Relatório Preliminar da COSAÚDE – Cloridrato de Ponatinibe para Tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração (UAT 93)

No dia 18 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 Cloridrato de Ponatinibe para tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração.*

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 Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular - ABHH seguida da apresentação do Relatório de Análise Crítica pela ANS e de contrapontos por representantes da ABRAMGE.

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:

- ABRAMGE, FENASAUDE, SINOG, CMB, UNIDAS e Unimed do Brasil manifestaram posição desfavorável à incorporação pela certeza de evidência muito baixa para todos os desfechos e a pouca confiança nas estimativas de eficácia e segurança, com um QALY médio de 700 mil reais (17,5 vezes PIB);

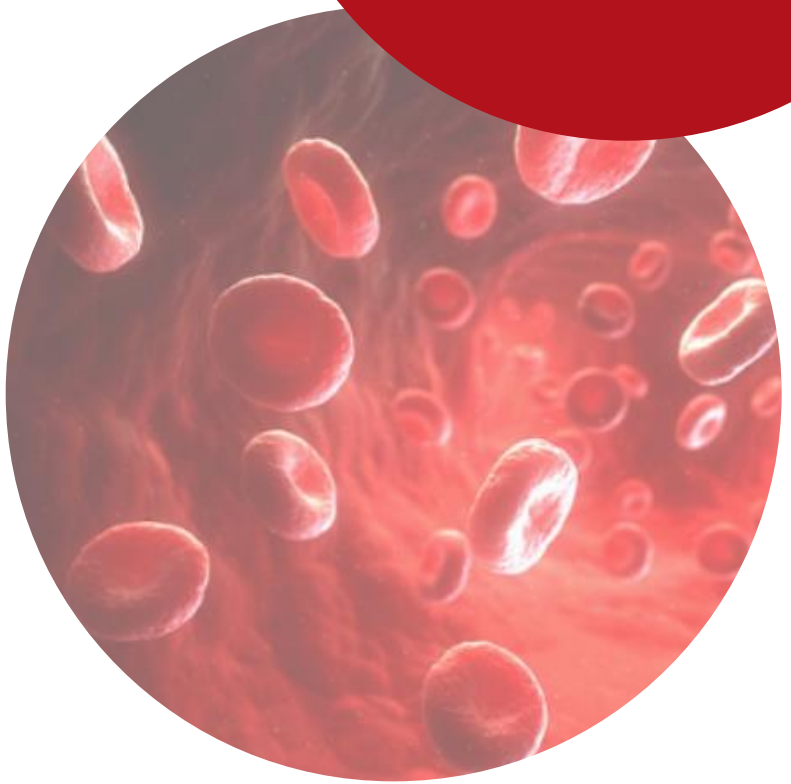
- AMB, Procon SP, NUDECON, COFEN, Federação Brasileira de Hemofilia, Conselho Nacional de Saúde manifestaram posição favorável à incorporação.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

ABHH®
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular



UAT Nº 93 - Iclusig® (cloridrato de ponatinibe) no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração.

Dr. Israel Bendit

Médico Hematologista, Prof. Livre Docente da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da FMUSP e Chefe do Laboratório de Biologia Tumoral do Serviço de Hematologia do HCFMUSP-São Paulo

Camila Pepe

Especialista em Economia da Saúde na ORIGIN Health

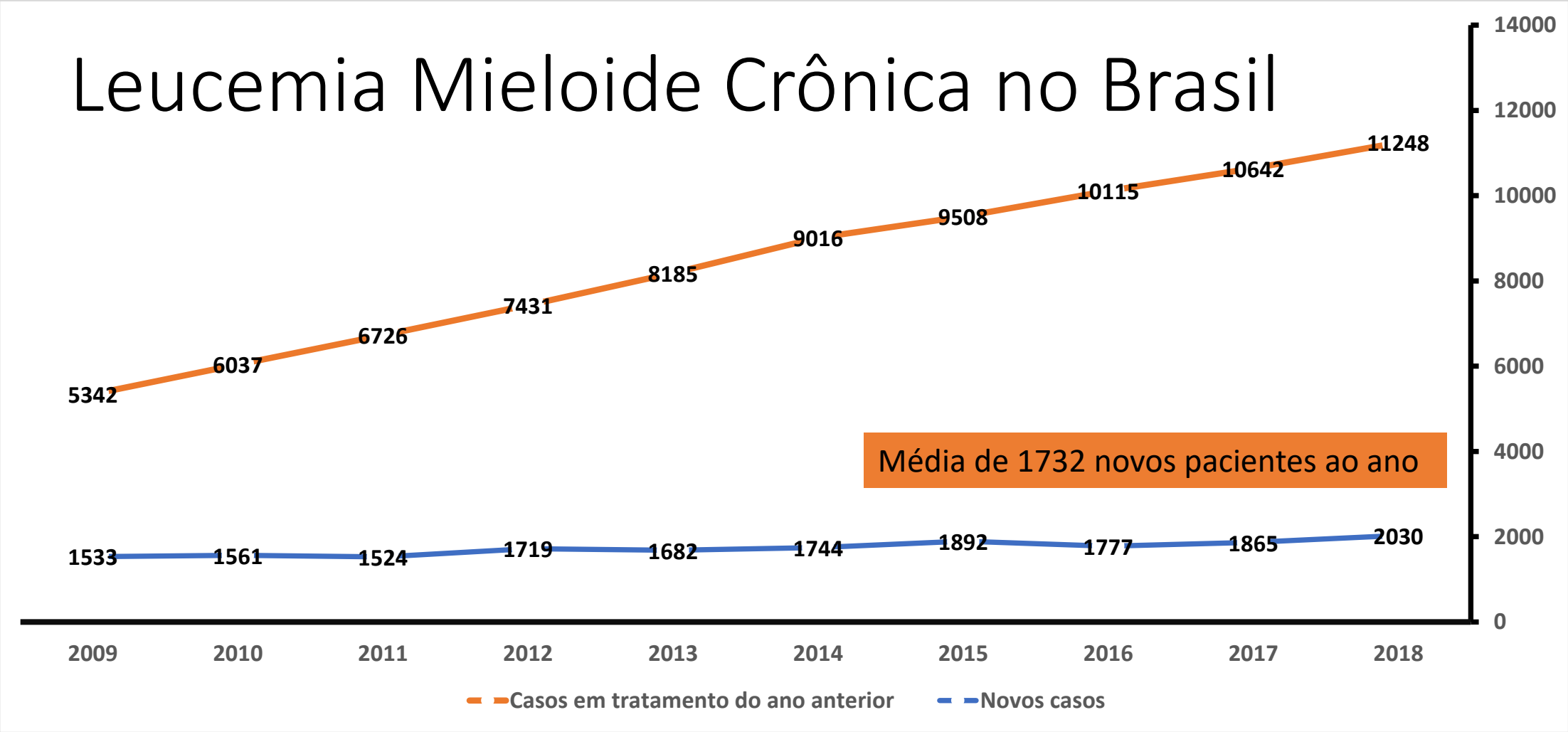
ABHH Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Leucemia Mielóide Crônica (LMC)

- ✓ **incidência é de 1 a 2 casos para cada 100 mil habitantes por ano, corresponde de 15% a 20% das leucemias;**
- ✓ **1,1 Masculino : 1 Feminino**
- ✓ **Mediana de idade 60 anos (41-80)**

https://seer.cancer.gov/statfacts/html/alyl.html acesso em 05/12/2019
Bendit et al. Acta Haematol. 2012;128(4):223-32.

A leucemia: Epidemiologia



Ministério da Saúde. SUS-DataSUS Departamento de informática. Sistema de Informação Hospitalar (SIH)

Ponatinibe: Indicação de bula

APRESENTAÇÃO:

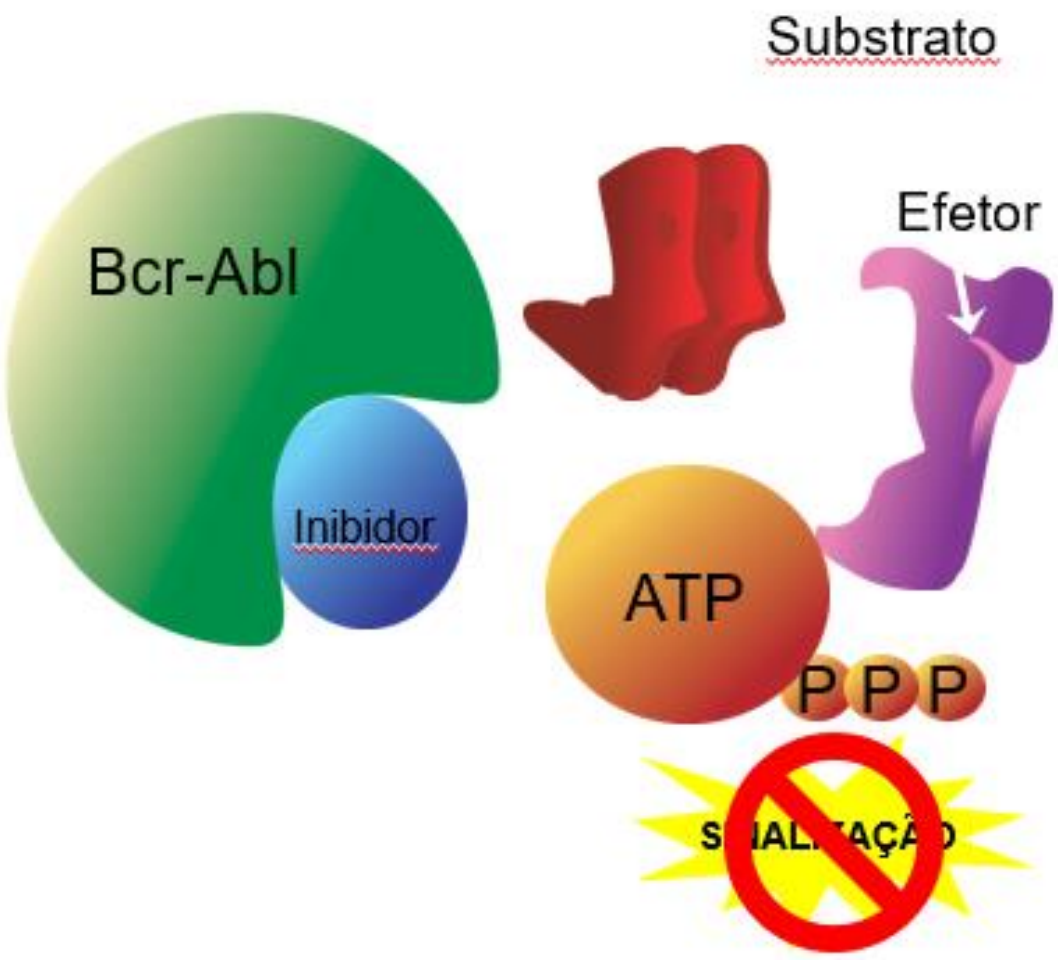
Iclusig® é apresentado na forma de **comprimidos** revestidos **com 15 mg de ponatinibe** em embalagens contendo **30 comprimidos**.

- 1. INDICAÇÃO: é indicado em adultos com:

• **Leucemia mieloide crônica (LMC)** de fase crônica **(LMC-FC),** de fase acelerada **(LMC – FA)** ou de fase blástica **(LMC – FB)** que são **resistentes** ao dasatinibe ou nilotinibe; que são **intolerantes** ao **dasatinibe ou nilotinibe** e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado; ou que têm **a mutação T315I**.

1- Bula do produto

Ponatinibe: Mecanismo de Ação



Savage and Antman. *N Engl J Med.* 2002;346:683

Mutações no gene *BCR-ABL* que conferem resistência aos diferentes tipos de TKI.

ABHH®
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Therapy	Contraindicated Mutation
Bosutinib	*T315I, V299L, G250E, F317L**
Dasatinib	*T315I/A, F317L/V/I/C, V299L*
Nilotinib	*T315I, Y235H, E255K/V, F359V/C/I*
Ponatinib	None
Asciminib	*A337T, P465S*

*Bosutinib has minimal activity against *F317L* mutations; nilotinib may be preferred over bosutinib in these patients.

Hochhaus. Leukemia. 2020;34:966.
NCCN. Clinical practice guidelines in oncology: chronic myeloid leukemia. v.1.2023. nccn.org.

Tratamento da LMC atualmente no Brasil

ABHH
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Imatinibe
1ª Geração de TKI
2001

Nilotinibe e Dasatinibe
2ª Geração de TKI
2007/2009

Dasatinibe

Nilotinibe

Proposta de DUT

ABHH®
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Inclusão da cobertura obrigatória de **ponatinibe** para o tratamento de resgate de pacientes com **leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração**.

Troca de TKI de 2ª Geração: Cerca de 78% de falha de resposta

ABHH
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Treatment with dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia patients who failed to respond to two previously administered tyrosine kinase inhibitors – a single center experience

Beatriz Felicio Ribeiro, Eliana C.M. Miranda, Dulcinéia Martins de Albuquerque, Márcia T. Delamain, Gislaine Oliveira-Duarte, Maria Helena Almeida, Bruna Vergílio, Rosana Antunes da Silveira, Vagner Oliveira-Duarte, Irene Lorand-Metze, Carmino A. De Souza, Katia B.B. Pagnano*

Universidade de Campinas (Unicamp), Centro de Hematologia e Hemoterapia Campinas/SP, Brazil.

Neste estudo, foi evidenciado que apenas 22% dos pacientes LMC-FC foram beneficiados com a administração de um terceiro TKI, após a falha de imatininibe e um segundo TKI.

DISCUSSION

Our data show that only 22% of patients in the CP stage showed long-term benefits from the administration of a 3rd TKI after imatinib and a 2nd TKI failure. We found that 89% of our patients in the CP stage achieved CHR, 13% achieved CCyR, and 24% achieved MMR; however, 50% of those patients lost CHR within a median of 23 months. All patients with CCyR lost their response after 12 months, and 25% of patients lost MMR after 7 months.

Ribeiro BF et al. Clinics 2015: 550-555

Ponatinibe: 3ª Geração de ITQ Aprovado no Brasil em 2019

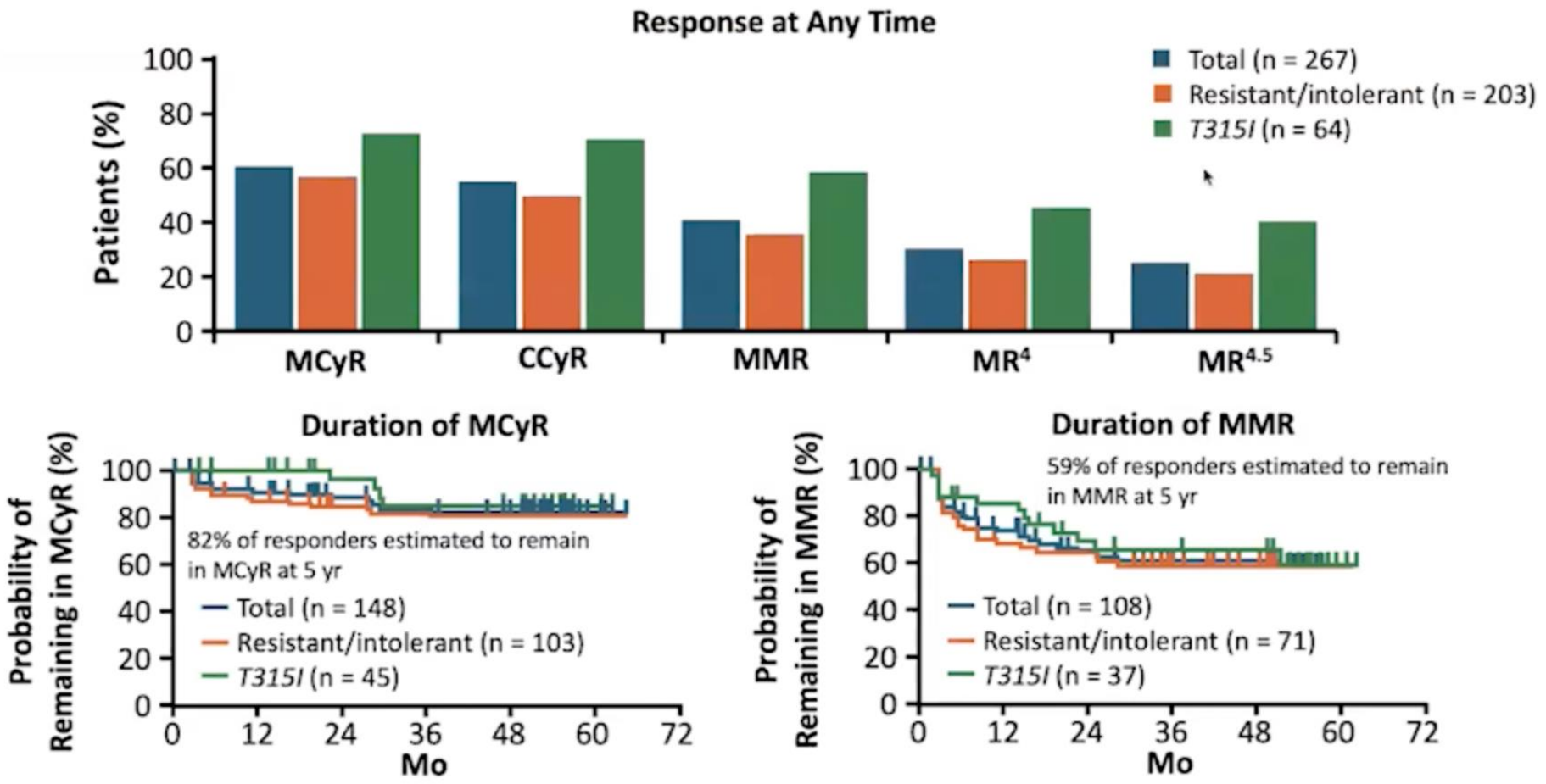
Imatinibe
1ª Geração de TKI
2001

Nilotinibe e Dasatinibe
2ª Geração de TKI
2007/2009

Dasatinibe

Nilotinibe

PACE: estudo usado para aprovação do Ponatinibe para o tratamento da LMC



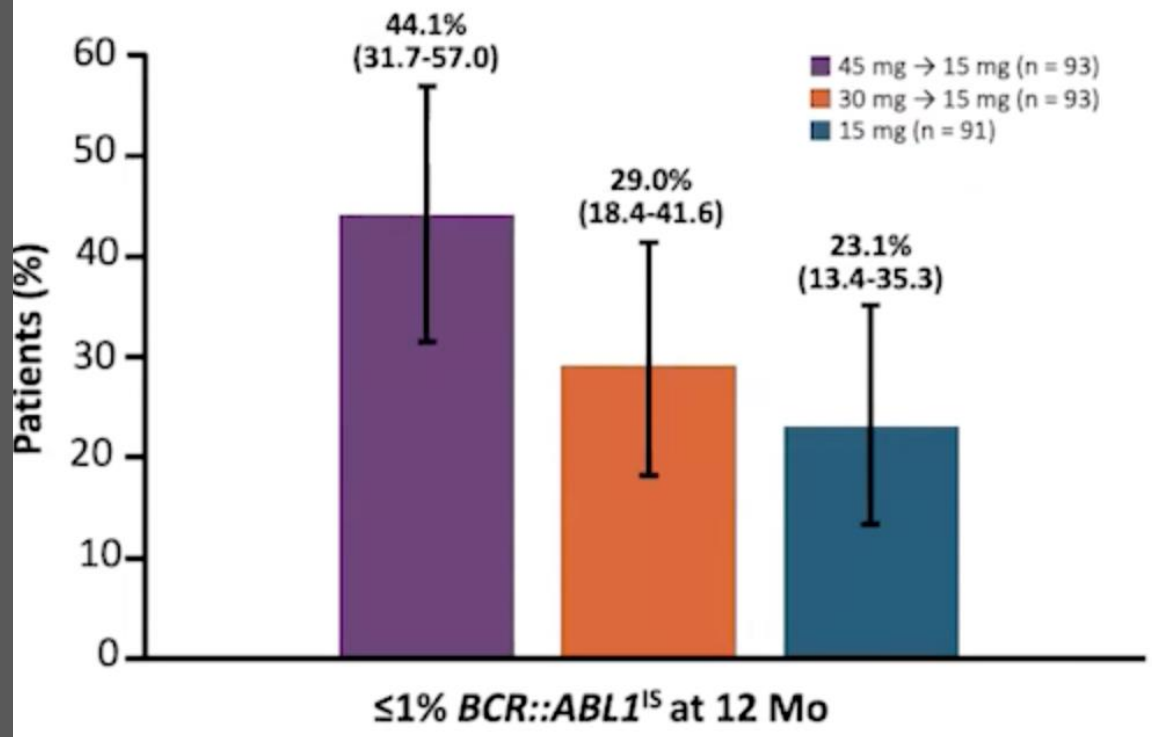
Cortes. Blood. 2018;132:393.

Slide credit: clinicaloptions.com

Estudo OPTIC: resultados publicados 2021

ABHH® Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

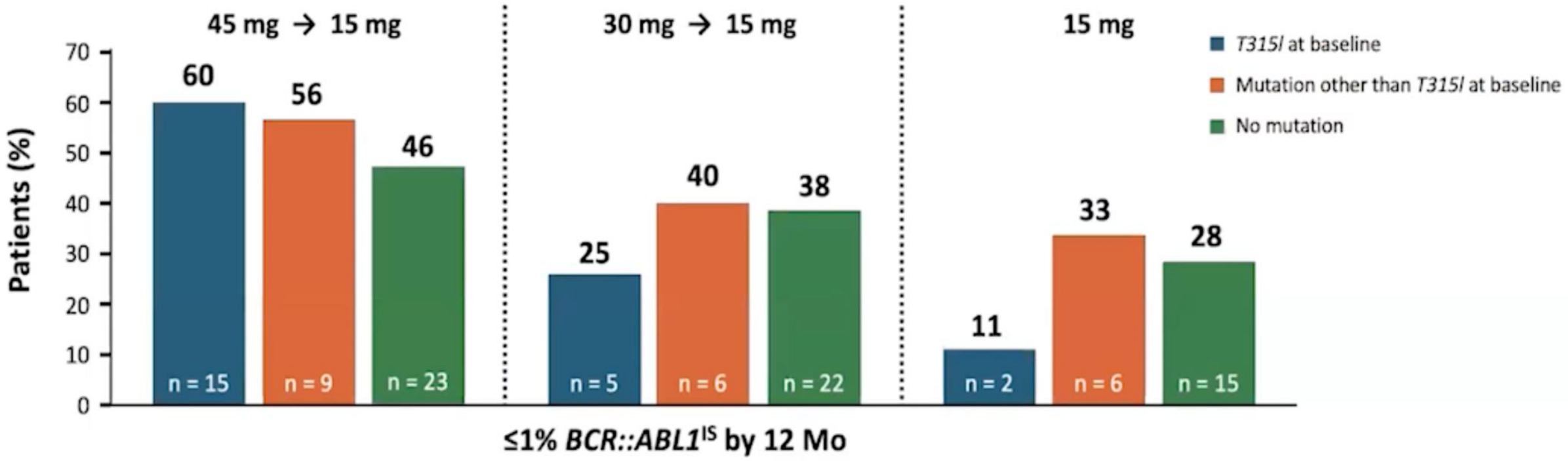
- CP-CML with resistance/intolerance to ≥2 TKI or with *T315I*
- Randomized to starting dose of 45, 30, or 15 mg
- Dose reduction to 15 mg after achievement of *BCR::ABL1* ≤1%
- Prospective adjudication of AOEs by independent, blinded committee



TE-AOEs, n (%)	45 mg → 15 mg (n = 94)	30 mg → 15 mg (n = 94)	15 mg (n = 94)
Any AOE	9 (9.6)	5 (5.3)	3 (3.2)
Grade ≥3 TE-AOEs	5 (5.3)	5 (5.3)	3 (3.2)
Dose modifications for AOE, n (%)			
Discontinuation	4 (4.3)	3 (3.2)	1 (1.1)
Reduction	0	1 (1.1)	0
Interruption	2 (2.1)	3 (3.2)	1 (1.1)

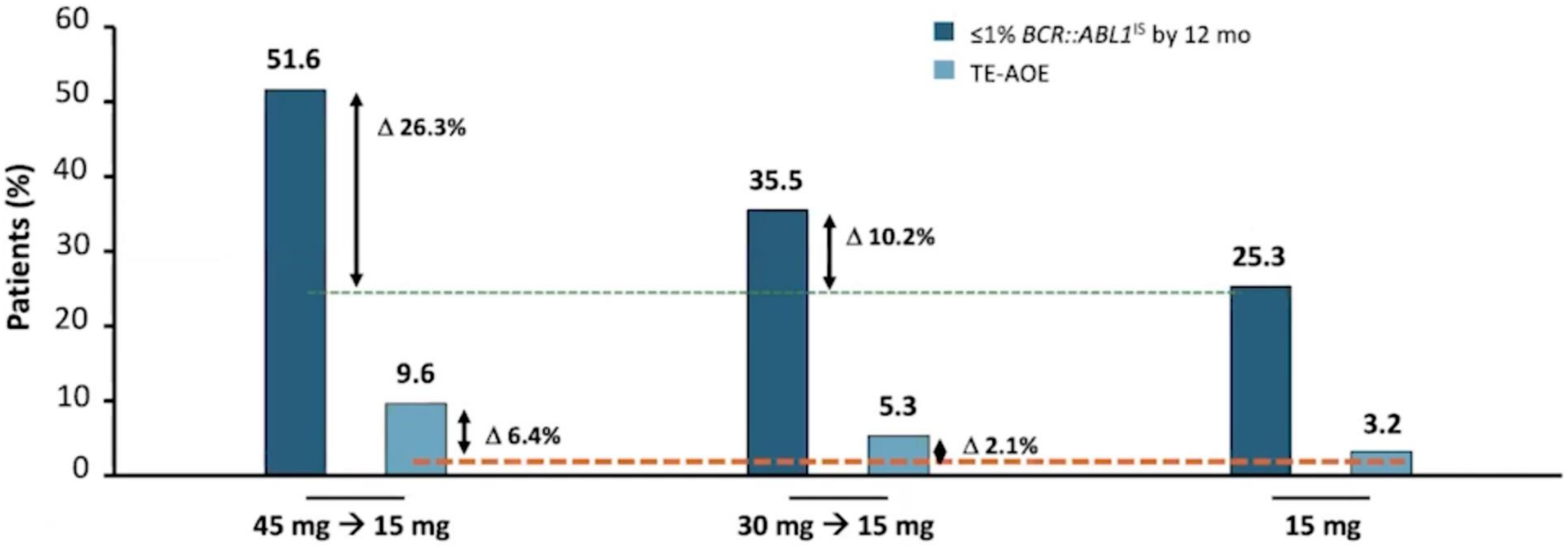
Cortes. Blood. 2021;138:2042.

Estudo OPTIC: ≤1% em 12 meses por estado mutacional



Cortes. Blood. 2021;138:2042.

Estudo OPTIC: Segurança e eficácia por dose inicial



- Percentage of patients with ≤1% *BCR::ABL1*^{IS} decreased with decreasing doses
- Incidence of TE-AOEs decreased with decreasing doses

Cortes. Blood. 2021;138:2042.

Mensagens importantes

ABHH®
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

1- Ponatinibe é o único TKI de 3ª geração disponível no Brasil.

2- Os resultados do **estudo PACE** mostram que o tratamento com **ponatinibe é eficaz mesmo em pacientes expostos a múltiplas linhas de tratamento.**

3- Além disso, **ponatinibe é eficaz em pacientes com e sem mutações no gene de fusão *BCR-ABL*, incluindo a mais resistente T315I.**

4- Os resultados do **estudo PACE *Follow up de 5 anos*** sugerem que a **resposta ao tratamento com ponatinibe é duradoura.**

5- Os eventos vaso-oclusivos de ponatinibe mostraram uma redução após um manejo adequado dos fatores de risco cardiovascular e principalmente a redução de doses estabelecida no estudo Optic.

6- O recém publicado estudo **OPTIC (dados interinos), sugere que a redução de dose em razão da resposta diminuirá, de forma relevante, a incidência dos eventos de oclusão arterial.**

Avaliação Econômica

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Conflito de interesse

- Especialista em Economia da Saúde na ORIGIN Health – Empresa que auxiliou a elaboração do dossiê.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

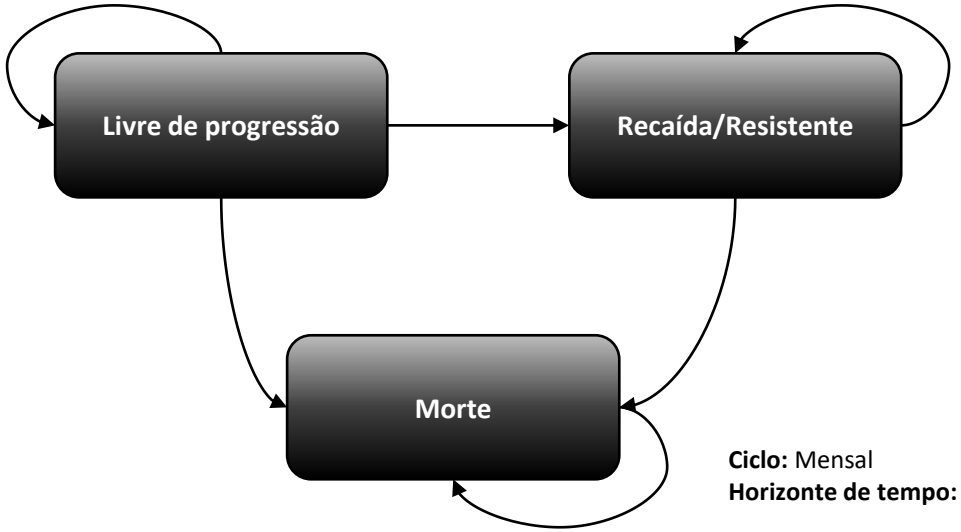
Estrutura do Modelo e Dados de Eficácia

Sobrevida Livre de Progressão

- Os dados de SLP de ponatinibe são oriundos do estudo PACE. (1)
- Os dados de SLP de dasatinibe e nilotinibe são oriundos de uma *proxy approach* utilizando os dados de Lipton *et al.,* 2015. (2)

Sobrevida Global

- Os dados de SG de ponatinibe são oriundos do estudo PACE. (1)
- Os dados de SG de dasatinibe e nilotinibe são oriundos do estudo de Bosi *et al.,* 2018. (3)



Ciclo: Mensal
Horizonte de tempo: *Lifetime*

1- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood. 2018;132(4):393–404.
2 -Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, Huang H, McGarry LJ, Lustgarten S, et al. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. Leuk Res. 2015;39(1):58–64.
3 - Bosi GR, Fogliatto LM, Costa TEV, Grokoski KC, Pereira MP, Bugs N, et al. What happens to intolerant, relapsed or refractory chronic myeloid leukemia patients without access to clinical trials? Hematol Transfus Cell Ther. 2019;41(3):222–8.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Redução de Dose

- O modelo considera que os pacientes utilizando ponatinibe, ao atingirem a resposta desejada, podem reduzir a dose de 45mg para 15mg. (Fonte: estudo OPTIC)

Período	45mg	15mg
0 a 6 meses	100%	0%
7 a 12 meses	59,10%	40,90%
13 a 24 meses	48,40%	51,60%
25 meses +	44,10%	55,90%

5- Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. Blood. 2021;138(21):2042–50.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Eventos Adversos e Utilidade

- Os dados de Eventos Adversos foram retirados dos estudos pivotais de cada medicamento avaliado.
  - Ponatinibe: PACE Trial (1)
  - Dasatinibe: Shah *et al.,* 2008 (6)
  - Nilotinibe: Aristides *et al.,* 2015 (7)

- Os dados de Utilidade utilizados foram obtidos do estudo de Aristides *et al.,* 2015. (8)

Estado de Saúde	*Utility*	Erro Padrão
Livre de Progressão	0,86	0,01
Recaída/Resistente	0,30	0,04

1- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood. 2018;132(4):393–404.
6 – Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Réa D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2008;26(19):3204–12.
7 – Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Blood. 2011 Jan 27;117(4):1141–5.
8 - Aristides M, Barlev A, Barber B, Gijsen M, Quinn C. Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom. Health Qual Life Outcomes. 2015;13(1):1–7.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Dados de Custo – Custo de Tratamento

ABHH Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

- Os custos dos medicamentos considerados na análise são os custos CMED PF 18% de Janeiro de 2023. (9)
- A partir dos custos individuais de cada medicamento o custo de tratamento mensal foi calculado.

Período	Ponatinibe (Custo por ciclo)
0 a 6 meses	R$ 40.747,44
7 a 12 meses	R$ 29.636,97
13 a 24 meses	R$ 26.730,32
25 meses +	R$ 25.562,23

Medicamento	Custo por ciclo
Dasatinibe	R$ 15.786,38
Nilotinibe	R$ 19.871,99

9 - Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. 2023. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/cmed

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Resultados

- Os resultados do modelo foram expressos em anos de vida livres de progressão salvos e anos de vida ajustados pela qualidade salvos.

Eventos Adversos	Ponatinibe	Nilotinibe	Dasatinibe
Custo total	R$ 2.772.011,03	R$ 1.560.052,17	R$ 1.297.525,75
Custo de tratamento	R$ 2.523.001,17	R$ 1.394.242,09	R$ 1.131.613,34
Custos pré-progressão	R$ 120.677,77	R$ 90.080,39	R$ 92.034,14
Custos pós-progressão	R$ 125.067,94	R$ 73.115,22	R$ 70.885,80
Custos de EAs	R$ 3.264,15	R$ 2.614,47	R$ 2.992,47
AVLP	7,75	5,76	5,89
AVAQ	7,32	5,34	5,44

EA: Evento adverso; AVLP: Anos de vida livres de progressão; AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade.

Incremental vs. Ponatinibe	Nilotinibe	Dasatinibe
Custo total	R$ 1.211.958,85	R$ 1.474.485,28
AVLP	1,99	1,86
AVAQ	1,98	1,88
RCEI (R$/AVLP)	**R$ 610.264,88**	**R$ 793.098,28**
RCUI (R$/AVAQ)	**R$ 611.540,47**	**R$ 782.423,69**

AVLP: Anos de vida livres de progressão; AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; RCUI: Razão de custo-utilidade incremental.

Impacto Orçamentário

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

População Alvo

ABHH Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

- A estimativa da população elegível foi obtida utilizando o método epidemiológico e projetada utilizando o crescimento populacional.

Parâmetro	Valor	Referência
População masculina Brasileira SSS > 18 anos	17.371.454	(9)
População feminina Brasileira SSS > 18 anos	20.569.064	(9)
Incidência de Leucemia (Homens)	4,75/100.000	(10)
Incidência de Leucemia (Mulheres)	3,95/100.000	(10)
Percentual de LMC	10,00%	(11)
Pacientes com LMC em 3ª Linha	14,50%	(12)

SSS: Sistema de Saúde Suplementar; LMC: Leucemia mieloide crônica.

Em média: **25** novos pacientes por ano.

9- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS Tabnet [Internet]. 2022. Available from: http://www.ans.gov.br/anstabnet/
10 - Instituto Nacional de Câncer - INCA. Brasil - estimativa dos casos novos [Internet]. 2023. Available from: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil
11 - Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. 2021;1–39.
12 - Bosi GR, Fogliatto LM, Costa TEV, Grokoski KC, Pereira MP, Bugs N, et al. What happens to intolerant, relapsed or refractory chronic myeloid leukemia patients without access to clinical trials? Hematol Transfus Cell Ther. 2019;41(3):222–8.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Market-Share

ABHH® Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

- Para o cenário atual, foi assumido que nilotinibe e dasatinibe teriam 50% de mercado.
- Para o cenário proposto, foi considerado que ponatinibe teria 30% de participação do mercado no ano 1 e teria um ganho de mercado de 10% ao ano, finalizando no ano 5 com 70% de participação.

Comparador	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ponatinibe	30%	40%	50%	60%	70%
Nilotinibe	35%	30%	25%	20%	15%
Dasatinibe	35%	30%	25%	20%	15%

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Resultados

- Com a população elegível estimada, os custos para cada tratamento e os valores de market-share, o impacto orçamentário foi calculado.

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual	5.105.444	9.362.183	13.010.219	16.221.557	19.282.081	62.981.484
Cenário projetado	6.549.370	12.033.516	16.996.789	21.700.154	26.381.451	83.661.280
Incremental	**1.443.927**	**2.671.333**	**3.986.570**	**5.478.597**	**7.099.370**	**20.679.796**

PRINCIPAIS MENSAGENS

Atualmente os pacientes que apresentam falha aos TKI´s de segunda geração constituem um importante desafio terapêutico e uma necessidade médica ainda não atendida.

Ponatinibe é o único TKI de 3ª geração disponível no Brasil.

Perfil de eficácia:

Os resultados do **estudo PACE** mostram que o tratamento com **ponatinibe** é **eficaz mesmo em pacientes expostos a múltiplas linhas de tratamento.**

Os resultados do **estudo PACE *Follow up de 5 anos*** sugerem que a **resposta ao tratamento com ponatinibe é duradoura.**

Avaliação econômica:

A análise de custo-utilidade sugere que a incorporação de ponatinibe levará a um **incremento de custo com ganhos significativos em QALYs** (RCUI de R$ 611 e 782 mil por QALY ganho).

A análise de impacto orçamentário estimou um impacto acumulado de aproximadamente **R$20 milhões** em cinco anos.

OBRIGADO

APRESENTAÇÃO COSAÚDE ANS

NOVA TECNOLOGIA
Ponatinibe

Elaborada por Eduardo Blay
Diretor-Sócio

Para: ABRAMGE

10/04/2023 – Versão 1.0

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

SUBMISSÃO

Uso de Iclusig® (ponatinibe) no tratamento de resgate de pacientes com **leucemia mieloide crônica** com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração.

Material de submissão. Arquivo 20232000118_Formulário de Medicamento

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

SUBMISSÃO – TERCEIRA LINHA

Ponatinibe é indicado como opção de tratamento para pacientes com mutação T315I e/ou LMC me fase crônica com resistência ou intolerância a pelo menos dois inibidores de tirosina quinase ou pacientes nas fases blástica ou acelerada que são contraindicados para outros inibidores de tirosina quinase.

Material de submissão. Arquivo 20232000118_Formulário de Medicamento

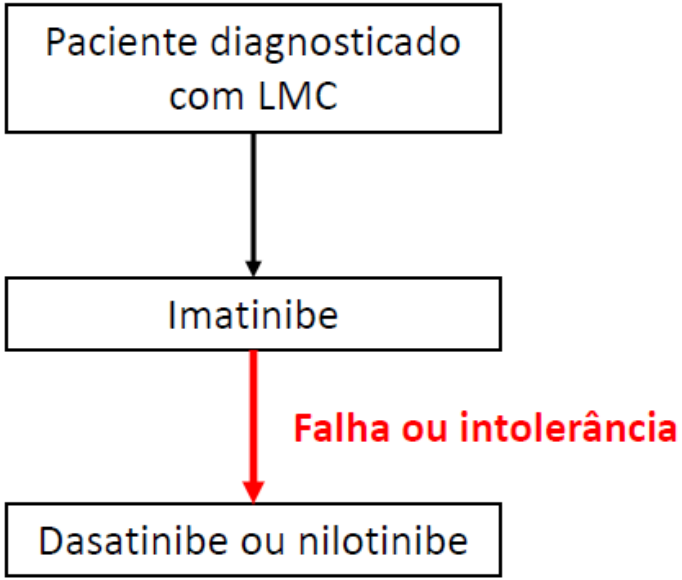
abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

ASSECTOR consultoria em gestão de saúde

abramge Associação Brasileira de Planos de Saúde

Fluxograma atual de manejo clínico da doença

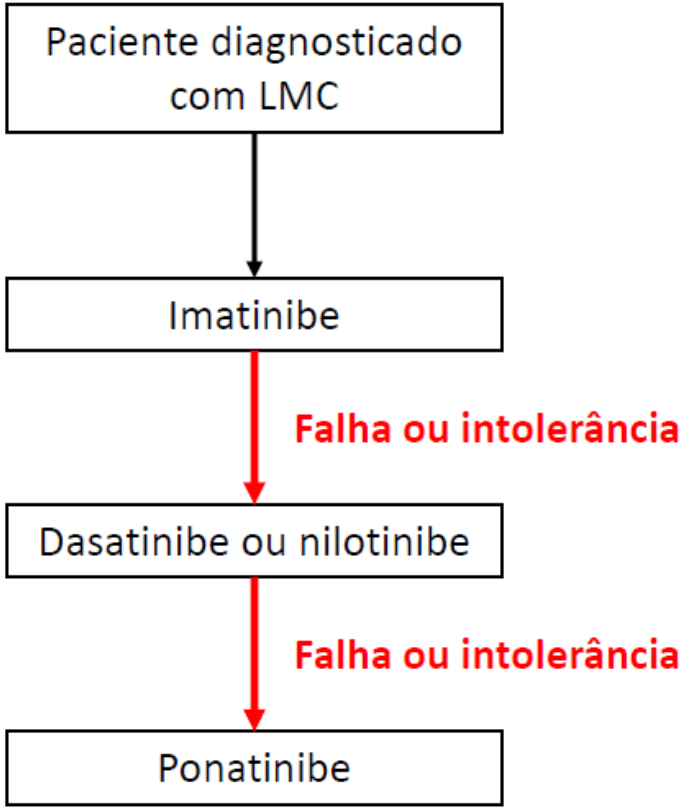


Fonte: Material de Submissão do Proponente 20232000118 _Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde

ASSECTOR consultoria em gestão de saúde

abramge Associação Brasileira de Planos de Saúde

Proposta de fluxograma de manejo clínico da doença



Fonte: Material de Submissão do Proponente 20232000118 _Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde

O que foi apresentado?

Proposta de estudo – PACE

Conduzimos um estudo de **fase 2** com ponatinibe em pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC) ou **leucemia linfoblástica aguda positiva para cromossomo Filadélfia (LLA Ph-positiva).**

Os estudos utilizados em ATS para a decisão de incorporar ou não uma nova tecnologia são os de fase 3.

Não foi comparado o Ponatinib com outra medicação de segunda linha – mundo real.

1. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias

J.E. Cortes, et al

N Engl J Med, Nov 7, 2013

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Estudo PACE - Cortes 2013 – estudo pivotal

Trata-se de **EC de fase II aberto, não controlado, não randomizado, sem cegamento.**

Além de não ser uma Revisão sistemática, **é um trabalho de baixo grau de evidência, do tipo "braço único"**.

1. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias
J.E. Cortes, et al

N Engl J Med, Nov 7, 2013

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Proposta de estudo

Além de ser um estudo **não controlado**, **não apresenta todos os resultados de segurança para a população** de interesse da PICO, **sendo alguns para a amostra total, que inclui pacientes com LLA**.

1. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias
J.E. Cortes, et al

N Engl J Med, Nov 7, 2013

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Results

Efeitos adversos mais comuns:

Trombocitopenia (37%)
Rash cutâneo (34%)
Pele seca (32%)
Dor abdominal (22%)
Trombose arterial grave (9%)
Descontinuidade do tratamento por efeito adverso (12%)

1. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias
J.E. Cortes, et al

N Engl J Med, Nov 7, 2013

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Proposta de estudo – sub análise

Trata-se de uma extensão de análise **para 5 anos** do estudo fase 2 PACE

Confirmou os dados de eficácia e de efeitos adversos

2. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial

J.E. Cortes, et al

The American Society of Hematology, 26 JUL 2018

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Table 2. Treatment-emergent AEs

	CP-CML, n = 270		AP-CML, n = 85		BP-CML, n = 62		Ph+ ALL, n = 32		Total, N = 449	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
Nonhematologic AEs, n (%)										
Abdominal pain	125 (46)	28 (10)	36 (42)	7 (8)	21 (34)	5 (8)	10 (31)	2 (6)	192 (43)	42 (9)
Rash*	127 (47)	10 (4)	32 (38)	4 (5)	22 (35)	3 (5)	7 (22)	1 (3)	188 (42)	18 (4)
Constipation	112 (41)	7 (3)	25 (29)	2 (2)	17 (27)	0	17 (53)	1 (3)	171 (38)	10 (2)
Headache	116 (43)	9 (3)	26 (31)	1 (1)	19 (31)	2 (3)	8 (25)	0	169 (38)	12 (3)
Dry skin	114 (42)	9 (3)	27 (32)	1 (1)	16 (26)	1 (2)	8 (25)	0	165 (37)	11 (2)
Fatigue	81 (30)	6 (2)	32 (38)	4 (5)	16 (26)	3 (5)	9 (28)	0	138 (31)	13 (3)
Hypertension†	99 (37)	37 (14)	22 (26)	9 (11)	13 (21)	5 (8)	8 (25)	3 (9)	142 (32)	54 (12)
Pyrexia	70 (26)	3 (1)	34 (40)	6 (7)	23 (37)	2 (3)	8 (25)	0	135 (30)	11 (2)
Arthralgia	90 (33)	8 (3)	29 (34)	2 (2)	12 (19)	0	4 (13)	0	135 (30)	10 (2)
Nausea	79 (29)	2 (<1)	27 (32)	0	21 (34)	1 (2)	7 (22)	0	134 (30)	3 (<1)
Diarrhea	54 (20)	2 (<1)	25 (29)	2 (2)	15 (24)	2 (3)	4 (13)	1 (3)	98 (22)	7 (2)
Increased lipase	73 (27)	34 (13)	13 (15)	11 (13)	9 (15)	8 (13)	3 (9)	2 (6)	98 (22)	55 (12)
Vomiting	50 (19)	4 (1)	23 (27)	0	17 (27)	1 (2)	8 (25)	0	98 (22)	5 (1)
Myalgia	65 (24)	3 (1)	18 (21)	0	11 (18)	0	2 (6)	0	96 (21)	3 (<1)
Pain in extremity	65 (24)	8 (3)	17 (20)	0	8 (13)	0	4 (13)	0	94 (21)	8 (2)
Hematologic AEs, n (%)										
Thrombocytopenia	123 (46)	95 (35)	45 (53)	37 (44)	23 (37)	22 (35)	7 (22)	6 (19)	198 (44)	160 (36)
Neutropenia	53 (20)	45 (17)	31 (37)	31 (37)	22 (35)	18 (29)	8 (25)	7 (22)	114 (25)	101 (22)
Anemia	53 (20)	28 (10)	31 (37)	19 (22)	21 (34)	20 (32)	8 (25)	6 (19)	113 (25)	73 (16)

O que foi apresentado?

Proposta de estudo – OPTIC – sub análise

Trata-se de uma extensão de análise, para variações de dose, do estudo fase 2 PACE

Foram analisadas as dosagens diárias de **15, 30 e 45 mg** por dia

3. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial

J.E. Cortes, et al

The American Society of Hematology, 25 NOV 2021

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Limitações declaradas

Desenho de estudo aberto

Resultados estatisticamente inconclusivos

Análises de subgrupo inconclusivas pelo pequeno tamanho da amostra

Estudo não controlado (sem comparador)

3. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial
J.E. Cortes, et al

The American Society of Hematology, 25 NOV 2021

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Table 2. Summary of response rates

Response	Cohort, n/n (%)		
	45 mg	30 mg	15 mg
≤1% *BCR-ABL1*^{IS} by 12 mo	48/93 (51.6)	33/93 (35.5)	23/91 (25.3)
Mutation status at baseline*			
T315I mutation	15/25 (60.0)	5/20 (25.0)	2/19 (10.5)
No T315I mutation	32/66 (48.5)	28/73 (38.4)	21/71 (29.6)
Mutation other than T315I	9/16 (56.3)	6/15 (40.0)	6/18 (33.3)
No mutation	23/50 (46.0)	22/58 (37.9)	15/53 (28.3)
Best response to last prior therapy			
CHR or worse	27/54 (50)	11/53 (20.8)	8/52 (15.4)
Better than CHR	14/28 (50)	17/29 (58.6)	9/23 (39.1)

*Four patients did not have a mutation test result at baseline.

O que foi apresentado?

Conclusão

Dose inicial de 45 mg, reduzida para 15 mg ao atingir 1% BCR-ABL1, o que **maximiza resposta (?)** enquanto minimiza a toxicidade e fornece uma **justificativa para explorar estratégias** de modificação de dose baseadas em resposta para outros TKI BCR-ABL1.

O nível de segurança para se sustentar esta sugestão é baixo.

3. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial

J.E. Cortes, et al

The American Society of Hematology, 25 NOV 2021

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Proposta do estudo

O estudo de fase 2 mostrou resultados robustos a longo prazo de benefício na **leucemia recidivante positiva para o cromossomo Filadélfia (Ph+); eventos oclusivos arteriais (EAO) ocorreram em ≥ 25% dos pacientes** com base no relatório do investigador.

No entanto, as taxas de EAO variam dependendo das definições e abordagem de relatório usadas.

4. Retrospective analysis of arterial occlusive events in the PACE trial by an independent adjudication committee

JL Januzzi, et al

Journal of Hematology & Oncology, 2022

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Conclusões

O estudo identificou taxas de AOE mais baixas do que as relatadas anteriormente, sugerindo superestimação anterior que pode refletir incorretamente o risco de EOA com Ponatinibe

AOEs relevantes (17% vs. 25%) e graves AOEs (16% vs. 20%)

4. Retrospective analysis of arterial occlusive events in the PACE trial by an independent adjudication committee

JL Januzzi, et al

Journal of Hematology & Oncology, 2022

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Pretendeu-se realizar uma Revisão Sistemática, porém com as seguintes graves limitações:

Comparação indireta

Um estudo fase 2, com sub análises, não controlado

O restante são estudos observacionais ou estudos com número limitado de pacientes, sem validade científica para inclusão em Revisão Sistemática

5. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in thethird-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemiaafter failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors

JH Lipton , et al

Leukemia Research, 2014

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Proposta do estudo

Comparar a eficácia de Ponatinib com inibidores de tirosina quinase de segunda geração (**2G-TKIs: bosutinib, dasatinib e nilotinib**) na LMC em fase crônica resistente/intolerante a um inibidor de tirosina quinase de segunda geração

5. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in thethird-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemiaafter failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors

JH Lipton , et al

Leukemia Research, 2014

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Declaração do estudo

Não há grandes estudos randomizados nesse cenário. Com exceção da subanálise ENACT e do estudo de fase 2 com **bosutinibe**, a literatura sobre 2G-TKIs após falha anterior de 2G-TKI **é restrita a estudos observacionais ou estudos com número limitado de pacientes**. **Além disso, há heterogeneidade considerável em termos de desenho de estudo e definição e relato de desfechos.**

5. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in thethird-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemiaafter failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors
JH Lipton , et al

Leukemia Research, 2014

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Declaração do estudo

Devido às limitações dos dados descritivos disponíveis, **não fomos capazes de examinar o efeito das diferenças no desenho do estudo e nas características basais do paciente na resposta observada ao tratamento de forma univariada, ou conduzir análises de efeitos**.

5. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in thethird-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemiaafter failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors

JH Lipton , et al

Leukemia Research, 2014

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Declaração do estudo

Devido às preocupações emergentes sobre a segurança do Ponatinibe e outros TKIs no tratamento de longo prazo da LMC, **será necessária uma avaliação mais cuidadosa do risco-benefício para pacientes individuais ao tomar decisões de tratamento.** Isso exigirá uma **melhor triagem de comorbidades, monitoramento cuidadoso de possíveis problemas sérios (particularmente problemas vasculares) e gerenciamento rigoroso de condições que podem aumentar o risco**.

5. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in thethird-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemiaafter failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors

JH Lipton , et al

Leukemia Research, 2014

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Conclusão

Com base nos dados disponíveis e **dadas as limitações de nossa análise, prevê-se** que o Ponatinibe forneça eficácia superior em comparação com a terapia sequencial com 2G-TKI em pacientes resistentes ou intolerantes para um 2G-TKI anterior.

O nível de segurança para se sustentar esta "previsão" é baixo.

5. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in thethird-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemiaafter failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors

JH Lipton , et al

Leukemia Research, 2014

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

As duas autoras, farmacêutica e biomédica, são funcionárias da Origin Health

Trata-se de um documento nomeado “Parecer técnico-científico: eficácia e segurança”

2.1 Iclusig® (cloridrato de ponatinibe) no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração
Parecer técnico-científico: eficácia e segurança
Leticia Dias e Laura Murta

Não publicado, Jan 2023

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Proposta do estudo

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de Iclusig® (ponatinibe) no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração.

2.1 Iclusig® (cloridrato de ponatinibe) no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração

Parecer técnico-científico: eficácia e segurança

Leticia Dias e Laura Murta

Não publicado, Jan 2023

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Declaração do estudo

Antes da introdução dos inibidores de tirosina quinase, a maioria dos pacientes com LMC evoluía a óbito me um período inferior a cinco anos.

Entretanto, a partir do advento dessa classe terapêutica, houve uma melhora no prognóstico desses pacientes, com aumento da sobrevida em cinco anos de 33% para **90%** e da sobrevida em dez anos de 11% para **84%.**

2.1 Iclusig® (cloridrato de ponatinibe) no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração

Parecer técnico-científico: eficácia e segurança

Leticia Dias e Laura Murta

Não publicado, Jan 2023

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Declaração do estudo

Nas últimas duas décadas a sobrevida global (SG) de pacientes com **LMC passou de cinco anos para valores muito próximos a expectativa de vida de pacientes saudáveis**.

Tal ganho só foi possível com o surgimento dos inibidores de tirosina quinase, que hoje é o tratamento padrão para esses pacientes, sendo recomendado por *guidelines* nacionais e internacionais. (5,15–18)

2.1 Iclusig® (cloridrato de ponatinibe) no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração

Leticia Dias e Laura Murta

Não publicado, Jan 2023

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Tabela 1. Tratamentos recomendados.

Fase	Linha	Medicamento
Todas	-	Hidroxiureia
Crônica	1a	Imatinibe
		Interferona
	2a	Dasatinibe
		Nilotinibe
	3a	Padronizado pelo hospital
Acelerada	1a	Imatinibe
	2a	Dasatinibe
		Nilotinibe
	3a	Padronizado pelo hospital
Blástica (aguda)	1a	Imatinibe
	2a	Dasatinibe
	3a	Padronizado pelo hospital

Fonte: Ministério da Saúde, 2021. (5)

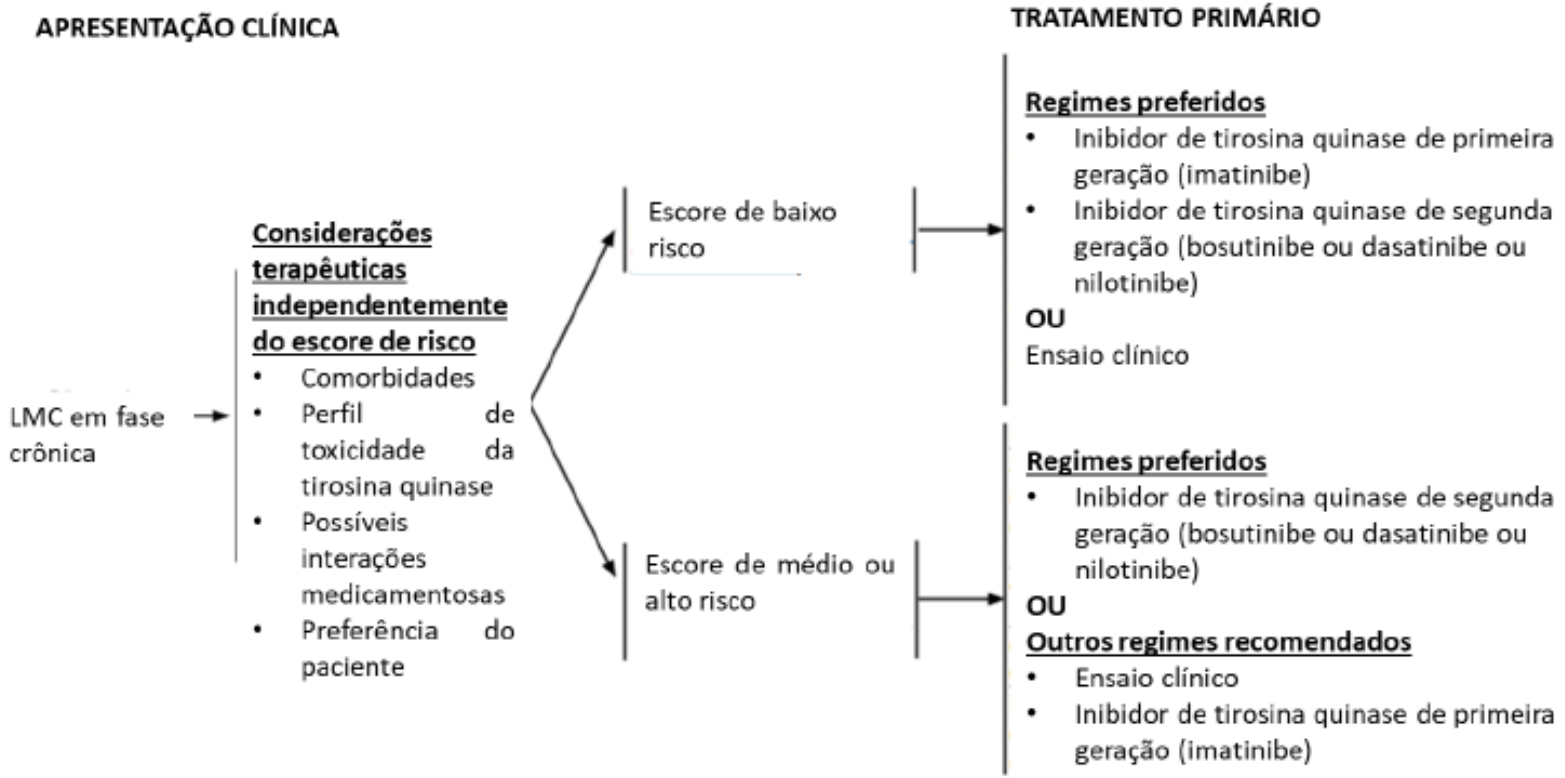
2.1 Iclusig® (cloridrato de ponatinibe) no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração

Parecer técnico-científico: eficácia e segurança

Leticia Dias e Laura Murta

Não publicado, Jan 2023

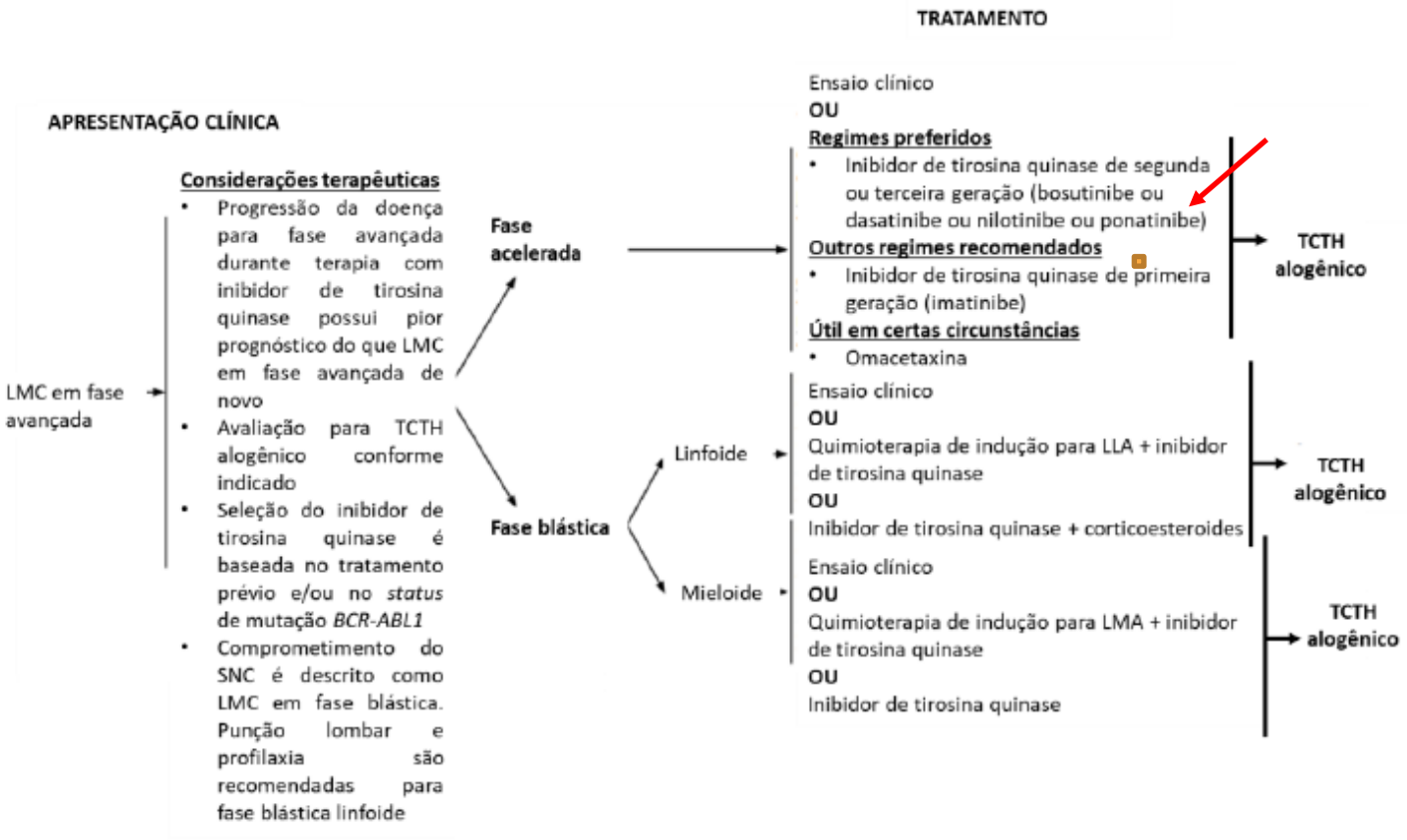
Figura 3. Esquema terapêutico para LMC em fase crônica.



Fonte: NCCN, 2022. (15) LMC: leucemia mieloide crônica.

National Comprehensive Cancer Network

Figura 4. Esquema terapêutico para LMC em fase acelerada e blástica.



Fonte: NCCN, 2022. (15) LMC: leucemia mieloide crônica; LLA: leucemia linfoblástica aguda; SNC: sistema nervoso central; TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas. **National Comprehensive Cancer Network**

4.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 2).

Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com LMC que falham ou são intolerantes aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração.
I - Intervenção	Iclusig® (cloridrato de ponatinibe) como tratamento de resgate
C - Comparação	Sem restrição de comparador
O - Desfechos	Avaliação clínica: SLP, SG, resposta, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos

Fonte: elaboração própria. LMC: leucemia mieloide crônica; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

Pergunta: Iclusig® (cloridrato de ponatinibe) é eficaz, seguro no tratamento de resgate de pacientes com LMC com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração?

2.1 Iclusig® (cloridrato de ponatinibe) no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração

Parecer técnico-científico: eficácia e segurança

Leticia Dias e Laura Murta

Não publicado, Jan 2023

Tabela 5. Estudos incluídos para análise.

	Autor	Publicação	Ano	Referência
1.	**Lipton *et al.***	*Leukemia Research*	2015	(31)
2.	**Cortes *et al.***	*The New England Journal of Medicine*	2013	(32)
3.	**Cortes *et al.***	*Blood*	2018	(33)
4.	**Januzzi *et al.***	*Journal of Hematology & Oncology*	2022	(34)
5.	**Cortes *et al.***	*Blood*	2021	(35)

Fonte: elaboração própria.

O que foi apresentado?

Definição de Revisão Sistemática

De acordo com o *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*, revisões sistemáticas de **estudos clínicos randomizados e controlados, fase 3, são consideradas o melhor nível de evidência científica (A1)** quando terapias são avaliadas. Isso se deve ao fato de que, estudos randomizados e controlados são considerados com excelente nível de evidência e a RS é um compilado de dados obtidos de diversos desses trabalhos sobre o mesmo tema.

2.1 Iclusig® (cloridrato de ponatinibe) no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração

Parecer técnico-científico: eficácia e segurança

Leticia Dias e Laura Murta

Não publicado, Jan 2023

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Definição de Revisão Sistemática

As revisões sistemáticas preparadas com base em investigações observacionais, como as **de coorte**, de caso-controle, transversal, série e relato de casos, bem como as de **estudos clínicos fase 2**, são classificadas **com grau de evidência B ou C, ou seja, baixo grau de evidência**.

2.1 Iclusig® (cloridrato de ponatinibe) no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração

Parecer técnico-científico: eficácia e segurança

Leticia Dias e Laura Murta

Não publicado, Jan 2023

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Tabela 6. Probabilidade de resposta.

	Probabilidade de resposta citogenética completa (ICr 95%)	Probabilidade de resposta citogenética maior (ICr 95%)
Dasatinibe	0,24 (0,09 a 0,45)	-
Nilotinibe	0,26 (0,21 a 0,32)	0,41 (0,35 a 0,47)
Dasatinibe ou nilotinibe	0,25 (0,18 a 0,32)	0,50 (0,31 a 0,69)
Ponatinibe	0,60 (0,52 a 0,68)	0,70 (0,62 a 0,77)

Fonte: Lipton, 2015. (31) ICr: intervalo de credibilidade.

Tabela 9. Eventos arteriais oclusivos e eventos tromboembólicos em pacientes com LMC em fase crônica (n=270).

	LMC em fase crônica (n=270)	
	Eventos não adjudicados	
	Todos	Grave
Eventos Arteriais Oclusivos - n (%)	84 (31)[1]	69 (26)[2]
Cardiovascular*	42 (16)	33 (12)
Cerebrovascular	35 (13)	28 (10)
Vascular periférico	38 (14)	31 (11)
Eventos arteriais oclusivos ajustados à exposição, pacientes com eventos por 100 pacientes-ano	14,1	10,9
Evento tromboembólico venoso - n (%)	15 (6)	13 (5)
Evento tromboembólico venoso ajustados à exposição, pacientes com eventos por 100 pacientes-ano	2,1	1,8

Fonte: Cortes, 2018. (33) LMC: leucemia mieloide crônica. [1] 46 pacientes apresentaram mais de um evento arterial oclusivo. [2] 31 pacientes apresentaram mais de um evento arterial oclusivo grave.

2.1 Iclusig® (cloridrato de ponatinibe) no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração

Parecer técnico-científico: eficácia e segurança

Leticia Dias e Laura Murta

Não publicado, Jan 2023

4.5.3 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 14. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Lipton, 2015 (31)	Cortes, 2013 (32)	Cortes, 2018 (33)	Januzzi, 2022 (34)	Cortes, 2021 (35)
Países	-	Austrália, Bélgica, França, Alemanha, Itália, Coreia do Sul, Holanda, Singapura, Espanha, Suécia e Reino Unido	Idem à Cortes *et al.*, 2013 (32)	Idem à Cortes *et al.*, 2013 (32)	Estados Unidos, Argentina, Austrália, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, França, Alemanha, Hong Kong, Itália, Coreia do Sul, Polônia, Portugal, Rússia, Singapura, Espanha, Suécia, Suíça, Taiwan, Reino Unido
Fonte de financiamento	ARIAD Pharmaceuticals	ARIAD Pharmaceuticals e Leukemia and Lymphoma Society Scholar in Clinical Research Awards	Idem à Cortes *et al.*, 2013 (32)	Idem à Cortes *et al.*, 2013 (32)	Millennium Pharmaceuticals, Inc
Desenho	Revisão sistemática com comparação indireta	EC de fase II aberto	Análise de seguimento de cinco anos do estudo PACE (32)	Análise de eventos arteriais oclusivos do estudo PACE (32)	ECR de fase II aberto
População	Pacientes com LMC que falharam a pelo menos um inibidor de tirosina quinase de segunda geração	Pacientes com LMC nas fases crônica, blástica e acelerada ou pacientes com LLA cromossomo Ph+ resistentes ou que apresentaram EAs inaceitáveis aos tratamentos com dasatinibe ou nilotinibe, ou pacientes com mutação *T315I*'	Idem à Cortes *et al.*, 2013 (32)	Idem à Cortes *et al.*, 2013 (32)	Pacientes com LMC em fase crônica resistentes ou intolerantes à terapia prévia com pelo menos dois inibidores de tirosina quinase ou com mutação *T315I*.
Intervenção e comparadores	Ponatinibe Dasatinibe Nilotinibe	Ponatinibe	Idem à Cortes *et al.*, 2013 (32)	Idem à Cortes *et al.*, 2013 (32)	Ponatinibe em doses de 45 mg, 30 mg e 15 mg

O que foi apresentado?

Proposta de estudo

Foi realizada uma análise de custo-utilidade, com modelo de sobrevida particionado de três estados de saúde, considerada a conduta usual de avaliações econômicas em oncologia.

As probabilidades de resposta, elemento essencial do estudo, foram obtidas de um estudo de **comparação indireta**.

2.2 Iclusig® (cloridrato de ponatinibe) no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração

Avaliação Econômica: Custo-Utilidade

Gabriel Marasco

Não publicado, Jan 2023

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Tabela 12. Resultados da análise de custo-utilidade.

Eventos Adversos	Ponatinibe	Nilotinibe	Dasatinibe
Custo total	R$ 2.772.011,03	R$ 1.560.052,17	R$ 1.297.525,75
Custo de tratamento	R$ 2.523.001,17	R$ 1.394.242,09	R$ 1.131.613,34
Custos pré-progressão	R$ 120.677,77	R$ 90.080,39	R$ 92.034,14
Custos pós-progressão	R$ 125.067,94	R$ 73.115,22	R$ 70.885,80
Custos de EAs	R$ 3.264,15	R$ 2.614,47	R$ 2.992,47
AVLP	7,75	5,76	5,89
AVAQ	7,32	5,34	5,44

EA: Evento adverso; AVLP: Anos de vida livres de progressão; AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade. Fonte: Elaboração própria.

Tabela 13. Razão de custo-efetividade incremental.

Incremental vs. Ponatinibe	Nilotinibe	Dasatinibe
Custo total	R$ 1.211.958,85	R$ 1.474.485,28
AVLP	1,99	1,86
AVAQ	1,98	1,88
RCEI (R$/AVLP)	**R$ 610.264,88**	**R$ 793.098,28**
RCUI (R$/AVAQ)	**R$ 611.540,47**	**R$ 782.423,69**

AVLP: Anos de vida livres de progressão; AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; RCUI: Razão de custo-utilidade incremental. Fonte: Elaboração própria.

O que foi apresentado?

As medidas de Utility foram obtidas de um estudo sobre **LLA – Leucemia Linfoblástica Aguda**, **com 123 pacientes.**

2.2 Iclusig® (cloridrato de ponatinibe) no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou *intolerância aos inibidores* de tirosina quinase de segunda geração

Avaliação Econômica: Custo-Utilidade

Gabriel Marasco

Não publicado, Jan 2023

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Tabela 3. Custos considerados na análise.

Comparador	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ponatinibe	R$ 413.272,20	R$ 260.983,75	R$ 222.052,90	R$ 203.272,25	R$ 189.434,52
Nilotinibe	R$ 234.200,39	R$ 184.264,33	R$ 157.779,39	R$ 138.787,45	R$ 122.198,31
Dasatinibe	R$ 191.253,25	R$ 152.736,73	R$ 132.181,90	R$ 116.742,30	R$ 122.198,31

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 10. Resultado da análise de impacto orçamentário (R$).

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual	5.105.444	9.362.183	13.010.219	16.221.557	19.282.081	62.981.484
Cenário projetado	6.549.370	12.033.516	16.996.789	21.700.154	26.381.451	83.661.280
Incremental	**1.443.927**	**2.671.333**	**3.986.570**	**5.478.597**	**7.099.370**	**20.679.796**

Fonte: Elaboração própria.

Aprovações

Anvisa – Sim

PCDT MS CONITEC Nº 528/2021 - Não

FDA – Sim

NICE – Sim

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Aprovação NICE

Apesar das comparações indiretas e incertezas referentes ao modelo econômico utilizado, a recomendação do Comitê Avaliador do NICE foi de incorporar o ponatinibe como opção terapêutica entre adultos com LMC que falharam (por resistência ou intolerância) aos inibidores de tirosino quinase de segunda geração em quem o uso de imatinibe não é apropriado ou entre pacientes que apresentem a mutação T315I, **considerando acordo comercial entre o sistema de saúde britânico e a companhia (PAS)**

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Informações da Bula

Eventos Oclusivos Arteriais (EOAs), incluindo **fatalidades**, ocorreram em pacientes tratados com ICLUSIG. EOAs incluíram **infarte fatal do miocárdio, acidente vascular cerebral, estenose de grandes vasos arteriais do cérebro, doença vascular periférica grave e necessidade de procedimentos urgentes de revascularização**

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Informações da Bula

Pacientes com e sem fatores de risco cardiovascular, incluindo pacientes com 50 anos ou menos, experimentaram estes eventos. Monitore a evidência de EOAs. Interrompa ou suspenda o ICLUSIG com base na gravidade. Considere o risco-benefício para orientar a decisão de reiniciar o ICLUSIG.

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Parecer

- Na situação atual da LLC a sobrevida em cinco anos é de 90% e da sobrevida em dez anos é de 84%. Considerando a idade média de diagnóstico – 60 anos, esta sobrevida é melhor que a da população geral – IBGE
- O material apresentado não demonstra que a situação atual de saúde seria significativamente alterada para melhor, com a incorporação do Ponatinibe

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Parecer

- Os estudos apresentados **são muito frágeis**, em termos de evidências científicas, de efetividade e, em especial, de segurança e demonstram **riscos inaceitáveis de fenômenos graves, tromboembólicos e de trombocitopenia**

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Parecer

- o custo incremental apresentado para 5 anos, foi de R$ 20.679.796

CONCLUSÃO

- Nosso parecer é pela **não incorporação** do Ponatinibe

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

UAT 93

CLORIDRATO DE PONATINIBE PARA O TRATAMENTO DE RESGATE DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC) COM FALHA OU INTOLERÂNCIA AOS INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE DE SEGUNDA GERAÇÃO

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

15ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

18/04/2023

PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO

- **Protocolo:** 2023.2.000118.
- **Proponente:** Pint Pharma Produtos Medico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda.
- **Nº UAT:** 93.
- **Tipo de PAR:** Incorporação.
- **Tecnologia:** Cloridrato de ponatinibe.
- **Indicação de uso:** Tratamento de resgate de pacientes com LMC com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** dasatinibe, nilotinibe e transplante de células-tronco hematopoiéticas.

PERGUNTA DE PESQUISA Cloridrato de ponatinibe é eficaz e seguro no tratamento de resgate de adultos com LMC com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração?	
P (população)	Adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração.
I (intervenção)	Cloridrato de ponatinibe.
C (comparadores)	Placebo + tratamento de suporte, tratamento de suporte isolado e tecnologias disponíveis no rol (dasatinibe, nilotinibe e transplante de células-tronco hematopoiéticas)
O (desfecho)	Primários: sobrevida global; sobrevida livre de progressão; eventos adversos graves. Secundários: quaisquer eventos adversos; taxa de resposta completa; 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, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

- Foram selecionados os seguintes estudos:

  - **Três ensaios clínicos fase II:**
    - Cortes, 2013 - Estudo OPTIC (relatado em 8 publicações)
    - Tojo, 2017
    - Cortes, 2021 - Estudo PACE (relatado em 19 publicações)

  - **Uma revisão sistemática:**
    - Lipton, 2015

Estudo (Autor, ano)	Cortes 2021 (Estudo PACE)	Cortes 2013 (Estudo OPTIC)	Tojo 2017	Lipton 2015
País	11 países	61 centros de 19 países	Japão	-
População de interesse (n)	• Adultos com LMC, em fase crônica, acelerada ou blástica, ou com LLA Ph+, resistente/ intolerante a dasatinibe ou nilotinibe, ou pacientes com mutação T315I. • 449 participantes incluídos: 375 (88%) LMC resistentes ao dasatinibe ou nilotinibe.	• Adulto com LMC, em fase crônica, resistentes ou intolerantes à terapia prévia com pelo menos dois inibidores de tirosina quinase ou com mutação T315I. • 283 participantes incluídos	• Adultos com LMC em fase crônica, acelerada ou blástica, resistente/ intolerante a dasatinibe ou nilotinibe, ou com LLA Ph+ resistente/intolerante a ≥1 inibidores de tirosina quinase. • Apenas os dados de LMC foram analisados. • 33 participantes incluídos (23 LMC e 12 LLA)	• Adultos com LMC que falharam a pelo menos um inibidor de tirosina quinase de segunda linha. • 12 estudos incluídos (total 586 participantes)
Intervenção (n)	Ponatinibe (45 mg/dia) (n=449)	Ponatinibe (45 mg/dia) (n = 94)	Ponatinibe (45 mg/dia) (n = 33)	Ponatinibe (qualquer dose)
Comparadores (n)	Não houve grupo comparador.	Ponatinibe (30 mg/dia, n = 94; e 15 mg/dia, n = 94)	Não houve grupo comparador.	Dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe e bafetinibe

Desfechos e *time point* de avaliação (*conforme relatado pelo estudo*)	Primário • Resposta citogenética	Primário • Resposta citogenética	Primário • Resposta citogenética • Resposta hematológica (para LMC avançado)	Primário • Resposta citogenética
	Secundários • Resposta hematológica • Resposta molecular • Tempo para resposta • Sobrevida livre de progressão • Sobrevida global • Eventos adversos Os participantes foram avaliados em 12 meses e 5 anos.	Secundários • Tempo para resposta • Sobrevida livre de progressão • Sobrevida global • Eventos adversos Os participantes foram avaliados em 12 e 24 meses.	Secundários • Resposta molecular • Tempo para resposta • Sobrevida livre de progressão • Sobrevida global • Eventos adversos Os participantes foram avaliados em 12 meses.	Não há.
Financiamento	ARIAD Pharmaceuticals	Millennium Pharmaceuticals	ARIAD Pharmaceuticals	ARIAD Pharmaceuticals

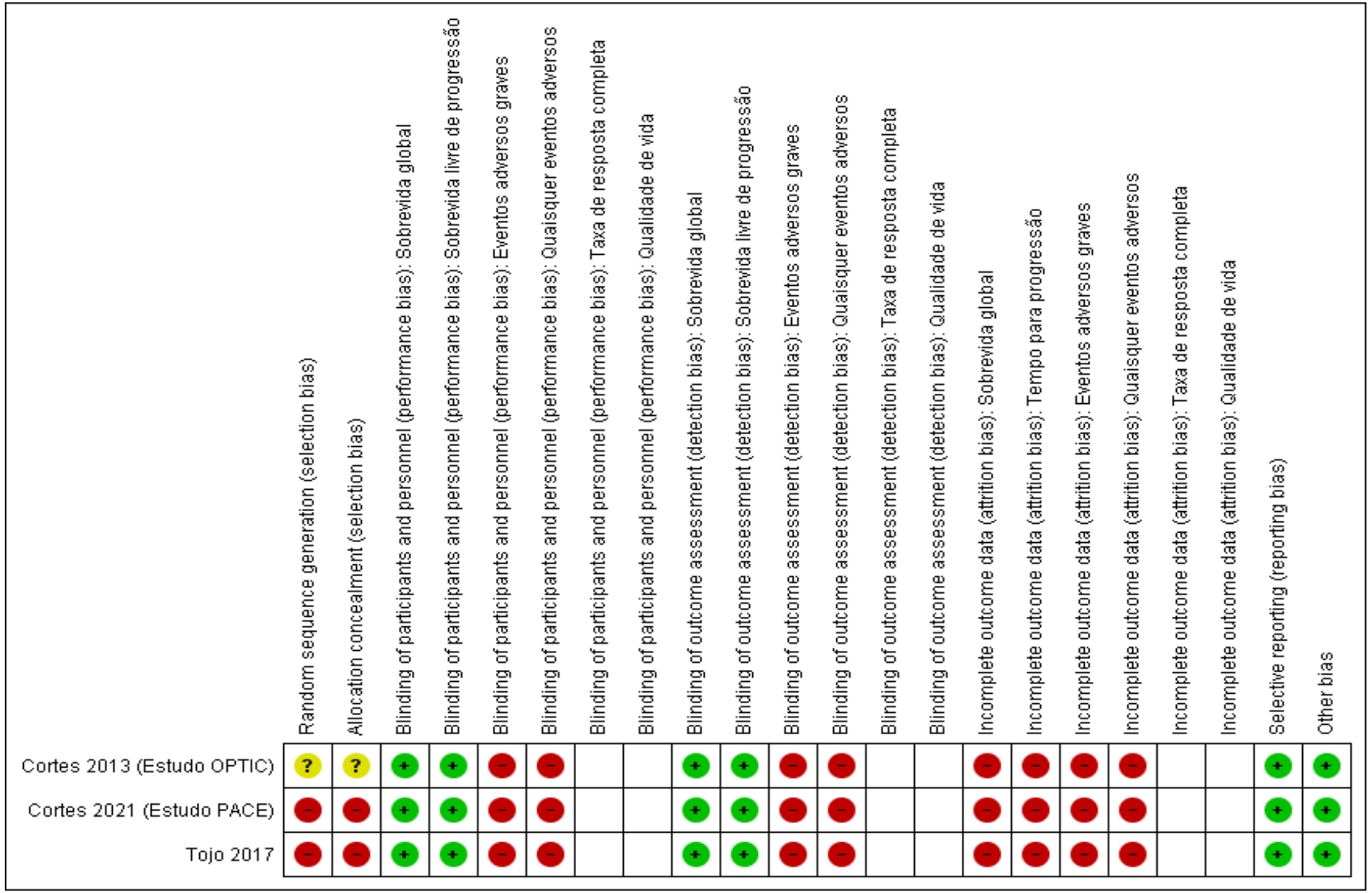
LLA: leucemia linfocitica aguda; LMC: leucemia mieloide crônica; Ph+: cromossomo Philadelphia positivo.

- Apenas a dose recomendada em bula (45 mg/dia) foi considerada.
- A revisão sistemática incluída não avaliou os desfechos de interesse propostos e, portanto, seus resultados não foram relatados.
- Os desfechos qualidade de vida e taxa de resposta completa não foram avaliados por nenhum estudo incluído.

QUALIDADE METODOLÓGICA – ensaios clínicos fase II incluídos

- Não há ferramenta específica para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos fase I/II. Portanto, foi utilizada a primeira versão da ferramenta RoB da Cochrane por permitir uma avaliação rigorosa do risco de viés de seleção, refletindo de modo apropriado a incerteza associada ao desenho de estudo.

- A análise apontou para um risco de viés alto para maioria dos domínios avaliados, exceto mascaramento e relato seletivo para os desfechos SG e SLP, classificados como baixo risco de viés.



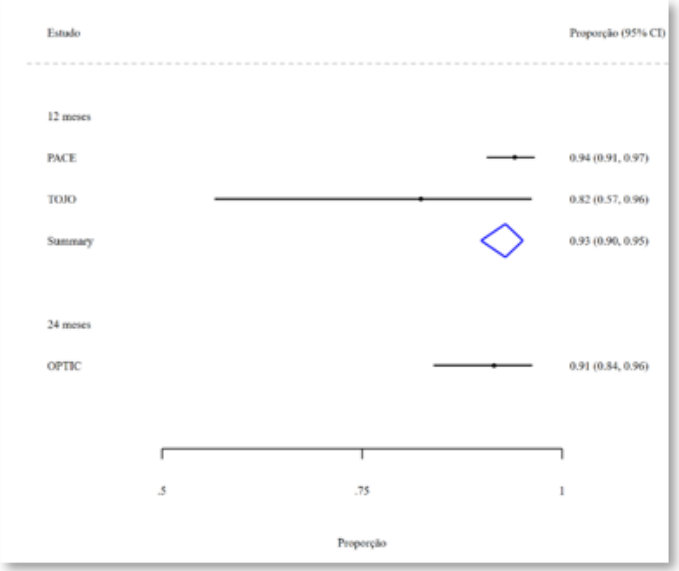
ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

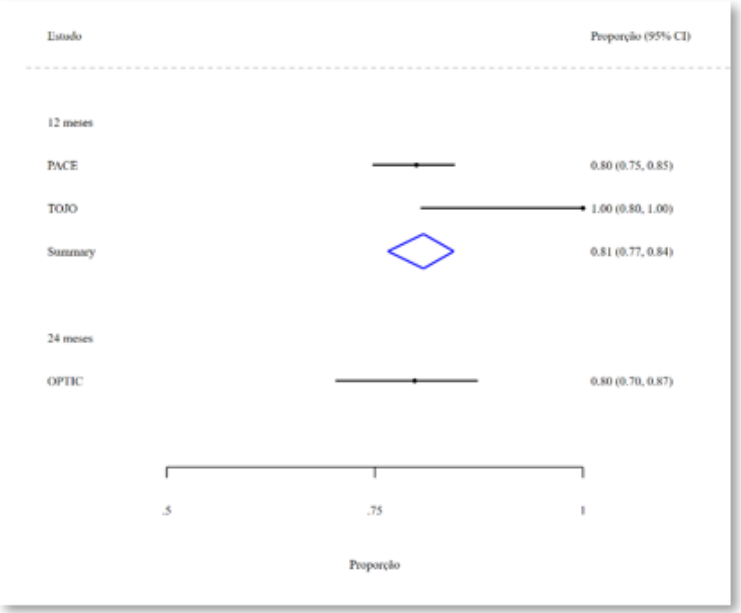
QUALIDADE METODOLÓGICA - revisão sistemática

Ferramenta AMSTAR-2	Lipton 2014
1. Pergunta da pesquisa (PICO)	Não
2. Protocolo registrado antes do início da revisão*	Não
3. Justificativa para a seleção do desenho de estudo	Não
4. Estratégias de busca adequadas*	Não
5. Seleção de estudo em duplicata	Não
6. Extração de dados em duplicata	Não
7. Relato e justificativa dos estudos excluídos*	Não
8. Descrição detalhada dos estudos incluídos	Não
9. Avaliação do risco de viés*	Não
10. Fontes de financiamento dos estudos incluídos	Não
11. Métodos estatísticos apropriados*	Não
12. Impacto do risco de viés nas metanálises	Não
13. Risco de viés na interpretação e resultados*	Não
14. Discussão e explicação da heterogeneidade	Não
15. Investigação e discussão de publicação*	Não
16. Conflito de interesse dos autores da revisão	Sim
Total	**Qualidade criticamente baixa**

**Domínios considerados críticos na ferramenta AMSTAR-2. O AMSTAR-2 fornece orientação para classificar a qualidade da revisão sistemática como: criticamente baixa (mais de uma falha crítica); baixo (uma falha crítica); moderada (mais de uma falha não crítica) e alta (nenhuma falha ou falha não crítica).* [6]

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

Sobrevida global	LMC fase crônica (12 meses): 93% (IC 95% 90 a 95%, 2 estudos, n = 287) LMC fase crônica (24 meses): 91% (IC 95% 84 a 96%, 1 estudo, n = 94)  12 meses: • LMC fase acelerada: 84% (n = 85, 1 estudo) • LMC fase blástica: 29% (n = 62, 1 estudo) 5 anos: • LMC fase crônica: 73% (n = 270, 1 estudo) • LMC fase acelerada: 49% (n = 85, 1 estudo) • LMC fase blástica: 9% (n = 62, 1 estudo)

Sobrevida livre de progressão	LMC fase crônica (12 meses): 80% (IC 95% 70 a 87%, 2 estudos, n = 287) LMC fase crônica (24 meses): 80% (IC 95% 70 a 87%, 1 estudo, n = 94)  12 meses: • LMC fase acelerada: 55% (n = 85, 1 estudo) • LMC fase blástica: 19% (n = 62, 1 estudo) 5 anos: • LMC fase crônica: 53% (n = 270, 1 estudo) • LMC fase acelerada: 22% (n = 85, 1 estudo) • LMC fase blástica: 3,7% (n = 62, 1 estudo)

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

RESULTADOS

	Cortes 2021 (Estudo PACE)	Cortes 2013 (Estudo OPTIC)	Tojo 2017
Eventos adversos graves	Frequência de eventos adversos graves que ocorreram em pelo menos 20% dos participantes, em 5 anos: • LMC fase crônica (n = 270): – trombocitopenia graus 3 e 4 (35%) – eventos arteriais oclusivos (26%) • LMC fase acelerada (n = 85): – trombocitopenia graus 3 e 4 (44%) – Neutropenia graus 3 e 4 (37%) • LMC fase blástica (n = 62): – trombocitopenia graus 3 e 4 (35%) – anemia graus 3 e 4 (32%)	Total EA graves após 24 meses: 34% (n = 94*) **O estudo incluiu apenas participantes com LMC fase crônica.*	Frequência de eventos adversos graves que ocorreram em pelo menos 20% dos participantes, após 12 meses: • LMC fase crônica (n = 17*): – trombocitopenia graus 3 e 4 (47%) – eventos arteriais oclusivos: 18% **Não há dados separados para os participantes com LMC fases acelerada e blástica.*

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

Quaisquer eventos adversos	Frequência de eventos que ocorreram em pelo menos 20% dos participantes, em 5 anos: • LMC fase crônica (n = 270): – rash cutâneo (47%) – dor abdominal (46%) – trombocitopenia graus 1 e 2 (46%) – cefaleia (43%) – pele seca (42%) – constipação (41%) • LMC fase acelerada (n = 85): – trombocitopenia graus 1 e 2 (53%) – dor abdominal (42%) – rash cutâneo (38%) – pele seca (32%) – cefaleia (31%) • LMC fase blástica (n = 62): – rash cutâneo (38%) – trombocitopenia graus 1 e 2 (37%) – dor abdominal (34%) – cefaleia (31%)	Total qualquer EA: 100% (n = 94*) **O estudo incluiu apenas participantes com LMC fase crônica.*	Frequência de eventos adversos graves que ocorreram em pelo menos 20% dos participantes: • LMC fase crônica (n = 17*): – pirexia (59%) – hipertensão (53%) – trombocitopenia graus 1 e 2 (65%) – rash cutâneo (41%) **Não há dados separados para os participantes com LMC fases acelerda/ e blástica.*

CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI) Risco com ponatinibe	Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Sobrevida global	93% vivos após 12 meses	-	287 (2 estudos)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA[a,b,c]	Há incertezas sobre o efeito do ponatinibe.
	91% vivos após 24 meses	-	94 (1 estudos)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA[a,b]	Há incertezas sobre o efeito do ponatinibe.
Sobrevida livre de progressão	81% livres de progressão após 12 meses	-	287 (2 estudos)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA[a,b,c]	Há incertezas sobre o efeito do ponatinibe.
	80% livres de progressão após 24 meses	-	94 (1 estudos)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA[a,b]	Há incertezas sobre o efeito do ponatinibe.
Eventos adversos graves (12 meses)	34% dos participantes apresentaram pelo menos um evento adverso grave	-	94 (1 estudo)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA[a,b]	Há incertezas sobre o efeito do ponatinibe.
Quaisquer eventos adversos (12 meses)	100% dos participantes apresentaram pelo menos um evento adverso	-	94 (1 estudo)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA[a,b]	Há incertezas sobre o efeito do ponatinibe.

IC: Intervalo de confiança.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada

Explicações

a. Limitações metodológicas: alto risco de viés de seleção, performance, detecção e atrito (redução de dois níveis).
b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral (redução de um nível).
c. Evidências indiretas (*indirectness*): a população dos estudos inclui participantes com leucemia mieloide crônica (LMC) e leucemia linfocitica aguda (LLA).

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

CONCLUSÃO

- Há incertezas relacionadas à limitações metodológicas, imprecisão e evidências indiretas. Portanto, as evidências foram classificadas como de certeza muito baixa para todos os desfechos, apontando que há muito pouca confiança nas estimativas de eficácia e segurança do ponatinibe em adultos com LMC com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração.

- As agências CADTH (Canadá), NICE (Reino Unido), PBS (Austrália) e SMC (Escócia) recomendam o reembolso de ponatinibe para o tratamento de adultos com LMC. A Conitec (Brasil) não avaliou, até o momento, esta tecnologia para a população proposta.

- **Tipo de estudo:** custo-*utility*

- **Comparadores:** nilotinibe e dasatinibe

- **Resultado:**

  R$ 611.540,47 por QALY (vs nilotinibe)
  R$ 782.423,69 por QALY (vs dasatinibe)

- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:** O modelo apresentado pelos proponentes foi considerado válido pelos pareceristas que apontaram como principal limitação a imprecisão nos parâmetros de eficácia e segurança derivados de estudos de fase II sem grupo comparador

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- **População-alvo calculada pelo método epidemiológico:** 57 pacientes em média por ano
- **Comparadores:** nilotinibe e dasatinibe
- **Difusão:** 10% a 50% em 5 anos
- **Custos:** custos diretos com os medicamentos tabela CMED (PF + 18%)
- **Impacto orçamentário incremental:** em 5 anos R$13,2 milhões (média anual de R$2,6 milhões)

Obrigada!

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 **18/04/2023**

N°	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANDRÉA DANTAS MOTA	ANS
3	ANETE MARIA GAMA	ANS
4	ANETE SEVCIOVIC GRUMACH	ASBAI ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA ALERGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA
5	ANNA PAULA N. DE SOUSA	ANS
6	ANNE KARIN BORGES	ANS
7	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	CAMILA PEPE	ORIGIN
10	CARLA VALERIAMARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
12	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
13	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
14	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
16	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
17	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
18	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	ANS
19	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ABRAMGE
20	EDUARDO PAULINO	SBOC
21	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
22	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)
23	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

24	FRANCISCO JOSE DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
25	HELENA ESTEVES	ONCOGUIA
26	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAUDE
27	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
28	JOÃO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
29	JOAO PAULO REIS NETO	JOAO PAULO REIS NETO
30	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
31	LUCAS OKUMURA	ASTRAZENECA
32	LUIS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
33	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
34	MARIA FEITOSA LACERDA	PROCON SP
35	MARIANA SASSE	ASTRAZENECA
36	MARTA SUNDFELD	ANS
37	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
38	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
39	NATÁLIA CALDEIRA DE CARVALHO	TAKEDA
40	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
41	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
42	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
43	RENATA DE CAMPOS LOPES DA SILVA	ANS
44	RICARDO SAAD HENRIQUES	BAYER
45	RILDO PINTO DA SILVA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA (CNI)
46	RUBENS PARK	BAYER
47	SILVANA M B KELLES	UNIMED BH/ UNIMED BRASIL
48	SIM0NE HAASE KRAUSE	ANS
49	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
50	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE