

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Encorafenibe e binimetinibe em associação para tratamento de adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (UAT 100)

No dia 25 de julho de 2023, na 18ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Encorafenibe e binimetinibe em associação para tratamento de adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600*.

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 WYETH INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA seguida da apresentação de contrapontos por representantes da ABRAMGE e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

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

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

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

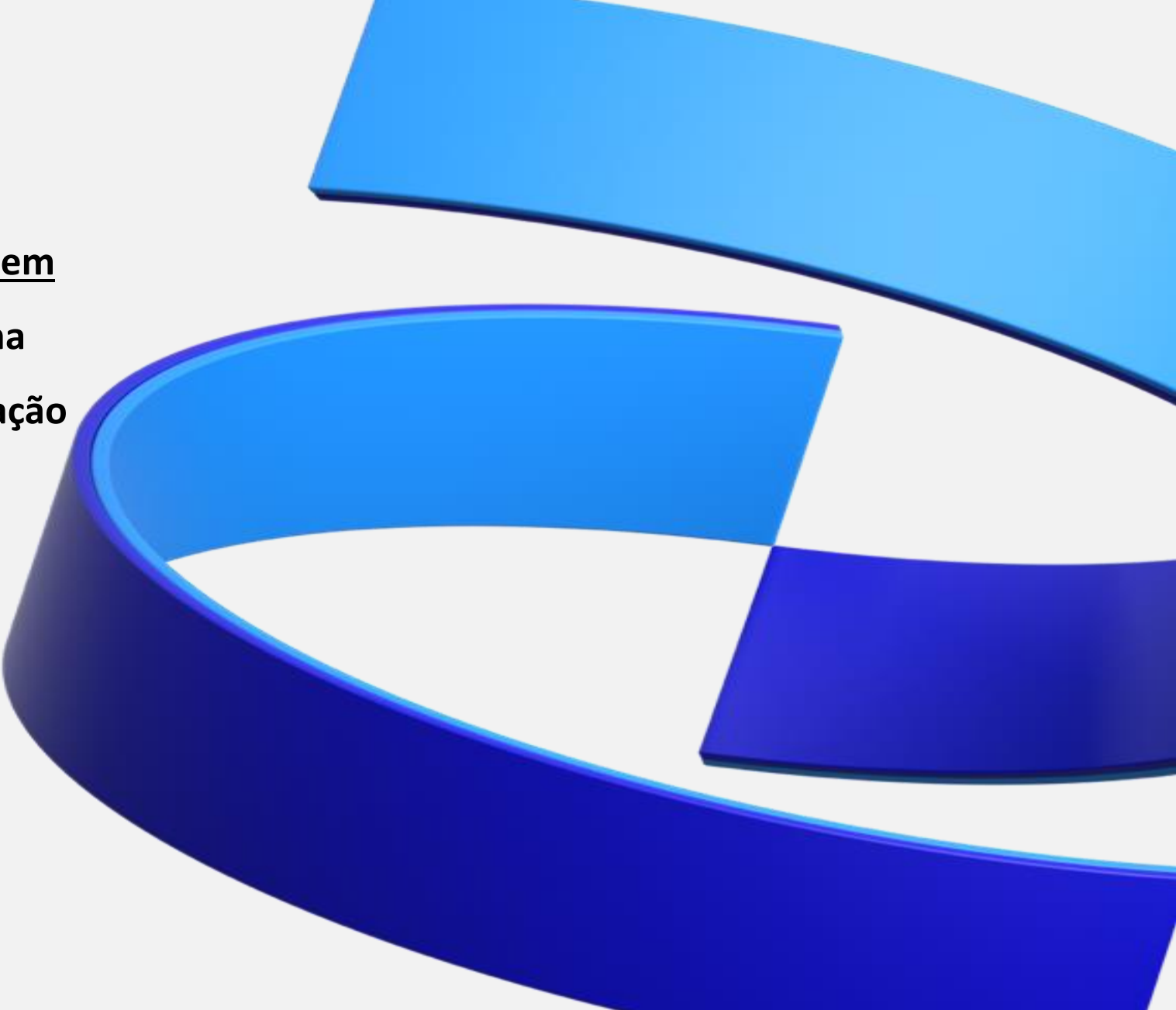
- ABRAMGE: Incertezas dentro de um cenário de evidências baixas ou muito baixas de eficiência e segurança com um modelo de análise econômica inadequado para a situação (custo minimização) faz com que nossa posição seja DESFAVORÁVEL a incorporação;
- FenaSaúde, CMB, SINO, Unimed do Brasil acompanham a manifestação da ABRAMGE;
- CNS, CFO, COFEN, Fundação Procon SP, Federação Brasileira de Hospitais – FBH, Federação Brasileira de Hemofilia e AMB manifestam parecer favorável à incorporação;
- UNIDAS: Considerando as incertezas nos resultados dos trabalhos apresentados e que foi bem descrita na conclusão da ANS inclusive; o custo elevado e ainda a existência de opção de tratamento para a condição apresentada pelo proponente, a UNIDAS não é favorável, no momento, à incorporação da proposta feita pela Pfizer;

- CFM é favorável a incorporação. O perfil de segurança e efeitos colaterais da combinação é importante no arsenal terapêutico e disponibilidade nos casos concretos dentro da autonomia médica.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença



**Encorafenibe (Braftovi®) associado ao
binimetinibe (Mektovi®) para tratamento, em
primeira linha, de pacientes com melanoma
(irressecável ou metastático) e com a mutação
BRAF V600**

Fabício Ruzon

Gerente médico oncologia

Rodrigo Alexandre

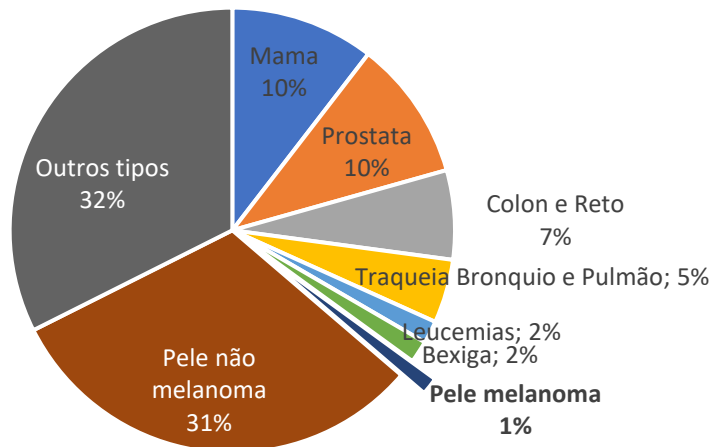
Gerente de Farmacoeconomia



Aspectos Clínicos

Epidemiologia

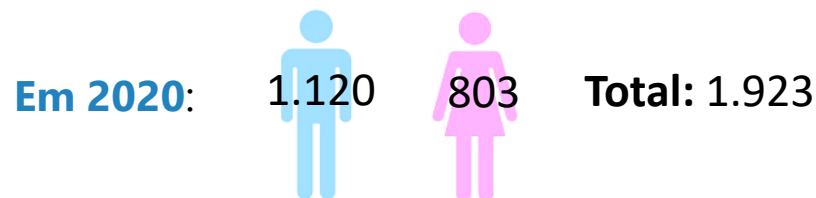
Melanoma vs. outros tipos de tumor



Estimativa de novos casos por ano – INCA

	Melanoma
Triênio 2023-2025	8.980

Mortalidade – Atlas de Mortalidade por câncer



Mutação BRAF em melanoma

Cerca de **40-50%** dos melanomas possuem mutação somática no gene **BRAF**

V600E
(valina para ácido glutâmico)
75-90%

V600K
(valina para lisina)
10-30%

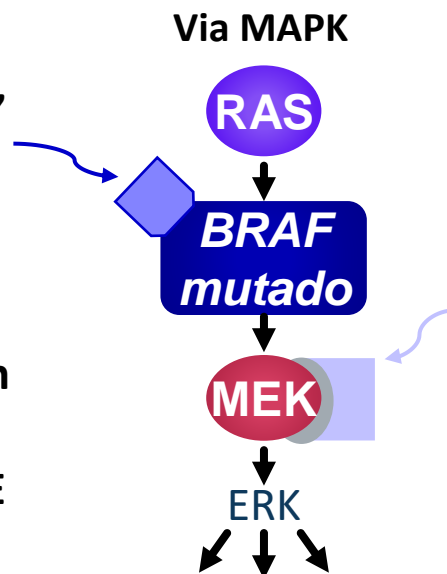
V600R
(valina para arginina)
1-3%



Via do BRAF e MEK

Encorafenibe + Binimetinibe: mecanismo de ação

Encorafenibe: é um inibidor de RAF quinase, seletivo e reversível, disponível por via oral, que suprime a via RAF-MEK-ERK em células tumorais que expressam várias formas mutantes de BRAF quinase (V600E e K)

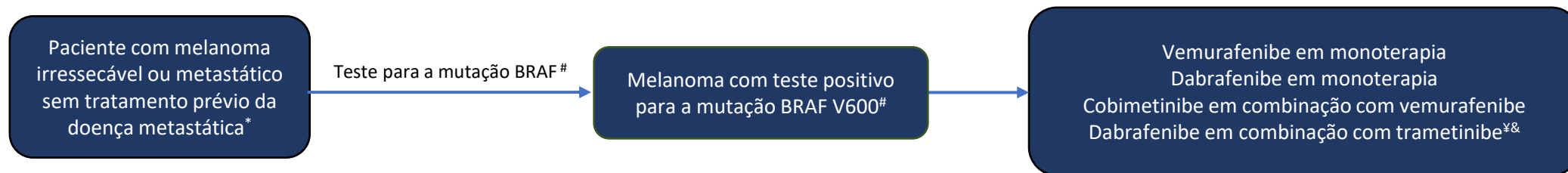


Binimetinibe: é um inibidor reversível, não competitivo de ATP, disponível oralmente que suprime a ativação de MEK1 e MEK2.

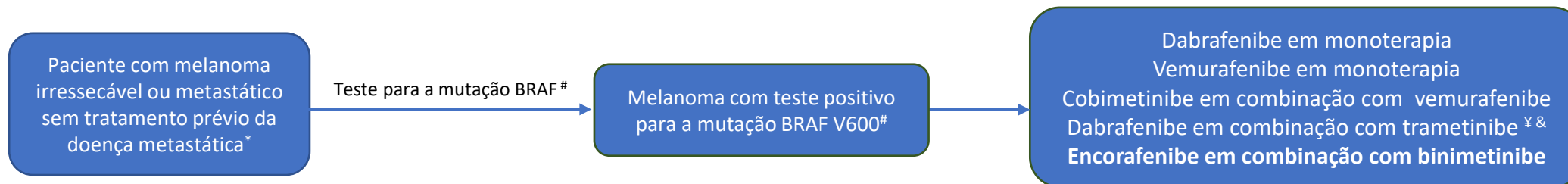
↓ Proliferação
↓ Sobrevivência
↓ Invasão
↓ Metástase

Fluxograma de tratamento do melanoma

Pacientes com melanoma irressecável ou metastático e com a mutação BRAF V600 – cenário atual na ANS



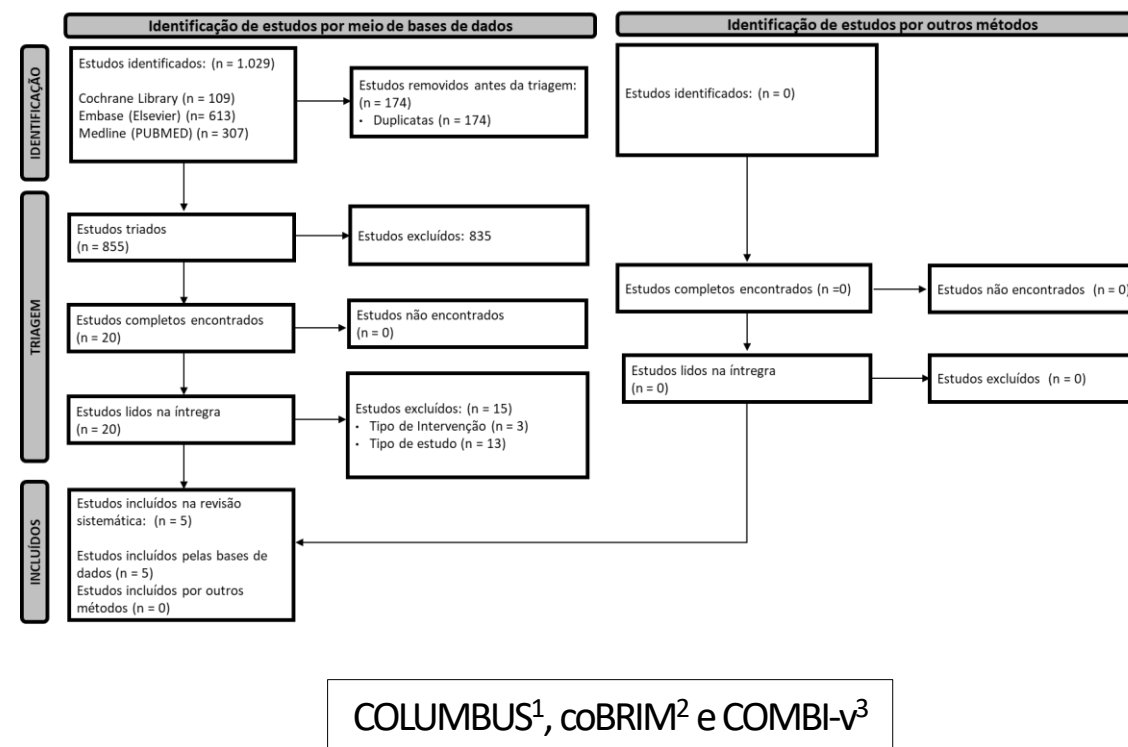
Pacientes com melanoma irressecável ou metastático e com a mutação BRAF V600 – cenário futuro na ANS



Evidências clínicas

Qual a eficácia e a segurança da associação do encorafenibe + binimetinibe no tratamento, **em primeira linha**, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) e com a mutação BRAF V600, em comparação às duas terapias-alvo (dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe)?

População	Pacientes adultos com melanoma (irressecável ou metastático) com mutação BRAF V600, que não fizeram tratamento sistêmico prévio
Intervenção	Encorafenibe associado ao binimetinibe.
Comparadores	Dabrafenibe associado ao trametinibe Vemurafenibe associado ao cobimetinibe
Desfechos (outcomes)	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Taxa de resposta objetiva Taxa de resposta completa Eventos adversos graves e não-graves
Desenho de estudo (study)	Revisão sistemática (com ou sem meta-análise em pares ou por comparação indireta) de ensaios clínicos randomizados ou ensaios clínicos randomizados



— Métodos da meta-análise em rede (NMA)

Modelo linear generalizado de NMA Bayesiano

- Informações externas na análise
- Considera as incertezas nas estimativas de modo mais apropriado
- Fornece declarações probabilísticas mais simples para a interpretação clínica
- Preserva a randomização de cada estudo
- Possibilita a estimação de efeitos de tratamentos (diretos e indiretos)

Modelo de efeito fixo

- Efeito relativo de uma determinada intervenção é o mesmo em todas as populações

Resultados

- Hazard ratio e risco relativo com os respectivos intervalos de credibilidade 95%

Ranqueamento

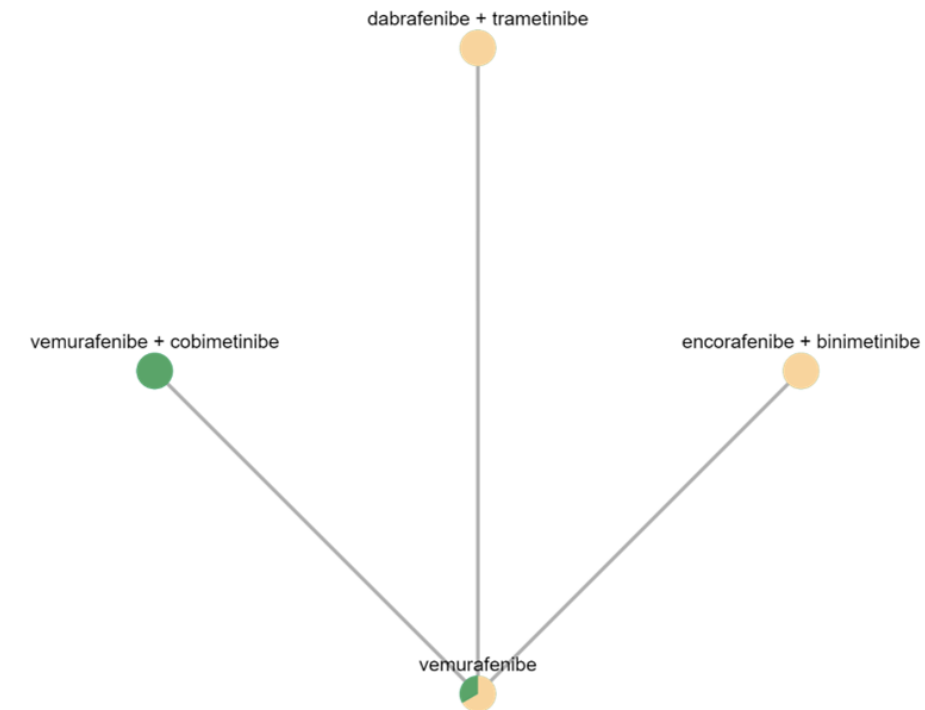
- Probabilidade a partir do HR e RR tendo o vemurafenibe como referência

Qualidade da evidência da NMA

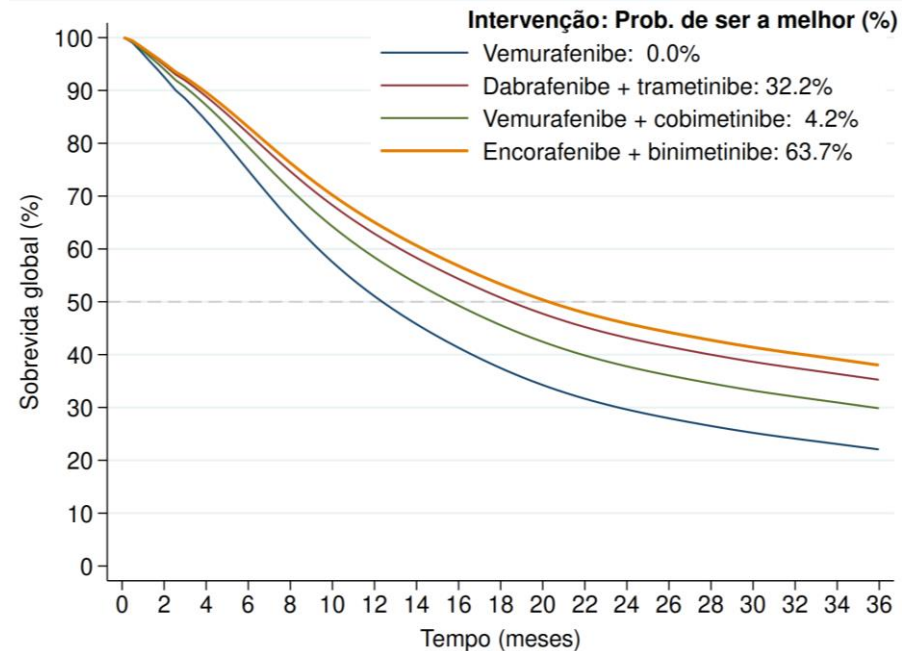
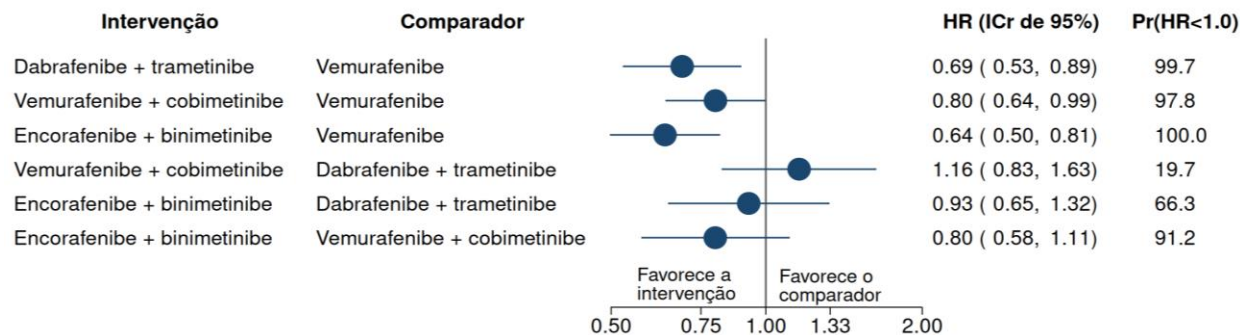
- CINeMA

Análise de sensibilidade

- Modelo de efeito aleatório
- Maior tempo de seguimento

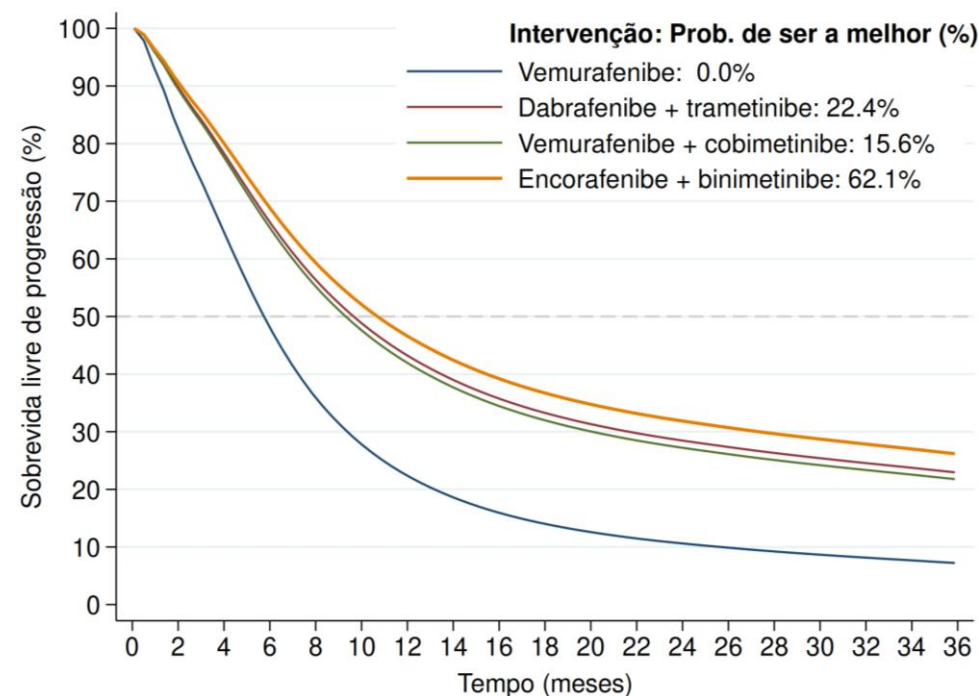
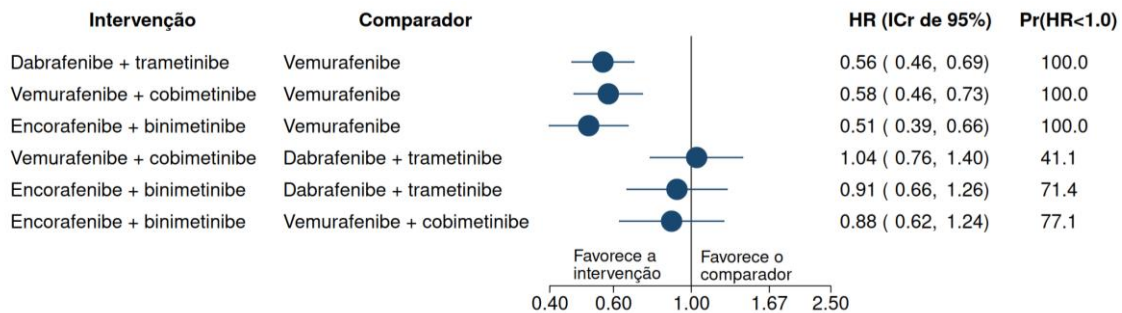


Resultados da NMA: SG



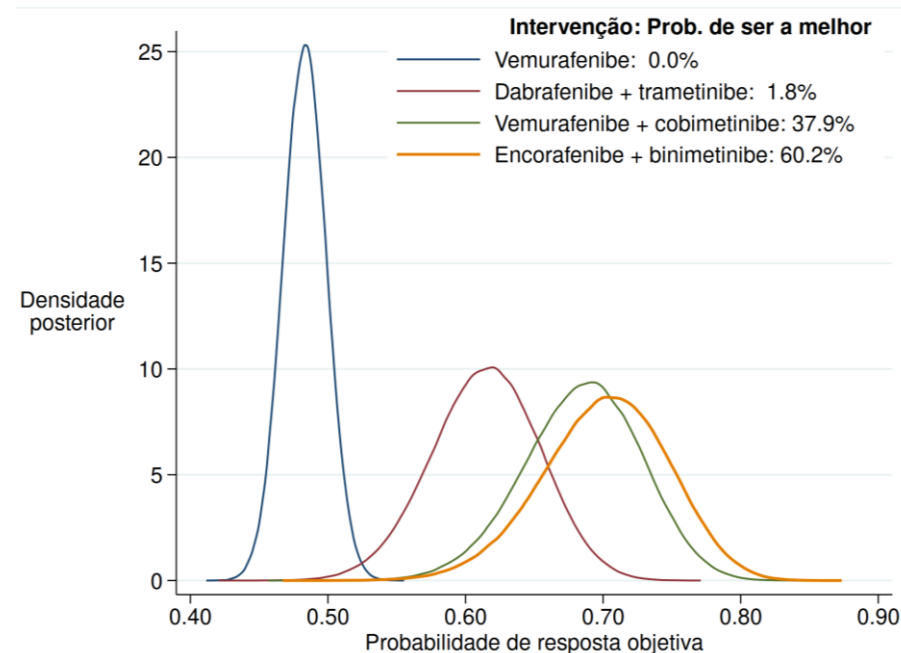
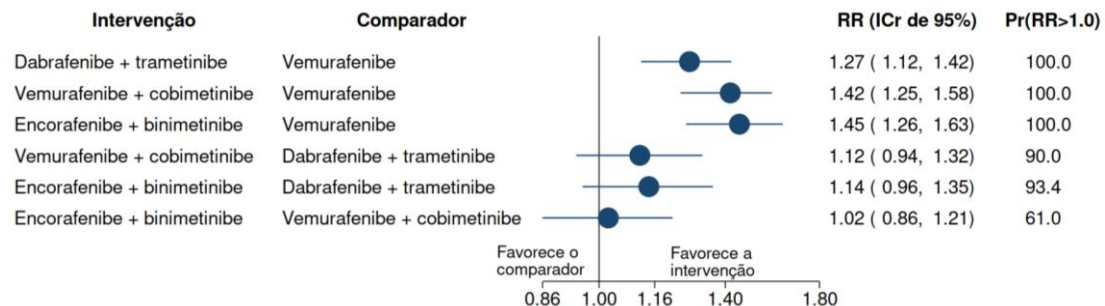
Comparações	Viés entre os estudos	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação da qualidade da evidência
Encorafenibe + binimetinibe vs. dabrafenibe + trametinibe	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Maiores preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderada
Encorafenibe + binimetinibe vs. vemurafenibe + cobimetinibe	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderada

Resultados da NMA: SLP



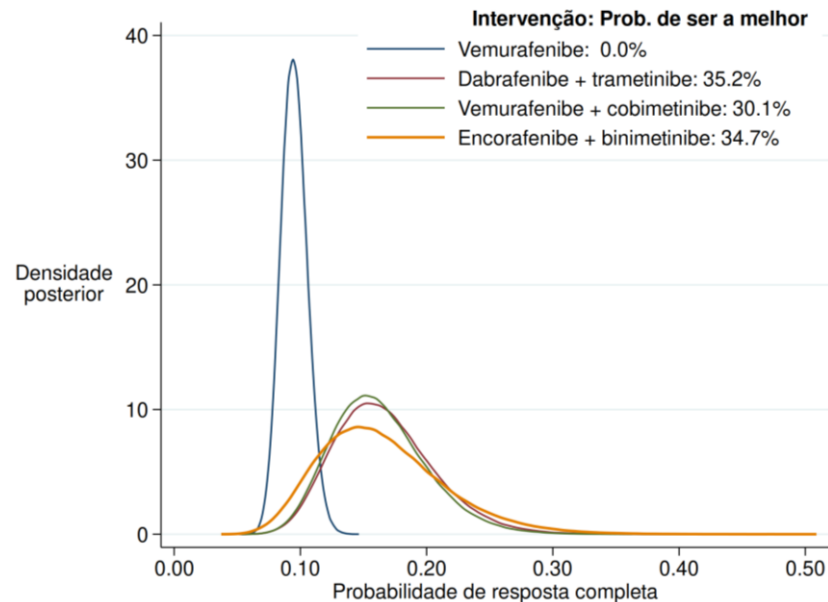
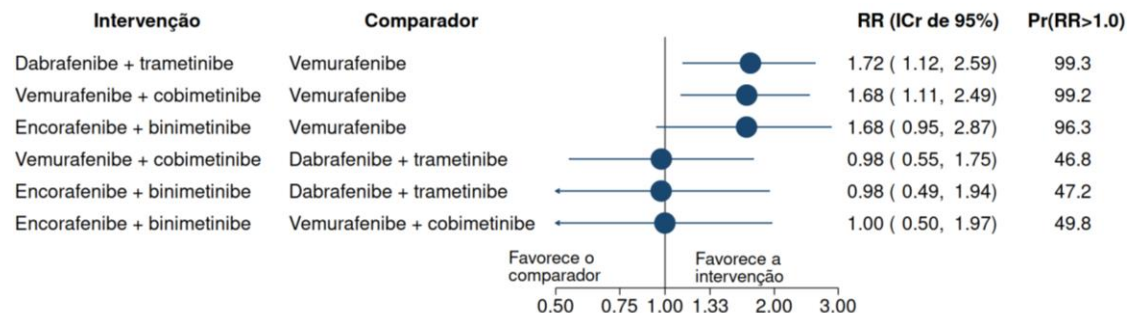
Comparações	Viés entre os estudos	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação da qualidade da evidência
Encorafenibe + binimetinibe vs. dabrafenibe + trametinibe	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Maiores preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Moderada
Encorafenibe + binimetinibe vs. vemurafenibe + cobimetinibe	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Moderada

Resultados da NMA: TRO



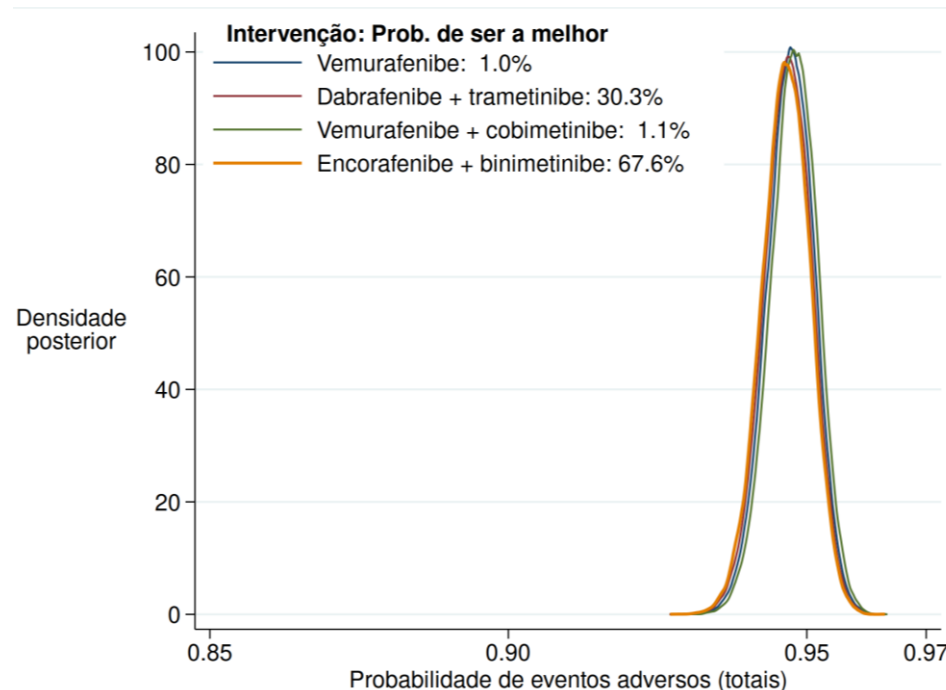
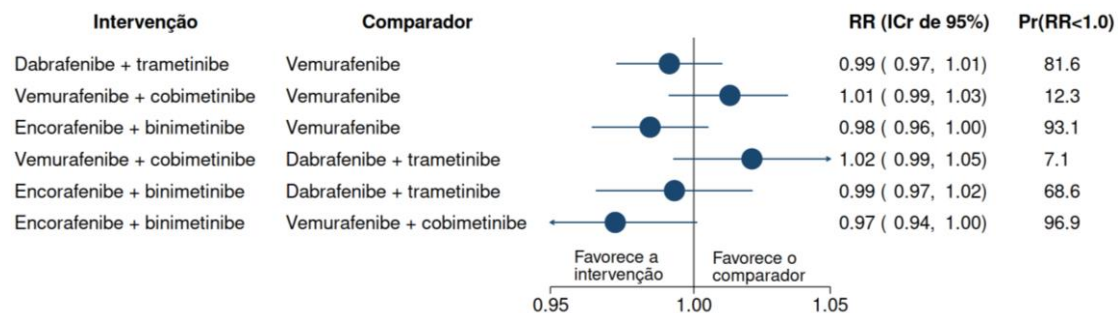
Comparações	Viés entre os estudos	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação da qualidade da evidência
Encorafenibe + binimetinibe vs. dabrafenibe + trametinibe	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Moderada
Encorafenibe + binimetinibe vs. vemurafenibe + cobimetinibe	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Moderada

Resultados da NMA: TRC



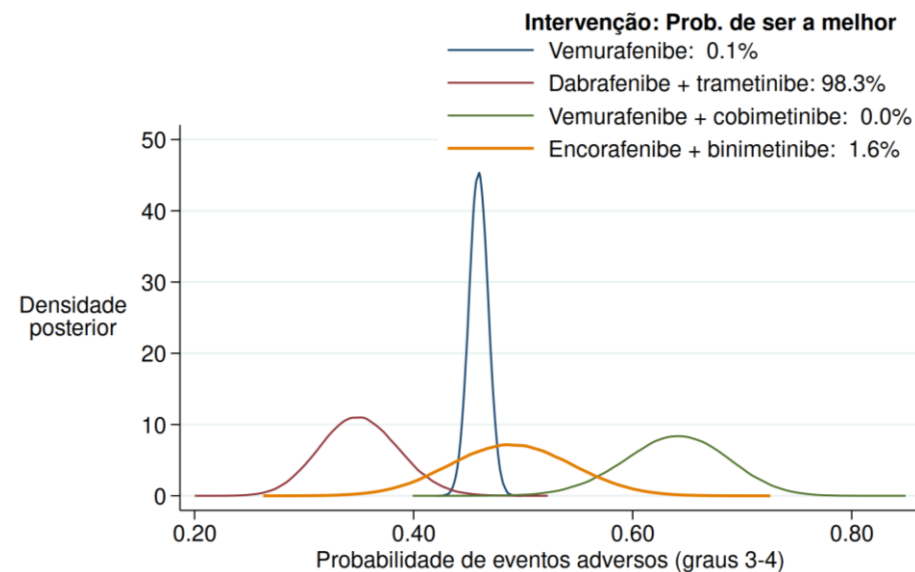
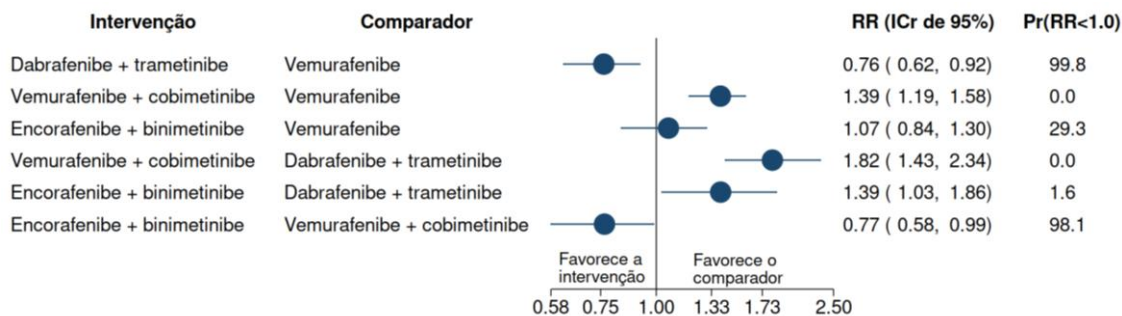
Comparações	Viés entre os estudos	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação da qualidade da evidência
Encorafenibe + binimetinibe vs. dabrafenibe + trametinibe	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Maiores preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Moderada
Encorafenibe + binimetinibe vs. vemurafenibe + cobimetinibe	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Maiores preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Moderada

Resultados da NMA: eventos adversos totais



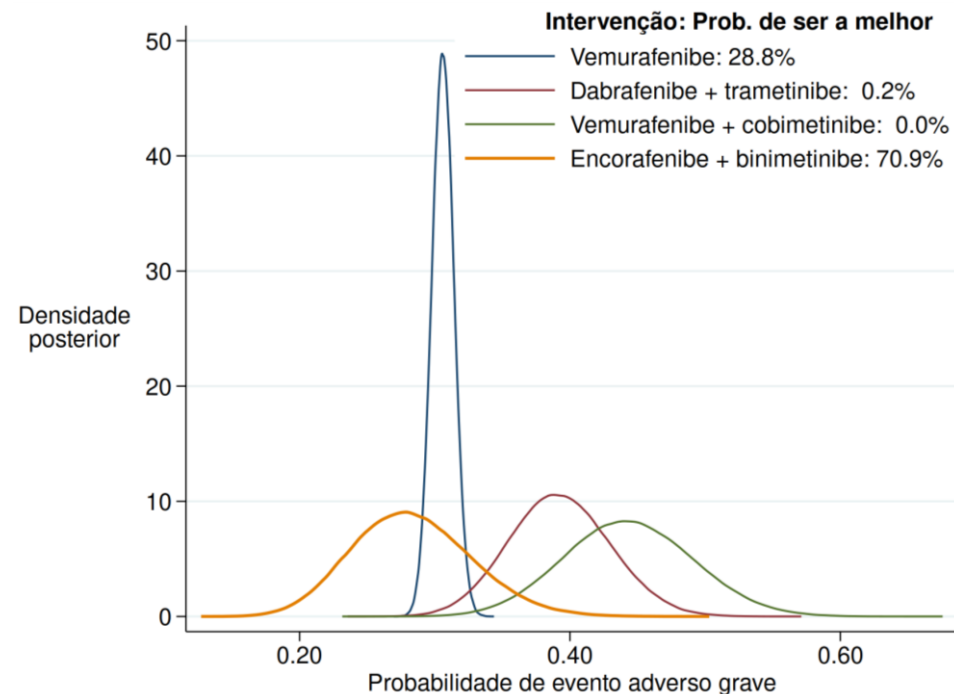
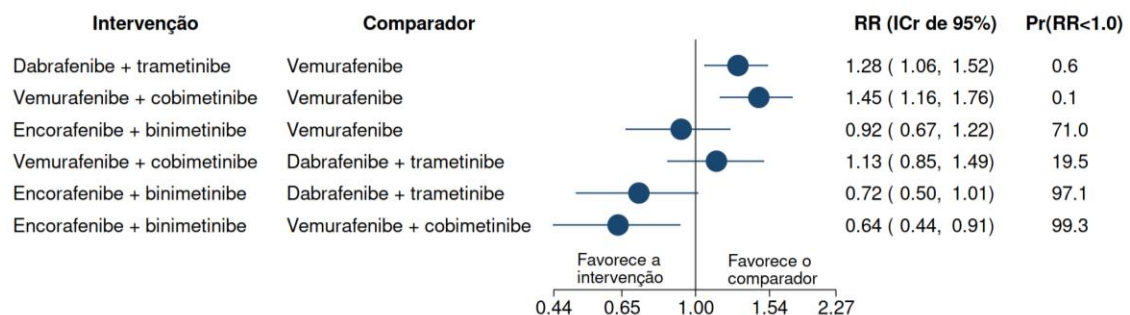
Comparações	Viés entre os estudos	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação da qualidade da evidência
Encorafenibe + binimetinibe vs. dabrafenibe + trametinibe	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Moderada
Encorafenibe + binimetinibe vs. vemurafenibe + cobimetinibe	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Moderada

Resultados da NMA: eventos adversos graus 3 e 4



Comparações	Viés entre os estudos	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação da qualidade da evidência
Encorafenibe + binimetinibe vs. dabrafenibe + trametinibe	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Moderada
Encorafenibe + binimetinibe vs. vemurafenibe + cobimetinibe	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Moderada

Resultados da NMA: eventos adversos graves



Comparações	Viés entre os estudos	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação da qualidade da evidência
Encorafenibe + binimetinibe vs. dabrafenibe + trametinibe	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Moderada
Encorafenibe + binimetinibe vs. vemurafenibe + cobimetinibe	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Baixa

Avaliação por agências internacionais de ATS



Canada's Drug and Health Technology Agency



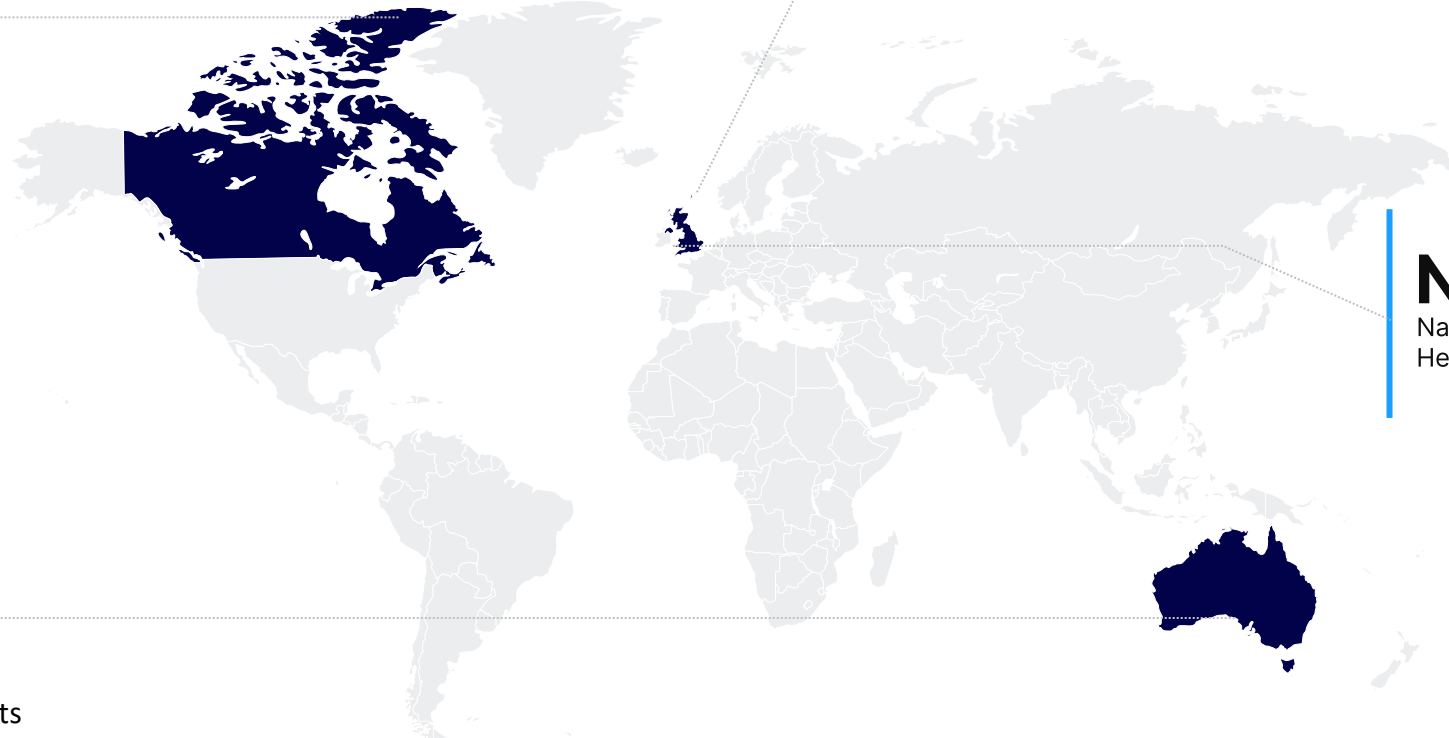
Pharmaceutical Benefits Scheme



Scottish Medicines Consortium

NICE

National Institute for Health and Care Excellence



National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance [TA562]: Encorafenib with binimetinib for unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2019 [citado 28 de março de 2023]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta562>; Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. Encorafenib and binimetinib [Internet]. Healthcare Improvement Scotland. 2021 [citado 28 de março de 2023]. Available at: <https://www.cadth.ca/encorafenib-and-binimetinib>; Scottish Medicines Consortium. Encorafenib 50mg and 75mg hard capsules (Braftovi®) [Internet]. Healthcare Improvement Scotland. 2020 [citado 28 de março de 2023]. Available at: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/encorafenib-braftovi-resubmission-smc2238/>; Pharmaceutical Benefits Scheme. Encorafenib and Binimetinib: encorafenib: capsule 50 mg, capsule 75 mg; binimetinib: tablet 15 mg (Braftovi® and Mektovi®) [Internet]. Pharmaceutical Benefits Scheme. 2018 [citado 28 de março de 2023]. Available at: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/Encorafenib-and-Binimetinib-psd-november-2018>

An abstract 3D graphic composed of several overlapping, curved, blue and purple planes that create a sense of depth and movement, resembling a stylized wave or a series of connected segments. The lighting is soft, highlighting the edges and creating subtle gradients of color.

Aspectos Econômicos

Método – custo-minimização

População-alvo	Pacientes adultos com melanoma (irressecável ou metastático) com mutação BRAF V600, que não fizeram tratamento sistêmico prévio (isto é, primeira linha de tratamento)
Perspectiva da análise	Sistema suplementar de saúde
Intervenções	Terapia dupla com encorafenibe associado ao binimetinibe
Comparadores	Terapia dupla com dabrafenibe associado ao trametinibe Terapia dupla com vemurafenibe associado com cobimetinibe
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Desfechos	Econômicos (custo direto do tratamento do melanoma com a intervenção e comparadores)
Estimativa dos custos	Médicos diretos com a aquisição dos medicamentos para tratamento do melanoma irressecável e mutação BRAF V600 a) Preço Fábrica CMED publicado em abril de 2023 b) Posologia dos medicamentos – bula oficial aprovada pela ANVISA c) Mês com 30 dias
Moeda	Reais (R\$)
Tipo de modelo	Análise de Custo-Minimização
Premissas/justificativa do modelo	As terapias-duplas (intervenção e comparadores) apresentam uma equivalência em termos de eficácia e segurança, considerando-se os resultados das comparações indireta (<i>network meta-analysis</i>) desenvolvida e discutida no PTC

— Resultado – custo-minimização

Encorafenibe + binimetinibe apresenta o menor custo de tratamento por paciente em relação às terapias duplas

Fármaco	Apresentação	Posologia	Unidades/dia	Unidades /30 dias	Unidades /365 dias	PF18% apresentação	PF18% unitário	Custo de tratamento mensal	Custo de tratamento anual
Encorafenibe	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42	450mg uma vez ao dia	6	180	2.190	R\$ 8.819,21	R\$ 209,98	R\$ 37.796,61	R\$ 459.858,81
Binimetinibe	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC/PVC OPC X 84	45mg 2x ao dia	6	180	2190	R\$ 11.215,62	R\$ 133,52	R\$ 24.033,47	R\$ 292.407,24
Dabrafenibe	75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120	150mg duas vezes ao dia	4	120	1.460	R\$ 42.738,34	R\$ 356,15	R\$ 42.738,34	R\$ 519.983,14
Trametinibe	2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30	2mg uma vez ao dia	1	30	365	R\$ 24.567,29	R\$ 818,91	R\$ 24.567,29	R\$ 298.902,03
Vemurafenibe	240 MG COM REV CT BL AL AL X 56	960mg duas vezes ao dia	8	240	2.920	R\$ 10.773,51	R\$ 192,38	R\$ 46.172,19	R\$ 561.761,59
Cobimetinibe	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63	60mg uma vez ao dia*	3	63	821	R\$ 22.431,25	R\$ 356,05	R\$ 22.431,25	R\$ 292.407,37

Fonte: Preço publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em fevereiro de 2023 (3); PF18%: Preço Fábrica 18%.

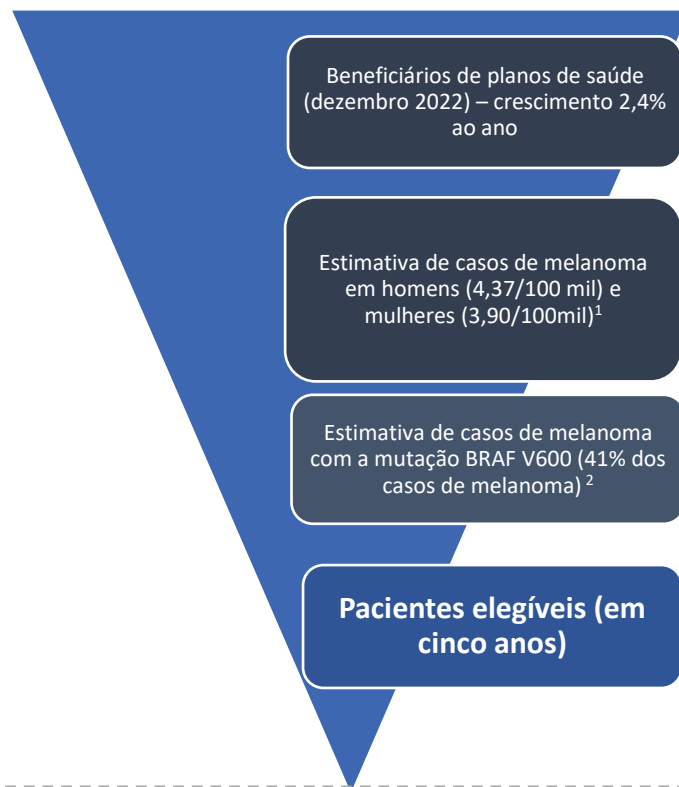
Fármaco (terapia dupla)	Custo de tratamento mensal	Custo de tratamento anual	Diferença de custos – mensal	Diferença de custos - anual
Encorafenibe + binimetinibe	R\$ 61.830,09	R\$ 752.266,04	-	-
Dabrafenibe + trametinibe	R\$ 67.305,63	R\$ 818.885,17	- R\$ 5.475,54	- R\$ 66.619,12
Vemurafenibe + cobimetinibe	R\$ 68.603,44	R\$ 854.168,96	- R\$ 6.773,35	- R\$ 101.902,92

Método - análise de impacto orçamentário

População-alvo	Pacientes com melanoma metastático ou irrecetável com mutação BRAF V600, que não realizaram tratamento sistêmico da doença metastática (isto é, a primeira linha de tratamento)
Perspectiva da análise	Sistema suplementar de saúde
Intervenções	Encorafenibe associado ao binimetinibe
Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenibe associado ao trametinibe • Vemurafenibe associado ao cobimetinibe
Horizonte temporal	Cinco anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa dos custos	<p>Médicos diretos com a aquisição dos medicamentos para tratamento do melanoma irrecetável e mutação BRAF V600 e da progressão da doença (macrocusteio)</p> <p>a) Preço Fábrica CMED publicado em abril de 2023</p> <p>b) Posologia dos medicamentos – bula oficial aprovada pela ANVISA</p> <p>c) Mês com 30 dias</p>
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo estático
Análise de sensibilidade	<p>Em cenários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cenário base • Cenário alternativo 1: novo market share e tratamento da pós progressão • Cenário alternativo 2: market share do cenário base e sem tratamento da pós-progressão • Cenário alternativo 3: market share do cenário alternativo 1 e sem tratamento da pós-progressão
Premissas do modelo	<ul style="list-style-type: none"> • O modelo considera, <u>no cenário base</u>, que os pacientes que progrediram após o tratamento com a terapia dupla serão tratados com imunoterapia após a progressão, até o limite da mediana sobrevida livre de progressão do encorafenibe associado com binimetinibe. • Essas premissas estão explicadas no dossiê

Método - análise de impacto orçamentário

Definição da população elegível



Estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento

Ano	Total de novos casos de melanoma	Total de novos casos de melanoma com a mutação BRAF V600
2023	2.218	910
2024	2.283	937
2025	2.350	964
2026	2.419	992
2027	2.490	1.022

Tempo em tratamento

Tecnologia	SLP (meses)	Diferença SLP (em meses)	Fonte
Encorafenibe + binimetinibe	14,9	-	3
Dabrafenibe + trametinibe	11,4	3,5	4
Vemurafenibe + cobimetinibe	12,3	2,6	5

1. INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil, 2023. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>

2. J.-H. Lee, J.-W. Choi Y.-S. K. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. Br J Dermatol. 2011;164(4):776–784.

3. Dummer R et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. J Clin Oncol. 2022;40(36):4178–88.

4. Robert C et al. Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF. Eur J Cancer. 2015;51:s663.

5. Ascierto PA et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(9):1248–60.

Método - análise de impacto orçamentário

Participação de mercado – situação atual

Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027
Dabrafenibe + trametinibe	70,0%	70,0%	70,0%	70,0%	70,0%
Vemurafenibe + cobimetinibe	30,0%	30,0%	30,0%	30,0%	30,0%
Encorafenibe + binimetinibe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Participação de mercado – cenário base

Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027
Dabrafenibe + trametinibe	65,0%	60,0%	55,0%	50,0%	45,0%
Vemurafenibe + cobimetinibe	25,0%	20,0%	15,0%	10,0%	10,0%
Encorafenibe + binimetinibe	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	45,0%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Participação de mercado – cenário alternativo

Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027
Dabrafenibe + trametinibe	60,0%	57,5%	52,5%	47,5%	42,5%
Vemurafenibe + cobimetinibe	20,0%	17,5%	12,5%	12,5%	12,5%
Encorafenibe + binimetinibe	20,0%	25,0%	35,0%	40,0%	45,0%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

População em uso de cada tecnologia – situação atual

Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027
Dabrafenibe + trametinibe	637	655	674	694	715
Vemurafenibe + cobimetinibe	273	282	290	298	307
Encorafenibe + binimetinibe	0	0	0	0	0
Total	910	937	964	992	1.022

População em uso de cada tecnologia – cenário base

Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027
Dabrafenibe + trametinibe	591	563	530	496	459
Vemurafenibe + cobimetinibe	228	188	144	100	103
Encorafenibe + binimetinibe	91	188	290	397	460
Total	910	939	964	993	1.022

População em uso de cada tecnologia – cenário alternativo

Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027
Dabrafenibe + trametinibe	546	539	506	471	434
Vemurafenibe + cobimetinibe	182	163	121	124	128
Encorafenibe + binimetinibe	182	235	338	397	460
Total	910	937	965	992	1.022

Método - análise de impacto orçamentário

Custo de tratamento do melanoma BRAF V600 até a progressão da doença

Tecnologia	Custo de tratamento mensal	Custo de tratamento anual
Dabrafenibe + trametinibe	R\$ 67.305,63	R\$ 818.885,17
Vemurafenibe + cobimetinibe	R\$ 68.603,44	R\$ 854.168,96
Encorafenibe + binimetinibe	R\$ 61.830,09	R\$ 752.266,04

Custo de tratamento do melanoma BRAF V600 na progressão da doença

Tecnologia	% em uso	Custo mensal	Custo total mensal ponderado	Fonte
Ipilimumabe + Nivolumabe	70%	R\$ 144.877,34	R\$ 101.414,14	Macrocusteio explicado no dossiê
Nivolumabe	15%	R\$ 47.685,77	R\$ 7.152,87	
Pembrolizumabe	15%	R\$ 38.148,64	R\$ 5.722,30	
TOTAL			R\$ 114.289,30	

Resultados - análise de impacto orçamentário

Economia – cenário base

Ano	Cenário sem encorafenibe + binimetinibe	Cenário com encorafenibe + binimetinibe	Economia
2023	R\$ 754.817.975,89	R\$ 747.167.865,05	-R\$ 7.650.110,84
2024	R\$ 1.093.070.372,38	R\$ 1.062.736.659,93	-R\$ 30.333.712,45
2025	R\$ 1.124.795.466,00	R\$ 1.070.584.404,50	-R\$ 54.211.061,49
2026	R\$ 1.157.381.340,74	R\$ 1.077.837.431,59	-R\$ 79.543.909,15
2027	R\$ 1.191.999.898,77	R\$ 1.091.045.129,83	-R\$ 100.954.768,94
Total	R\$ 5.322.065.053,78	R\$ 5.049.371.490,90	-R\$ 272.693.562,88

Economia – cenário alternativo 1

Ano	Cenário sem encorafenibe + binimetinibe	Cenário com encorafenibe + binimetinibe	Economia
2023	R\$ 754.817.975,89	R\$ 739.482.470,42	-R\$ 15.335.505,48
2024	R\$ 1.093.070.372,38	R\$ 1.044.210.050,78	-R\$ 48.860.321,60
2025	R\$ 1.124.795.466,00	R\$ 1.058.991.829,56	-R\$ 65.803.636,44
2026	R\$ 1.157.381.340,74	R\$ 1.071.106.100,53	-R\$ 86.275.240,21
2027	R\$ 1.191.999.898,77	R\$ 1.090.741.399,73	-R\$ 101.258.499,04
Total	R\$ 5.322.065.053,78	R\$ 5.004.531.851,03	-R\$ 317.533.202,76

Resultados - análise de impacto orçamentário

Economia – cenário alternativo 2

Ano	Cenário sem encorafenibe + binimetinibe	Cenário com encorafenibe + binimetinibe	Economia
2023	R\$ 754.817.975,89	R\$ 747.167.865,05	-R\$ 7.650.110,84
2024	R\$ 955.892.459,85	R\$ 938.468.363,80	-R\$ 17.424.096,05
2025	R\$ 983.588.533,21	R\$ 955.790.620,74	-R\$ 27.797.912,48
2026	R\$ 1.012.099.728,10	R\$ 973.577.940,85	-R\$ 38.521.787,25
2027	R\$ 1.042.479.163,45	R\$ 997.603.158,20	-R\$ 44.876.005,25
Total	R\$ 4.748.877.860,50	R\$ 4.612.607.948,64	-R\$ 136.269.911,86

Economia – cenário alternativo 3

Ano	Cenário sem encorafenibe + binimetinibe	Cenário com encorafenibe + binimetinibe	Economia
2023	R\$ 754.817.975,89	R\$ 739.482.470,42	-R\$ 15.335.505,48
2024	R\$ 955.892.459,85	R\$ 932.805.711,46	-R\$ 23.086.748,38
2025	R\$ 983.588.533,21	R\$ 950.995.471,69	-R\$ 32.593.061,52
2026	R\$ 1.012.099.728,10	R\$ 973.525.252,46	-R\$ 38.574.475,65
2027	R\$ 1.042.479.163,45	R\$ 998.559.701,25	-R\$ 43.919.462,20
Total	R\$ 4.748.877.860,50	R\$ 4.595.368.607,28	-R\$ 153.509.253,22

— Conclusões

- A revisão sistemática com NMA desenvolvida para os desfechos de eficácia e segurança mostra potencial equivalência entre as terapias duplas para o tratamento, em primeira linha, do melanoma com a mutação BRAF V600.
- A rede suplementar já está preparada para receber a tecnologia (estrutura física, equipamentos, insumos e recursos humanos)
- O teste diagnóstico para a mutação BRAF já está incorporado no sistema de saúde suplementar
- O custo de tratamento com encorafenibe + binimetinibe é menor do que com as outras duas terapias duplas incorporadas na saúde suplementar
- A sua incorporação na ANS poderá contribuir para a sustentabilidade do setor, visto a expressiva economia gerada, além de ampliar as possibilidade de tratamento dos pacientes e beneficiários de planos de saúde no país.



Obrigado!

APRESENTAÇÃO COSAÚDE ANS

NOVA TECNOLOGIA
ENCORAFENIBE +
BINIMETINIBE PARA
MELANOMA METASTÁTICO E
COM A MUTAÇÃO BRAF V600

Elaborada por Eduardo Blay
Diretor-Sócio

Para: **ABRAMGE**

Versão 1.1 25/07/2023

 **A SECTOR**
consultoria em gestão de saúde



ENCORAFENIBE + BINIMETINIBE PARA MELANOMA METASTÁTICO E COM A MUTAÇÃO BRAF V600

Proponente: Pfizer Brasil Ltda

Nome Comercial: Braftovi (encorafenibe)
em associação com Mektovi (binimetinibe)

Protocolo: 2023.2.000127



Pedido do proponente

Proposta de Diretriz de Utilização (DUT) para o melanoma:

Sugere-se que a DUT do melanoma seja ajustada para a inclusão do encorafenibe conforme descrito abaixo:

Substância: Encorafenibe

Localização: Melanoma

Indicação: Em combinação com binimetinibe para tratamento, em primeira linha, de pacientes com melanoma **metastático** e com a mutação BRAF V600

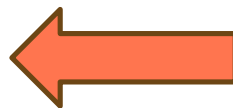


O que foi apresentado?

- **Intervenções** Encorafenibe 450mg (uma vez ao dia) associado ao Binimetinibe 45mg (duas vezes ao dia).
- **Comparadores:** Dabrafenibe 150mg (duas vezes ao dia) associado ao Trametinibe 2mg (uma vez ao dia); ou Vemurafenibe 960mg (duas vezes ao dia) associado ao Cobimetinibe 60mg (uma vez ao dia).



PTC – Revisão Sistemática



**Terapias aprovadas,
em uso atual**



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A5SECTOR

consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

- **Pergunta:** Qual a eficácia e a segurança da associação do Encorafenibe + Binimetinibe no tratamento, em primeira linha, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) e com a mutação BRAF V600, em comparação às duas terapias-alvo (Dabrafenibe + Trametinibe e Vemurafenibe + Cobimetinibe)?

**PTC – Revisão Sistemática
Classes Terapêuticas**

O que foi apresentado?

TERAPÊUTICA	Inibidor BRAF	Inibidor MEK
EB	Encorafenibe	Binimetinibe
VC	Vemurafenibe	Cobimetinibe
DT	Dabrafenibe	Trametinibe

**PTC – Revisão Sistemática
Classes Terapêuticas**

O que foi apresentado?

- Foram realizadas **quatro** Revisões Sistemáticas (RS) da literatura
- **1ª** - objetivou localizar as evidências de ensaios clínicos randomizados (ECR) que comparassem diretamente (head to head) encorafenibe + binimetinibe vs. dabrafenibe + trametinibe ou vemurafenibe + cobimetinibe. Ao final, **não foram incluídos nenhum estudo, ou seja, uma RS vazia, dada a ausência de comparações diretas entre as terapias duplas.**

PTC – Revisão Sistemática



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A SECTOR

consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

- **2ª** - busca para localizar RSs, com ou sem meta-análise em pares ou por comparação indireta (*network meta-analysis* – NMAs) de ECR, ou ECR. Na segunda RS, foram incluídas cinco RSs com NMAs.

Porém, **todas as RS com NMAs apresentaram pelo menos um problema que acarretaria algum risco para a qualidade da análise das evidências atuais.**

PTC – Revisão Sistemática

O que foi apresentado?

- **3ª** - para localizar as evidências de ECRs sobre encorafenibe + binimetinibe comparado aos outros tratamentos, pois se viu a necessidade de se realizar uma RS com NMA do zero para responder à pergunta do presente PTC.

Ao final, foram **incluídos três relatos do estudo COLUMBUS**.

**PTC – Revisão Sistemática
Estudo Columbus**

O que foi apresentado?

- 4ª - para localizar os ECRs sobre dabrafenibe + trametinibe ou vemurafenibe + cobimetinibe comparado ao vemurafenibe em monoterapia.

Foram incluídos **dois relatos do estudo coBRIM e três relatos do estudo COMBI-v.**

**PTC – Revisão Sistemática
Estudos coBrim e COMBI-v**

O que foi apresentado?

Por conseguinte, na presente RS com NMA **não foram encontrados resultados estatisticamente significantes ou clinicamente favoráveis às combinações de tratamento encorafenibe + binimetinibe vs. dabrafenibe + trametinibe ou vemurafenibe + cobimetinibe** para os principais desfechos eficácia (isto é, SG, **SLP**, TRO e TRC).

**PTC – Revisão Sistemática
Efetividade**

O que foi apresentado?

Do ponto de vista da **segurança**, a RS com NMA demonstrou que **não houve diferença estatisticamente significativa** entre os grupos de pacientes tratados com nenhuma das tecnologias avaliadas para o desfecho EAs totais.

**PTC – Revisão Sistemática
Segurança**

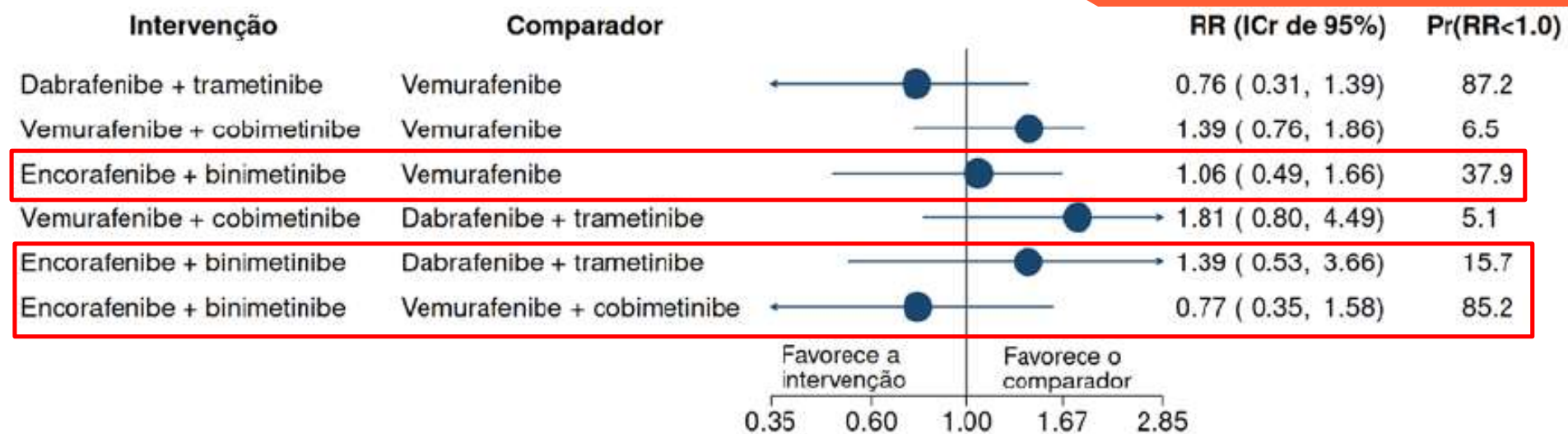


Figura 37. Eventos adversos graus 3-4 – modelo de efeitos aleatórios. RR representa risco relativo. ICr95% denota intervalo de credibilidade de 95%. Valores de RR < 1.0 indicam superioridade da intervenção vs. comparador. Pr(RR<1.0) representa a probabilidade (%) de superioridade da intervenção em relação ao comparador (isto é, a probabilidade do verdadeiro risco relativo ser menor que 1). A estimativa de variância interestudos, τ^2 , foi de 0,096 (ICr95%: 0,004-2,17).

O que foi apresentado?

O estudo publicado por Dummer et al., (2018) foi um ECR de fase III, multicêntrico, aberto, que teve como objetivo, avaliar a eficácia e a segurança da combinação de:

encorafenibe 450mg (uma vez ao dia) +
binimetinibe 45mg (duas vezes ao dia)

vs.

vemurafenibe 960mg em monoterapia (duas vezes ao dia) ou

encorafenibe em monoterapia 300mg (uma vez ao dia)

**PTC
Columbus**

O que foi apresentado?

O estudo publicado por Ascierto *et al.*, (2016), denominado coBRIM, foi um ECR de fase III, multicêntrico, duplo-cego, que apresentou como objetivo, verificar a eficácia e a segurança da combinação do

cobimetinibe 60mg (uma vez ao dia por 21 dias, seguido por um período de descanso de 7 dias a cada ciclo de 28 dias) + vemurafenibe 960mg (duas vezes ao dia)

vs.

placebo + vemurafenibe 960mg (duas vezes ao dia)

PTC
coBRIM

O que foi apresentado?

O estudo publicado por Robert *et al.*, (2015) foi um ECR fase III, multicêntrico, aberto, que teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do

dabrafenibe 150mg (duas vezes ao dia) + trametinibe 2mg (uma vez ao dia)

vs.

vemurafenibe em monoterapia 960mg (duas vezes ao dia)

Na metodologia houve uma maior ausência de informações sobre detalhes dos métodos.

**PTC
COMBI-v**

Estudo	vs. comparadores	Brço	(IC95%)			
COLUMBUS (51,53,84)	Ensaio clínico randomizado	Encorafenibe 450mg + binimetinibe 45mg vs. vemurafenibe em monoterapia 960mg	SG	33,6 meses (IC95%: 24,4-39,2)	HR: 0,64 (0,50-0,81)	Favorece encorafenibe + binimetinibe
			SLP	16,9 meses (IC95%: 14-24,5)		
				14,9 meses (IC95%: 11-20,2)	HR: 0,51 (0,40-0,67)	Favorece encorafenibe + binimetinibe
				7,3 meses (IC95%: 5,6-7,9)		
			TRO	64% (n = 122/192)	NR	-
			TRC	41% (n = 78/191)	NR	-
				14% (n = 27/192)		
				8% (n = 16/191)		
CoBRIM (85,86)	Ensaio clínico randomizado	Vemurafenibe + cobimetinibe vs. vemurafenibe + placebo	EAs totais	98% (n = 189/192)	NR	-
				100% (n = 186/186)		
			EAs 3-4	68% (n = 131/192)	NR	-
				66% (n = 122/186)		
			EAs graves	34% (n = 66/192)	NR	-
	37% (n = 69/186)					
CoBRIM (85,86)	Ensaio clínico randomizado	Vemurafenibe + cobimetinibe vs. vemurafenibe + placebo	SG	22,5 meses (IC95%: 20,3-28,8)	HR: 0,80 (0,64-0,99)	Favorece vemurafenibe + cobimetinibe
			SLP	17,4 meses (IC95%: 15,0-19,8)		
				12,3 meses (IC95%: 9,5-13,4)	HR: 0,58 (0,46-0,72)	Favorece vemurafenibe + cobimetinibe
				7,2 meses (IC95%: 5,6-7,5)		
	TRO	70% (n = 172/247)	NR	-		
	TRC	50% (n = 123/248)	NR	-		
		21% (n = 52/247)				

O que foi apresentado?

Considerando-se que não foram localizadas comparações diretas (head-to-head) entre encorafenibe + binimetinibe vs. dabrafenibe + trametinibe ou vemurafenibe + cobimetinibe para tratamento do melanoma (irressecável ou metastático) com mutação BRAF V600, em primeira linha; que **as RSs com NMA disponíveis atualmente não respondem à pergunta PICOS do PTC de forma adequada;**

PTC
Considerações e limitações
sobre as evidências

O que foi apresentado?

que os estudos pivotais desenvolvidos com encorafenibe + binimetinibe, dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe compararam seus perfis de eficácia e segurança com vemurafenibe em monoterapia; e que a recomendação de que novas intervenções devem ser comparadas com aquelas já ofertadas pela ANS, **a condução de uma RS com NMA do zero se fez necessária.**

PTC
Considerações e limitações
sobre as evidências

O que foi apresentado?

a principal limitação da evidência disponível é **a falta de comparações diretas entre as intervenções avaliadas**, o que resulta no formato de estrela da geometria de rede da NMA, isto é, **100% da evidência da NMA foi indireta**. Além disso, há apenas um estudo randomizado para cada intervenção de interesse e **todos os regimes foram comparados apenas com vemurafenibe em monoterapia**.

PTC

Considerações e limitações sobre as evidências



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A SECTOR

consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Esse formato de evidência **não permite uma quantificação adequada da heterogeneidade entre os estudos**, que é um **fator crucial na precisão das estimativas da NMA**.

Dada a impossibilidade de estimar a heterogeneidade entre estudos, optou-se por uma abordagem conservadora, ou seja, foi incorporada uma heterogeneidade "típica" nos modelos.

PTC

Considerações e limitações sobre as evidências



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A SECTOR

consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

É importante enfatizar que, embora a literatura sugira a presença de heterogeneidade nos desfechos primários e secundários, **não se pode afirmar com absoluta certeza de que isso é válido para as NMA desenvolvidas nesse PTC**. Assim, a análise incorporando a heterogeneidade externa deve ser considerada **apenas como uma análise de sensibilidade**.

PTC
Considerações e limitações sobre as evidências

O que foi apresentado?

Conseqüentemente, é necessário **mais estudos** para aprimorar os resultados e **aumentar a precisão das estimativas**.

As análises dos **desfechos de segurança não foram conclusivas** quando a heterogeneidade “típica” foi incorporada nos modelos, especialmente para os EAs graves e EAs de graus 3 e 4.

PTC
Considerações e limitações
sobre as evidências

O que foi apresentado?

A inclusão da heterogeneidade externa **reduziu substancialmente a precisão das estimativas, resultando em achados inconclusivos.**

Para melhorar a capacidade de detectar diferenças de segurança e tolerabilidade entre os regimes avaliados, **serão necessárias atualizações futuras com estudos de maior tamanho de amostra e duração mais longa.**

PTC

Considerações e limitações sobre as evidências

O que foi apresentado?

Os IC_{95%} **possuem imprecisão** e sugerem equivalência entre encorafenibe + binimetinibe em comparação às duas terapias-alvo (dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe).

Não foram encontrados resultados estatisticamente significantes ou clinicamente favoráveis às combinações de tratamento com encorafenibe + binimetinibe vs. dabrafenibe + trametinibe ou vemurafenibe + cobimetinibe para os principais desfechos eficácia (isto é, SG, SLP, TRO e TRC).

PTC
Considerações e limitações sobre as evidências

O que foi apresentado?

As evidências que compõem o presente PTC possuem algumas limitações:

1) a RS com NMA contou com **um número limitado de evidência**, isso é, apenas três estudos e quatro nós na geometria de rede. Nesse sentido, **os resultados possuem imprecisão e uma grande heterogeneidade** para a maioria dos desfechos;

PTC
Considerações e limitações
sobre as evidências

O que foi apresentado?

2) **não foi possível avaliar a incoerência** na NMA entre a evidência direta e indireta, pois **100% da evidência foi indireta**;

3) as RSs com NMA disponíveis na literatura apresentavam **grandes problemas metodológicos, sendo difícil uma discussão mais ampla com os resultados do presente PTC.**

PTC

Considerações e limitações sobre as evidências

O que foi apresentado?

Intervenções: Terapia dupla com encorafenibe 450 mg 1x ao dia e binimetinibe 45mg 2x ao dia.

Comparadores: Terapia dupla com dabrafenibe 150 mg 2x ao dia e trametinibe 2mg 1x ao dia e terapia dupla com vemurafenibe 960 mg 2x ao dia e cobimetinibe 60 mg 1x ao dia.

Pergunta: Qual o custo da associação do encorafenibe + binimetinibe no tratamento de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático), em primeira linha, com mutação BRAF V600, em comparação às duas terapias-alvo (dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe)?

Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES

Encorafenibe (Braftovi®) associado ao binimetinibe (Mektovi®) para tratamento, em primeira linha, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) e com a mutação BRAF V600

Rodrigo Fernandes Alexandre e Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida

Pfizer, 2023

Não publicado.

O que foi apresentado?

Avaliação econômica: Foi desenvolvida uma **ACM** na perspectiva do sistema de saúde suplementar, em um horizonte temporal de um ano, objetivando-se comparar os custos diretos do tratamento do melanoma irressecável ou metastático e mutação BRAF V600 com a intervenção (encorafenibe mais binimetinibe) e comparadores (dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe).

Para isso, foram considerados os Preços Fábrica ICMS 18% publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em abril de 2023 e as respectivas posologias aprovadas pela ANVISA.

Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES

Encorafenibe (Braftovi®) associado ao binimetinibe (Mektovi®) para tratamento, em primeira linha, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) e com a mutação BRAF V600

Rodrigo Fernandes Alexandre e Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida.

Pfizer, 2023

Não publicado.

Avaliação crítica

- O estudo de **ACM entre as 3 terapias duplas é inadequado**, pois considera a similaridade entre as tecnologias comparadas, porém não reconhece as incertezas nas estimativas de efetividade
- **Deveria ser apresentado um estudo de custo-utility**, tendo o QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) como desfecho de interesse
- Como também **não foi apresentado estudo de custo-efetividade, não há análise de ICER** - Razão de Custo-Efetividade Incremental - que é uma informação vital para a análise da incorporação de novas tecnologias

Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES

Encorafenibe (Braftovi®) associado ao binimetinibe (Mektovi®) para tratamento, em primeira linha, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) e com a mutação BRAF V600

Rodrigo Fernandes Alexandre e Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida.

Pfizer, 2023

Não publicado.

O que foi apresentado?

Intervenções: Terapia dupla com encorafenibe 450 mg 1x ao dia e binimetinibe 45mg 2x ao dia.

Comparadores: Terapia dupla com dabrafenibe 150 mg 2x ao dia e trametinibe 2mg 1x ao dia e terapia dupla com vemurafenibe 960 mg 2x ao dia e cobimetinibe 60 mg 1x ao dia.

Pergunta: Qual o impacto orçamentário da associação do encorafenibe + binimetinibe no tratamento, em primeira linha, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) com a mutação BRAF V600, em comparação às duas terapias-alvo (dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe)?

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Encorafenibe (Braftovi®) associado ao binimetinibe (Mektovi®) para tratamento, em primeira linha, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) e com a mutação BRAF V600

Rodrigo Fernandes Alexandre e Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida.

Pfizer, 2023

Não publicado.

O que foi apresentado?

Impacto orçamentário: Foi realizada uma AIO da incorporação do encorafenibe mais binimetinibe para o tratamento de pacientes adultos com melanoma irressecável ou metastático e mutação BRAF V600, na perspectiva do sistema de saúde suplementar e horizonte temporal de cinco anos.

O custo de tratamento da imunoterapia foi estimado por macrocusteio, a partir dos dados da literatura e consulta a especialistas em oncologia. Esses dados mais o market share de 10% a 45% em cinco anos, formaram o caso base.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Encorafenibe (Braftovi®) associado ao binimetinibe (Mektovi®) para tratamento, em primeira linha, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) e com a mutação BRAF V600

Rodrigo Fernandes Alexandre e Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida.

Pfizer, 2023

Não publicado.

O que foi apresentado?

Utilizou-se as medianas de SLP para a definição do tempo em permanência no tratamento com as três terapias duplas e o início do tratamento pós-progressão.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Encorafenibe (Braftovi®) associado ao binimetinibe (Mektovi®) para tratamento, em primeira linha, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) e com a mutação BRAF V600

Rodrigo Fernandes Alexandre e Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida.

Pfizer, 2023

Não publicado.

O que foi apresentado?

Quadro 6. Tempo de permanência no tratamento de cada uma das terapias duplas inseridas no modelo.

Tecnologia	SLP (meses)	Diferença SLP (em meses)	Fonte
Encorafenibe + binimetinibe	14,9	-	(9)
Dabrafenibe + trametinibe	11,4	3,5	(3)
Vemurafenibe + cobimetinibe	12,3	2,6	(4)

SLP: sobrevida livre de progressão

O que foi apresentado?

Considerando-se que **há diferença absoluta** entre os tempos de permanência no tratamento do melanoma entre os pacientes que usam a terapia dupla com encorafenibe + binimetinibe na comparação com dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe, **apesar dessa diferença não ser estatisticamente ou clinicamente significativa** quando comparada pela RS com NMA (ver no PTC), o modelo considera que os pacientes tratados com um dos dois comparadores serão tratados na pós-progressão até o limite da mediana da SLP do encorafenibe + binimetinibe.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Encorafenibe (Braftovi®) associado ao binimetinibe (Mektovi®) para tratamento, em primeira linha, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) e com a mutação BRAF V600

Rodrigo Fernandes Alexandre e Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida.

Pfizer, 2023

Não publicado.

O que foi apresentado?

Limitações

- ausência de dados nacionais de prevalência de mutação BRAVF600
- os dados de incidência estimados pelo INCA em o melanoma foram aplicados na população total de beneficiários de planos de saúde da ANS, sem distinção para a população adulta
- o uso de market shares empíricos também é uma limitação da análise

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Encorafenibe (Braftovi®) associado ao binimetinibe (Mektovi®) para tratamento, em primeira linha, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) e com a mutação BRAF V600

Rodrigo Fernandes Alexandre e Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida.

Pfizer, 2023

Não publicado.

Análise crítica

- O cálculo da população elegível considerou apenas a incidência de melanoma, não considerando a fração dos novos casos que são metastáticos/avançados. Isto aumenta o número de participantes elegíveis
- A abordagem utilizada também assume que todos os pacientes com mutação BRAF V600 irão receber tratamento com inibidor BRAF/MEK, o que também não é plausível

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Encorafenibe (Braftovi®) associado ao binimetinibe (Mektovi®) para tratamento, em primeira linha, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) e com a mutação BRAF V600

Rodrigo Fernandes Alexandre e Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida.

Pfizer, 2023

Não publicado.

- NICE – aprovação inicial
- Canadian Agency – aprovação condicional: O custo da terapia fosse igual ou inferior à opção mais barata disponível no Canadá

AVALIAÇÕES DE AGÊNCIAS

Internacionais

- CONITEC – não avaliou
- SBOC - Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, na Diretriz de 2022 sobre o tratamento do Melanoma, não recomendou o Encorafenibe + Binimetinibe

AVALIAÇÕES DE AGÊNCIAS

Nacionais

- As evidências de efetividade comparativa são de **alto grau de incerteza**
- A avaliação da segurança também **resultou em achados inconclusivos**
- A Avaliação de impacto orçamentário utilizou a variação de SLP, **estatística e clinicamente não significativa e os resultados não são plausíveis para a consideração**
- Ausência de dados nacionais de prevalência de mutação BRAV F600

CONCLUSÕES

Efetividade, segurança e impacto orçamentário

CONCLUSÃO GERAL

**MANIFESTAMOS A NOSSA NÃO
RECOMENDAÇÃO À
INCORPORAÇÃO NO ROL ANS**



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A SECTOR

consultoria em gestão de saúde



UAT 100

COMBINAÇÃO ENCORAFENIBE E BINIMETINIBE PARA O TRATAMENTO DO MELANOMA

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

18ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

25/07/2023

- **Protocolo:** 2023.2.000127 (Encorafenibe) e 2023.2.000128 (Binimetinibe)
- **Proponente:** WYETH INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA
- **Nº UAT:** Por tratar-se de uma associação medicamentosa prevista em bula, os protocolos 2023.2.000127 e 2023.2.000128 foram agregados para compor a UAT nº 100.
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Encorafenibe + Binimetinibe (combinação iBRAF/iMEK)
- **Indicação de uso:** Tratamento de pacientes adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600.
- **Tecnologias disponíveis no Rol para o tratamento do melanoma com mutação BRAF V600:** Imunoterapias; duas combinações iBRAF/iMEK, Vemurafenibe + Cobimetinibe e Dabrafenibe + Trametinibe; e as monoterapias com os inibidores BRAF Dabrafenibe ou Vemurafenibe.

Para fins de comparação com a tecnologia em proposição, apenas as combinações iBRAF/iMEK Vemurafenibe + Cobimetinibe e Dabrafenibe + Trametinibe foram definidas como tecnologias de interesse para elaboração do Relatório de Análise Crítica – RAC da ANS.

PERGUNTA DE PESQUISA

Qual a eficácia e segurança do encorafenibe em associação ao binimetinibe no tratamento de primeira linha de pacientes adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600, em comparação às terapias-alvo de interesse (dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe)?

P (população)	Pacientes adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (V600E ou V600K), em primeira linha de tratamento.
I (intervenção)	Encorafenibe associado ao Binimetinibe
C (comparadores)	Dabrafenibe + Trametinibe e Vemurafenibe + Cobimetinibe
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)	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência deles, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

- ❑ Não há estudos avaliando diretamente (*head-to-head*) a associação de encorafenibe e binimetinibe com as tecnologias alvo de interesse (dabrafenibe + trametinibe ou vemurafenibe + cobimetinibe), então, o parecerista realizou uma metanálise em rede (*Network meta-Analysis - NMA*). Deste modo, os resultados da metanálise em rede são derivadas apenas de análises de comparações indiretas (versus vemurafenibe).

- ❑ Na NMA foram incluídos três estudos clínicos:
 - Dummer 2018 , COLUMBUS: encorafenibe + binimetinibe versus vemurafenibe
 - Ascierto 2016, CoBRIM: vemurafenibe + cobimetinibe versus vemurafenibe + placebo
 - Robert 2014, COMBI-v: dabrafenibe + trametinibe versus vemurafenibe

- ❑ Em seguida, serão apresentadas as características gerais dos estudos e os resultados da NMA. Os resultados individuais de cada estudo podem ser consultados no quadro 14 do RAC.

Estudo (Autor, ano)	Dummer 2018 (Estudo COLUMBUS)	Ascierto 2016 (Estudo coBRIM)	Robert 2014 (Estudo COMBI-V)
País	28 países	19 países	28 países
População de interesse (n)	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de doença localmente avançada [AJCC] estágio IIIC ou IV), cutâneo irressecável ou melanoma metastático ou melanoma primário desconhecido ▫ Ter a presença de um mutação BRAFV600E ou BRAFV600K, ou ambas ▫ ECOG status 0 ou 1 ▫ Ser virgem de tratamento, ou que progrediram durante ou após imunoterapia de primeira linha anterior ▫ 577 participantes. 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de doença localmente avançada [AJCC] estágio IIIC ou IV), cutâneo irressecável ou melanoma metastático ▫ Ter a presença de um mutação BRAFV600 ▫ ECOG status 0 ou 1 ▫ Ser virgem de tratamento, ou imunoterapia adjuvante prévia. ▫ 495 participantes. 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de doença localmente avançada [AJCC] estágio IIIC ou IV), cutâneo irressecável ou melanoma metastático ▫ Ter a presença de uma mutação BRAFV600E ou BRAFV600K, ou ambas ▫ ECOG status 0 ou 1 ▫ Ser virgem de tratamento, ou tratamento sistêmico adjuvante prévio ▫ 704 participantes.
Intervenção (n)	Combinação: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Encorafenibe (450 mg/dia e binimetinibe (45 mg b.i.d.) ▫ n=192 	Combinação: <ul style="list-style-type: none"> ▫ cobimetinibe (60 mg/dia) e vemurafenibe (960mg b.i.d.) ▫ n=247 	Combinação: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Trametinibe (2 mg/dia) e dabrafenibe (150 b.i.d.) ▫ n=352

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Estudo (Autor, ano)	Dummer 2018 (Estudo COLUMBUS)	Ascierto 2016 (Estudo coBRIM)	Robert 2014 (Estudo COMBI-V)
Comparadores (n)	Monoterapia com: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vemurafenibe (conforme indicação clínica; n=191), ou ▫ encorafenibe (300 mg/dia; n=194) 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Placebo e vemurafenibe (60 mg/dia) ▫ n=248 	Monoterapia com: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vemurafenibe (960 mg b.i.d.) ▫ n=352
Desfechos e time point de avaliação (conforme relatado pelo estudo)	Primário <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sobrevida livre de progressão (avaliada por revisor independente) 	Primário <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sobrevida livre de progressão (avaliada pelo investigador) 	Primário <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sobrevida global
	Secundários <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sobrevida global ▫ Taxa de resposta global ▫ Taxa de resposta objetiva ▫ Taxa de controle da doença ▫ Duração da resposta ▫ Tempo para resposta ▫ Eventos adversos ▫ Qualidade de vida 	Secundários <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sobrevida global ▫ Taxa de resposta completa ▫ Duração da resposta ▫ Qualidade de vida ▫ Eventos adversos 	Secundários <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sobrevida livre de progressão ▫ Taxa de resposta completa ▫ Duração da resposta ▫ Eventos adversos
Financiamento	Novartis	Roche-Genentech	GlaxoSmithKline

Ascierto 2016, CoBRIM: vemurafenibe + cobimetinibe versus vemurafenibe + placebo

Dummer 2018, COLUMBUS: encorafenibe + binimetinibe versus vemurafenibe

Robert 2014, COMBI-v: dabrafenibe + trametinibe versus vemurafenibe

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida global	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida livre de progressão	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	Blinding of participants and personnel (performance bias): Taxa de resposta completa	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida global	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida livre de progressão	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	Blinding of outcome assessment (detection bias): Taxa de resposta completa	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida global	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida livre de progressão	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	Incomplete outcome data (attrition bias): Taxa de resposta completa	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ascierto 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dummer 2018	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+
Robert 2014	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+

- ❑ Os resultados, originados de uma NMA, indicaram que, quando comparado a dabrafenibe + trametinibe ou vemurafenibe + cobimetinibe, a associação de encorafenibe + binimetinibe:
 - Pode aumentar a sobrevida global do paciente, reduzindo o risco de morte vs dabrafenibe + trametinibe e vs cobimetinibe + vemurafenibe (baixa certeza da evidência);
 - Provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos (moderada certeza da evidência);
 - Pode reduzir o risco de eventos adversos graves (baixa certeza da evidência);
 - É incerto o efeito para progressão da doença vs dabrafenibe + trametinibe e vs cobimetinibe + vemurafenibe (muito baixa certeza da evidência);
 - É incerto o efeito para incidência de respostas completas vs dabrafenibe + trametinibe e vs cobimetinibe + vemurafenibe (muito baixa certeza da evidência);
 - É incerto seu efeito para o desfecho qualidade de vida (muito baixa certeza da evidência).

Quadro 15. Tabela de resultados da análise de comparação indireta para diferentes tratamentos para o desfecho sobrevida global

Comparação	Número de estudos na comparação direta	Estimativa direta HR (IC de 95%)	Estimativa indireta HR (IC de 95%)
Dabrafenibe + trametinibe vs Vemurafenibe	1	0.69 (0.53 a 0.89)	-
Cobimetinibe + vemurafenibe vs Vemurafenibe	1	0.80 (0.64 a 0.99)	-
Encorafenibe + binimetinibe vs Vemurafenibe	1	0.64 (0.50 a 0.81)	-
Cobimetinibe + vemurafenibe vs Dabrafenibe + trametinibe	0	-	1.16 (0.83 a 1.63)
Encorafenibe + binimetinibe vs Dabrafenibe + trametinibe	0	-	0.93 (0.65 a 1.32)
Encorafenibe + binimetinibe vs Cobimetinibe + vemurafenibe	0	-	0.80 (0.60 a 1.11)

Quadro 16. Tabela de resultados da análise de comparação indireta para diferentes tratamentos para o desfecho sobrevida livre de progressão

Comparação	Número de estudos na comparação direta	Estimativa direta HR (IC de 95%)	Estimativa indireta HR (IC de 95%)
Dabrafenibe + trametinibe vs Vemurafenibe	1	0.56 (0.46 a 0.69)	-
Cobimetinibe + vemurafenibe vs Vemurafenibe	1	0.58 (0.46 a 0.73)	-
Encorafenibe + binimetinibe vs Vemurafenibe	1	0.51 (0.39 a 0.66)	-
Cobimetinibe + vemurafenibe vs Dabrafenibe + trametinibe	0	-	1.04 (0.77 a 1.40)
Encorafenibe + binimetinibe vs Dabrafenibe + trametinibe	0	-	0.91 (0.66 a 1.26)
Encorafenibe + binimetinibe vs Cobimetinibe + vemurafenibe	0	-	0.88 (0.62 a 1.24)

Quadro 17. Tabela de resultados da análise de comparação indireta para diferentes tratamentos para o desfecho taxa de resposta completa

Comparação	Número de estudos na comparação direta	Estimativa direta RR (IC de 95%)	Estimativa indireta RR (IC de 95%)
Dabrafenibe + trametinibe vs Vemurafenibe	1	1.74 (1.11 a 2.73)	-
Cobimetinibe + vemurafenibe vs Vemurafenibe	1	1.51 (0.95 a 2.40)	-
Encorafenibe + binimetinibe vs Vemurafenibe	1	1.56 (1.27 a 1.91)	-
Cobimetinibe + vemurafenibe vs Dabrafenibe + trametinibe	0	-	0.87 (0.46 a 1.67)
Encorafenibe + binimetinibe vs Dabrafenibe + trametinibe	0	-	0.90 (0.55 a 1.47)
Encorafenibe + binimetinibe vs Cobimetinibe + vemurafenibe	0	-	1.03 (0.62 a 1.71)

Quadro 18. Tabela de resultados da análise de comparação indireta para diferentes tratamentos para o desfecho qualquer evento adverso

Comparação	Número de estudos na comparação direta	Estimativa direta RR (IC de 95%)	Estimativa indireta RR (IC de 95%)
Dabrafenibe + trametinibe vs Vemurafenibe	1	0.99 (0.97 a 1.01)	-
Cobimetinibe + vemurafenibe vs Vemurafenibe	1	1.01 (0.99 a 1.03)	-
Encorafenibe + binimetinibe vs Vemurafenibe	1	0.98 (0.97 a 1.00)	-
Cobimetinibe + vemurafenibe vs Dabrafenibe + trametinibe	0	-	1.02 (0.99 a 1.05)
Encorafenibe + binimetinibe vs Dabrafenibe + trametinibe	0	-	0.99 (0.96 a 1.01)
Encorafenibe + binimetinibe vs Cobimetinibe + vemurafenibe	0	-	0.97 (0.95 a 1.00)

Quadro 19. Tabela de resultados da análise de comparação indireta para diferentes tratamentos para o desfecho evento adverso grave

Comparação	Número de estudos na comparação direta	Estimativa direta RR (IC de 95%)	Estimativa indireta RR (IC de 95%)
Dabrafenibe + trametinibe vs Vemurafenibe	1	1.23 (1.04 a 1.46)	-
Cobimetinibe + vemurafenibe vs Vemurafenibe	1	1.33 (1.03 a 1.72)	-
Encorafenibe + binimetinibe vs Vemurafenibe	1	0.93 (0.71 a 1.21)	-
Cobimetinibe + vemurafenibe vs Dabrafenibe + trametinibe	0	-	1.08 (0.80 a 1.47)
Encorafenibe + binimetinibe vs Dabrafenibe + trametinibe	0	-	0.76 (0.55 a 1.04)
Encorafenibe + binimetinibe vs Cobimetinibe + vemurafenibe	0	-	0.70 (0.48 a 1.01)

Comparador	Desfecho	Efeito relativo (95% CI)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Encorafenibe + binimetinibe versus Dabrafenibe + trametinibe	SG	0.93 (0.65 a 1.32)	⊕ ⊕ ○ ○ BAIXA ^a	Encorafenibe +binimetinibe pode aumentar a sobrevida global
	SLP	0.91 (0.66 a 1.26)	⊕ ○ ○ ○ MUITO BAIXA ^{b,c}	O efeito do encorafenibe +binimetinibe é incerto para o desfecho sobrevida livre de progressão
	TRC	0.90 (0.55 a 1.47)	⊕ ○ ○ ○ MUITO BAIXA ^{b,d}	O efeito do encorafenibe +binimetinibe é incerto para o aumento da incidência de respostas completas.
	EA	0.99 (0.96 a 1.01)	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADA ^b	Encorafenibe +binimetinibe provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos. Quase todos os pacientes (~99%) nos dois grupos tiveram pelo menos um evento adverso.
	EAG	0.76 (0.55 a 1.04)	⊕ ⊕ ○ ○ BAIXA ^{b,e}	Encorafenibe +binimetinibe pode reduzir o risco de eventos adversos graves.
	Qualidade de vida	Dois estudos mostraram pontuação melhor no score qualidade de vida no grupo intervenção comparado ao grupo vemurafenibe.	⊕ ○ ○ ○ MUITO BAIXA ^{f,g}	O efeito do encorafenibe +binimetinibe é incerto para o desfecho qualidade de vida.

Comparador	Desfecho	Efeito relativo (95% CI)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Encorafenibe + binimetinibe versus Cobimetinibe + vemurafenibe	SG	0.80 (0.60 a 1.11)	⊕⊕○○ BAIXA ^a	Encorafenibe +binimetinibe pode aumentar a sobrevida global.
	SLP	0.88 (0.62 a 1.24)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{b,c}	O efeito do encorafenibe +binimetinibe é incerto para o desfecho sobrevida livre de progressão
	TRC	1.03 (0.62 a 1.71)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{b,d}	O efeito do encorafenibe +binimetinibe é incerto para o aumento da incidência de respostas completas.
	EA	0.97 (0.95 a 1.00)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Encorafenibe +binimetinibe provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos. Quase todos os pacientes (~99%) nos dois grupos tiveram pelo menos um evento adverso.
	EAG	0.70 (0.48 a 1.01)	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,e}	Encorafenibe +binimetinibe pode reduzir o risco de eventos adversos graves.
	Qualidade de vida	Dois estudos mostraram pontuação melhor no score qualidade de vida no grupo intervenção comparado ao grupo vemurafenibe.	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{f,g}	O efeito do encorafenibe +binimetinibe é incerto para o desfecho qualidade de vida.

- As agências internacionais PBAC (Austrália), NICE (Reino Unido), SMC (Escócia) e CADTH (Canadá) recomendaram o reembolso da associação medicamentosa para o tratamento do melanoma metastático ou irressecável com mutação BRAF V600.
- Até a presente data, a Conitec ainda não avaliou a tecnologia.

- ❑ Há incertezas relacionadas às limitações metodológicas e imprecisão das estimativas de efeito. Não há estudos comparando diretamente a associação Encorafenibe + Binimetinibe com as terapias-alvo de interesse para o RAC (Dabrafenibe + Trametinibe e Vemurafenibe + Cobimetinibe), as conclusões do relatório são, portanto, baseadas em comparações indiretas (versus monoterapia com vemurafenibe).


- ❑ Em primeira linha de tratamento, há evidências de certeza muito baixa a moderada sobre a eficácia do uso de encorafenibe + binimetinibe em pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600. Os resultados apresentados no RAC, originados de uma metanálise em rede, sugerem que, quando comparado a dabrafenibe + trametinibe ou a vemurafenibe + cobimetinibe, a associação de encorafenibe + binimetinibe pode:
 - Aumentar a sobrevida global do paciente (baixa certeza da evidência);
 - Provavelmente, não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos (moderada certeza da evidência);
 - Pode reduzir o risco de eventos adversos graves (baixa certeza da evidência);
 - É incerto o seu efeito para progressão da doença, incidência de respostas completas e qualidade de vida (muito baixa certeza da evidência para estes desfechos).


- **Tipo de estudo:** Custo-minimização
- **Comparadores:** Dabrafenibe + Trametinibe e Vemurafenibe + Cobimetinibe
- **Resultado (anual):**
 - -R\$ 66.619,12 (vs. Dabrafenibe + Trametinibe)
 - -R\$ 101.902,92 (vs. Vemurafenibe + Cobimetinibe)
- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:** O modelo de custo-minimização não é o mais adequado para a situação proposta, pois analisa apenas a similaridade entre as tecnologias comparadas e não reconhece as incertezas nas estimativas de efetividade. O modelo mais adequado a esta proposta seria o custo-utility, tendo o QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) como desfecho de interesse. Contudo, o cenário de evidências muito incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta adiciona limitações à condução da análise econômica.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:


- **População-alvo:** 565 pacientes em 5 anos, média anual de 113
- **Comparadores:** Dabrafenibe + Trametinibe e Vemurafenibe + Cobimetinibe
- **Difusão:** Evolução de 6,6% a 33,33%
- **Impacto orçamentário incremental:** - R\$ 9,5 milhões, com média anual de - R\$ 1,9 milhões.




 DISQUE ANS
0800 701 9656


 Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

 Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS


 Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105


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

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

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

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

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



18ª Reunião Técnica da COSAÚDE**25/07/2023**

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANDRÉ VALENTE BICHELS	NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.
3	ANNA PAULA N. DE SOUSA	ANS
4	ANNE KARIN BORGES	ANS
5	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
6	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
7	CARMEN LÚCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
8	CASSIO IDE ALVES	CASSIO IDE ALVES
9	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
10	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
11	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
12	CRISTINA NOBUKO ONO	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
13	CYNTIA OKOSHI FIORATTI	NOVARTIS
14	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ABRAMGE
15	FABRICIO IMANISHI RUZON	PFIZER
16	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)
17	FERNANDA CENEVIVA DE ATHAYDE MONSEUR	SINOG
18	FLÁVIA CRISTINA CORDEIRO	ANS
19	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
20	LALESCA CRISTINE RANGEL AQUINO	LALESCA CRISTINE RANGEL AQUINO
21	LEONARDO MOTTA SOARES	AGENCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
22	LETÍCIA PAULA LEONART GARMATTER	MSD
23	LUCIANA HOLTZ DE CAMARGO BARROS	ONCOGUIA

24	LUIS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
25	MARCUS SIMOES CASTILHO	SBRT
26	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS NACIONAL
27	MARIA DEL PILAR ESTEVEZ DIZ	AMB/SOC
28	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
29	MARIANA SCARANTI	DASA ONCOLOGIA
30	MARTA SUNDFELD	ANS
31	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
32	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
33	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAUDE
34	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
35	RAQUEL VASSÃO ARAUJO	INDICADA PELO CNS - ASSOCIAÇÃO AMIGOS MÚLTIPLOS PELA ESCLEROSE
36	RILDO PINTO DA SILVA	RILDO PINTO DA SILVA
37	ROGERIO MEDEIROS	CONFEDERAÇÃO HOSPITAIS FILANTRÓPICOS E SANTAS CASAS - CMB
38	ROGERIO MEDEIROS	CONFEDERAÇÃO DOS HOSPITAIS FILANTRÓPICOS E SANTAS CASAS - CMB
39	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BH/ UNIMED BRASIL
40	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
41	TALITA POLI BIASON	ORGANON
42	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
43	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
44	YOHANNA RAMIRES	ORGANON BRASIL