cápsula de cabozantinibe no Canadá: R$ 1.142,17

Recurso	Custo apresentação	Custo unitário
Cabozantinibe 60mg 1x dia (cx c/ 30)	R$ 41.680,30	R$ 1.389,34

Executive Summary

The executive summary comprises 2 tables (Table 1 and Table 2), and a conclusion.

Preço cabozanibe com redução proposta pelo CADTH: R$ 57,11

Table 1: Submitted for Review

Item	Description
Drug product	Cabozantinib (Cabometyx), oral tablets
Submitted price	Cabozantinib, 20 mg, 40 mg, and 60 mg, oral tablet: $301.29 per tablet
Indication	For the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic differentiated thyroid carcinoma (DTC) that has progressed following prior vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-targeted therapy and who are radioactive iodine-refractory (RAI-R) or ineligible.
Health Canada approval status	NOC
Health Canada review pathway	Priority review
NOC date	April 27, 2022
Reimbursement request	As per indication
Sponsor	Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.
Submission history	Previously reviewed: Yes Indication: Hepatocellular carcinoma Recommendation Date: April 22, 2020 Recommendation: Reimburse with clinical criteria and/or conditions

The cost-effectiveness of cabozantinib was sensitive to the assumptions regarding the selected parametric models used to extrapolate OS and the health state utility values. Specifically, the CADTH reanalysis estimated a smaller OS benefit with cabozantinib when compared to the sponsor's base-case and this translated to a smaller difference in QALYs between cabozantinib plus BSC versus BSC alone (incremental QALYs: 0.80 [sponsor's base-case] versus 0.18 [CADTH's reanalysis]). Despite this, 64% of the incremental QALYs in the CADTH reanalysis were accrued in the extrapolated period, in which there are presently no data available to support this benefit. CADTH was able to address the limitation regarding the health state utility values within the CADTH reanalysis. Based on the CADTH reanalysis, a 95% price reduction would be required for cabozantinib, for cabozantinib plus BSC to be considered cost-effective relative to BSC at a $50,000 per QALY threshold. However, as CADTH was unable to fully assess the uncertainty around long-term treatment efficacy due to lack of data and discrepancies in the trial population to those that will be seen in Canadian clinical practice, a higher price reduction may be warranted.

* Conversão dia 03/04/2023, considerando R$1,00 = CAD $ 3,79
https://www.bcb.gov.br/conversao

https://www.cadth.ca/cabozantinib

A evidência é proveniente de um único estudo fase III, comparado com placebo.

ECR com curto tempo de seguimento → incertezas

Dose média **39,4 mg** redução de dose **67%** e descontinuação **9%**

Resultados do ECR restrito a pacientes com ECOG ≤1

Não há evidências direta ou indiretas com comparador ativo.

O cabozantinibe apresenta uma RCUI quase 23 vezes mais alta que o WTP da CONITEC

Impacto orçamentário alto para atender poucos pacientes

Agências internacionais recomendam o uso **mediante negociação de preço**.

Unimed
Belo Horizonte

Recomendação

Desfavorável à inclusão do cabozantinibe no Rol da ANS, até estudo mais maduro e negociação de preços, conforme realizado por outras agências internacionais.

Obrigada

Unimed
Belo Horizonte

Unimed
Belo Horizonte

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

UAT 92

CABOZANTINIBE PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

15ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

19/04/2023

PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO

- **Protocolo:** 2023.2.000116
- **Proponente:** BEAUFOUR IPSEN FARMACEUTICA LTDA.
- **Nº UAT:** 92
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Levomalato de cabozantinibe
- **Indicação de uso:** Tratamento de câncer diferenciado da tireoide localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao iodo radioativo que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia (conforme estudos, trata-se de um tratamento de segunda linha para pacientes que progrediram após uso prévio de terapias alvo para receptores de expressão do fator de crescimento endotelial vascular – VEGFR, lenvatinibe ou sorafenibe).
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol para a mesma indicação de uso:** Não há. Atualmente, está em curso a análise técnica de uma PAR relacionada ao uso do medicamento Lenvatinibe para o tratamento em primeira linha do câncer diferenciado da tireoide (CDT) localmente avançado ou metastático refratário a radioiodoterapia (RIT).

PERGUNTA DE PESQUISA O cabozantinibe é eficaz e seguro para o tratamento de adultos com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível à radioiodoterapia (RAI), que progrediram após tratamento prévio com terapias alvo para receptores de expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR).	
P (população)	Adultos com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao iodo radioativo (RAI), que progrediram após tratamento prévio com terapias alvo para receptores de expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR).
I (intervenção)	Cabozantinibe + terapia de suporte
C (comparadores)	Placebo + terapia de suporte, terapia de suporte isolada
O (desfecho)	Primários: sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos graves. Secundários: quaisquer eventos adversos, taxa de resposta completa e qualidade de vida.
T (tipos de estudos)	Ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência dos mesmos, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, estudos de caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

- Foi selecionado um ECR, de fase III, o estudo COSMIC-311 (Brose at al.). No RAC, são apresentados os resultados da publicação de 2021 (tempo de seguimento 6,2 meses).

Obs.: Não foram utilizados os dados do estudo de extensão (Brose 2022, tempo de seguimento 10,1 meses) do COSMIC-311, pois os desfechos foram avaliados após a migração dos participantes do grupo placebo para o grupo intervenção.

Estudo (Autor, ano)	**Brose 2021 (Estudo COSMIC-311)**
País	164 centros de 25 países
População de interesse (n)	• Indivíduos > 16 anos, com diagnóstico de CDT progressivo e refratário a RAI. • Previamente tratados ou considerados inelegíveis para tratamento com iodo-131. • Tratamento anterior com lenvatinibe ou sorafenibe, e até dois VEGFR TKIs anteriores. • ECOG 0 ou 1. • n = 187 participantes
Intervenção (n)	Cabozantinibe (60 mg/dia) + terapia de suporte (até progressão ou toxicidade inaceitável) (n=125)
Comparadores (n)	Placebo + terapia de suporte (n=62)
Desfechos e *time point* de avaliação *(conforme relatado pelo estudo)*	Primário • Taxa de resposta objetiva (RECIST) (a cada 8 semanas) • Sobrevida livre de progressão (a cada 8 semanas)
	Secundários • Sobrevida global (a cada 12 semanas) • Concentrações séricas de tireoglobulina (semanas 5 e 9) • Eventos adversos graves (a cada 2 semanas) • Qualquer evento adverso (a cada 2 semanas) • Duração da resposta • Qualidade de vida Tempo de seguimento mediano de 10,1 meses.

QUALIDADE METODOLÓGICA

- A análise apontou para um risco de viés baixo para maioria dos domínios avaliados, exceto para os domínios “relato seletivo dos desfechos” e “outros vieses” (houve cruzamento de participantes do grupo controle para o grupo intervenção devido a descontinuação do tratamento por progressão da doença).

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

RESULTADOS

- Segundo o RAC, achados do estudo COSMIC-311 (Brose 2021):

  - SLP: Placebo 1,9 meses x Cabozantinibe mediana não atingida. Cabozantinibe pode resultar em redução do risco de progressão (78%), após 6 meses (baixa certeza da evidência).

  - Quaisquer eventos adversos: Placebo 935 por 1000 x Cabozantinibe 935 (861 a 1000) por 1000. Cabozantinibe pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos graves, após 6 meses (baixa certeza da evidência).

  - Sobrevida global: Placebo e Cabozantinibe mediana não atingida. Há incertezas sobre o efeito de cabozantinibe na sobrevida global após 6 meses (certeza da evidência muito baixa).

  - Eventos adversos graves: Placebo 145 por 1000 x Cabozantinibe 128 (60 a 171) por 1000. Há incertezas sobre o efeito de cabozantinibe na incidência de eventos adversos graves após 6 meses (certeza da evidência muito baixa).

  - Taxa de resposta completa: Não estimável em ambos os grupos. Há incertezas sobre o efeito de Cabozantinibe na taxa de resposta completa (certeza da evidência muito baixa).

  - O desfecho qualidade de vida não foi avaliado.

RESULTADOS

- Segundo o RAC, achados do estudo COSMIC-311 (Brose 2021):

Desfechos	Resultados
Sobrevida global	HR 0,54; IC 95% 0,27 a 1,11; n = 187; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 73% a aumento de 11% no risco de morte com o uso de cabozantinibe.
Sobrevida livre de progressão	HR 0,22; IC 95% 0,13 a 0,36; n = 187; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 87% a 64% do risco de progressão com o uso de cabozantinibe.
Eventos adversos graves	RR 0,88; IC 95% 0,41 a 1,18; n = 187; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 59% a aumento de 18% no risco de eventos adversos graves com o uso de cabozantinibe.
Quaisquer eventos adversos	RR 1,00; IC 95% 0,92 a 1,08; n = 187; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 8% a aumento de 8% no risco de quaisquer eventos adversos com o uso de cabozantinibe.
Taxa de resposta completa	Não houve respostas completas durante o período de análise interina de 6 meses (zero eventos em ambos os grupos).
Qualidade de vida	Não avaliado

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Levomalato de cabozantinibe para o tratamento de câncer diferenciado da tireoide localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao iodo radioativo que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia (segunda linha)

População: adultos com câncer diferenciado de tireoide, localmente avançado ou metastático, progressivo, refratário ou não elegível ao iodo radioativo que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia (segunda linha)
Contexto: ambulatorial
Intervenção: cabozantinibe
Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com placebo	Risco com cabozantinibe				
Sobrevida global	Mediana não atingida	Mediana não atingida	HR 0,54 (0,27 a 1,11)	187 (1 ECR)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA[a,b]	Há incertezas sobre o efeito de cabozantinibe na sobrevida global após 6 meses.
Sobrevida livre de progressão	1,9 meses	Mediana não atingida	HR 0,28 (0,13 a 0,36)	187 (1 ECR)	⊕⊕◯◯ BAIXA[a,c]	Cabozantinibe pode resultar em redução do risco de progressão (78%), após 6 meses.
Eventos adversos graves	145 por 1.000	128 por 1.000 (60 a 171)	RR 0,88 (0,41 a 1,18)	187 (1 ECR)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA[a,b]	Há incertezas sobre o efeito de cabozantinibe na incidência de eventos adversos graves após 6 meses.
Quaisquer eventos adversos	935 por 1.000	935 por 1.000 (861 a 1.000)	RR 1,00 (0,92 a 1,08)	187 (1 ECR)	⊕⊕◯◯ BAIXA[a,c]	Cabozantinibe pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos graves, após 6 meses.
Taxa de resposta completa	Não estimável	Não estimável	-	100 (1 ECR)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA[a,d]	Nenhum grupo apresentou resposta completa. Há incertezas sobre o efeito de cabozantinibe na taxa de resposta completa

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

CONCLUSÃO – EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

- Há incertezas relacionadas às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas de efeito. Neste cenário, evidências de baixa certeza apontam que a utilização do cabozantinibe no cenário proposto (CDT avançado refratário a radioiodoterapia após falha a tratamento prévio com terapias alvo VEGFR), pode resultar em redução da progressão da doença (78%), com pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos.

- Há incertezas (evidências de certeza muito baixa) quanto ao efeito do cabozantinibe na sobrevida global, incidência de eventos adversos graves e taxa de resposta completa.

- **Agências internacionais:**

  - CADTH (Canadá) recomenda o reembolso mediante critérios clínicos e ajuste de preço.

  - NICE (Reino Unido), PBS (Austrália), Conitec (Brasil) e SMC (Escócia) não avaliaram, até o momento, esta tecnologia para a população proposta.

- **Tipo de estudo:** Custo-utilidade

- **Comparador:** Melhores cuidados em saúde

- **Razão de custo-utilidade incremental (RCUI):** R$ 919.098,73 por AVAQ

- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:** As principais limitações estão associadas à imprecisão nos parâmetros de eficácia e segurança.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:

- **População-alvo calculada pelo método epidemiológico:** 268 pacientes em 5 anos, média anual de 54
- **Comparadores:** sem alternativa específica
- **Difusão:** Evolução de 20% a 100% em 5 anos
- **Impacto orçamentário incremental:** R$ 33,8 milhões, com média anual de R$ 6,8 milhões.

Obrigado!

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 @ANS_reguladora company/ans_reguladora @ans.reguladora ansreguladoraofic

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

Lista de Presença

15ª Reunião da COSAÚDE **19/04/2023**

N°	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ALINE LAUDA FREITAS CHAVES	SBOC
2	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
3	ANDREA DANTAS MOTA	ANS
4	ANETE MARIA GAMA	ANS
5	ANNA P. N. DE SOUSA	ANS
6	ANNE KARIN BORGES	ANS
7	AVILA TEIXEIRA VIDAL	MINISTÉRIO DA SAÚDE
8	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
9	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
12	CARMEN LÚCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
13	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
14	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
16	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
17	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
18	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
19	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	ANS
20	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
21	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)
22	FERNANDA VAISMAN BALIEIRO	INCA
23	FERNANDO SEIXAS ALVES ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

24	GEORGIA ANTONY GOMES DE MATOS	SERVIÇO SOCIAL DA INDÚSTRIA
25	HELENA ESTEVES	ONCOGUIA
26	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
27	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
28	LIGIA FERNANDE YOSHIDA	BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA
29	LUANA FERREIRA LIMA	MOVIMENTO TJCC/ABRALE
30	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
31	MARTA SUNDFELD	ANS
32	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
33	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
34	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
35	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
36	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
37	RENATA DE CAMPOS LOPES DA SILVA	ANS
38	RILDO PINTO DA SILVA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDUSTRIA
39	SILVANA M B KELLES	UNIMED DO BRASIL E UNIMED BH
40	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
41	SIMONEI BONATO	CMB
42	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
43	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE