

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Radioembolização hepática para o tratamento de metástase do câncer colorretal (UAT 112)

No dia 28 de novembro de 2023, na 23ª 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 a *Radioembolização hepática para o tratamento de metástase do câncer colorretal*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA E CIRURGIA ENDOVASCULAR seguida da apresentação de considerações por representantes da FenaSaúde 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:

- FenaSaúde não recomenda a incorporação da tecnologia radioembolização hepática para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático com metástase hepática dominante intolerantes ou refratários terceira linha de tratamento com quimioterapia (trifluridina + tipiracila ou regorafenibe). As evidências apresentadas, uma atualização de revisão sistemática com meta-análise de comparação indireta e uma revisão sistemática de estudos observacionais comparativos, não apresentaram dados comparativos sobre a radioembolização que correspondam aos critérios da DUT proposta, visto que inexistiu superioridade com diferença estatisticamente significativa do tratamento com radioembolização em comparação com as terapias já incluídas no Rol. Além disso, a meta-análise de comparação indireta foi conduzida pelo próprio proponente, o que traz um importante risco de viés e impossibilita a reprodutibilidade do estudo.

Em relação ao estudo de custo-utilidade apresentado, foram identificadas incertezas relacionadas às utilidades generalizadas para o estado de saúde e os anos de vida ganho baseados em dados sem significância estatística. Na análise de impacto orçamentário, foi utilizado um market share abaixo do esperado

para a tecnologia e parcialmente ao proposto na DUT, gerando um impacto incremental subestimado como resultado.

- UNIDAS, Unimed do Brasil, Abramge e CNI acompanham a manifestação da Fenasaúde
- AMB endossa a posição da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear e da Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular e é favorável à incorporação da tecnologia.
- COFEN e Fundação Procon SP são favoráveis à incorporação da proposta

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

Radioterapia interna
seletiva com microesferas
de resina Y-90 para câncer
colorretal metastático
refratário ou intolerante à
quimioterapia

28 de Novembro de 2023



sobrice

Radioterapia interna seletiva (SIRT) usando SIR-Spheres com microesferas de resina Y-90 para CCRm:



SIRT usando microesferas de resina Y-90 é superior ao CPE e possui eficácia comparável às tecnologias recentemente incorporadas pela ANS (TAS-102 e REG).



SIRT usando microesferas de resina Y-90 é mais segura do que o TAS-102 e o REG.



SIRT usando microesferas de resina Y-90 possui uma elevada probabilidade de ser uma alocação de recursos mais eficiente do que o TAS-102 e o REG no Sistema de Saúde Suplementar.



SIRT usando microesferas de resina Y-90 resultaria em um impacto orçamentário menor do que TAS-102 e REG.

Justificativa para resubmissão de SIRT com microesferas de resina Y-90 para CCRm à ANS

Tecnologia: Radioterapia interna seletiva (SIRT) utilizando microesferas de resina Y-90.

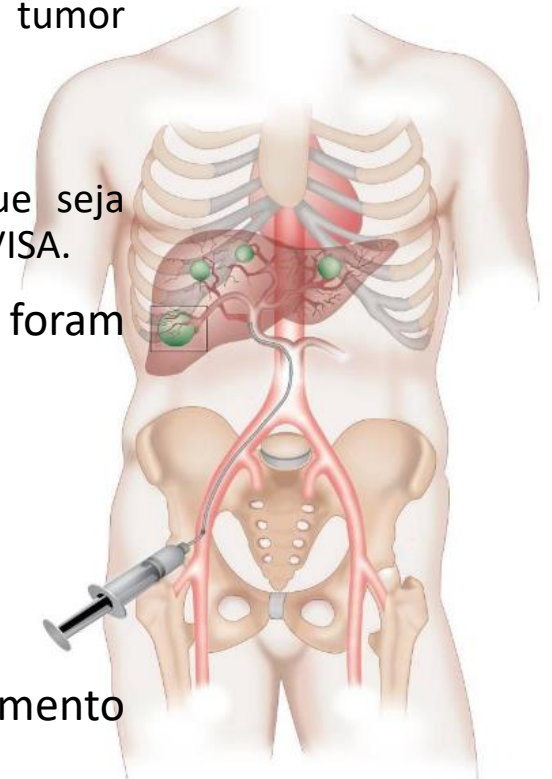
- Tratamento direcionado (locorregional) em que a radiação é entregue diretamente ao tumor hepático por meio de cateterização arterial seletiva.

Indicação:

- Pacientes com metástases hepáticas irresecáveis decorrentes de câncer colorretal que seja refratário ou intolerante à quimioterapia. Alinhado à autorização de comercialização da ANVISA.

Razão para resubmissão: Desde a submissão anterior, novos comparadores ativos foram incorporados ao Rol da ANS.

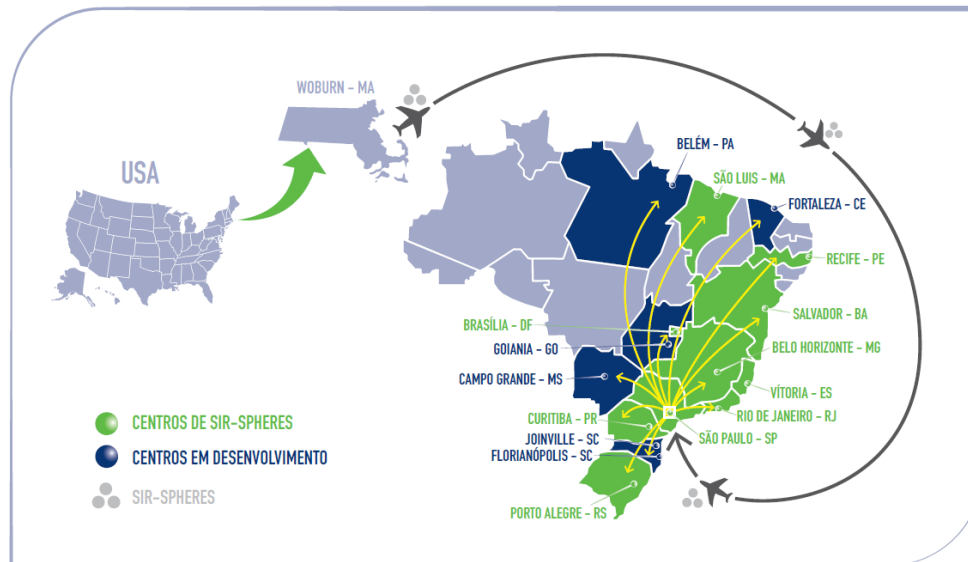
- Tratamentos comparativos com base nas aprovações atuais da ANS:
 - Cuidados Paliativos Exclusivos (CPE)
 - Trifluridina/Tipiracila (TAS-102)
 - Regorafenibe (REG)
- **Procedimento:** O programa Order-Map-Treat (OMT) permite o planejamento e o tratamento no mesmo dia, sem a necessidade de hospitalização¹.



SIRT com microesferas de resina Y-90 apresenta resultados favoráveis quando comparado com o TAS-102 e o REG, de acordo com as evidências atuais. Sendo uma alternativa tão eficaz quanto e com economia de custos.

Acesso ao tratamento com SIRT usando microesferas de resina Y-90 no Brasil

Mais de 25 centros realizando SIRT com microesferas de resina Y-90 no Brasil.



Mais de 400* pacientes receberam SIRT com microesferas de resina Y-90 no Brasil desde 2014. A eficiente cadeia de fornecimento da Sirtex no Brasil permite que os pacientes sejam tratados conforme o planejado.

Câncer Colorretal Metastático

- **Importante necessidade não atendida** para pacientes com CCRm que são refratários ou intolerantes à quimioterapia, com metástases hepáticas irresssecáveis:
 - **As limitações das opções de tratamento atuais (TAS-102 e REG) incluem o perfil de segurança.**
- SIRT usando microesferas de resina Y-90 oferecem um tratamento fundamentado em **evidências, eficaz, tolerável e seguro** para pacientes com câncer colorretal metastático.
- A SIRT utilizando microesferas de resina Y-90 **representa uma alocação de recursos mais eficiente** em comparação com o TAS-102 e o REG.

* Números atualizados em 07 de novembro de 2023 após a submissão à ANS

Por que a SIRT usando microesferas de resina Y-90 está sendo ressubmetida para o tratamento do câncer colorretal metastático no fígado (CCRm)?

- No Brasil, **9,3% dos novos casos** de câncer são de câncer colorretal (CCR; 55.102): o terceiro câncer mais comum em homens e mulheres.¹
 - **20% a 25%** dos pacientes com CCR no Brasil têm **doença metastática** no momento do diagnóstico: as opções de tratamento são limitadas^{2,3}
 - Prognóstico é desfavorável: CCRm têm uma **taxa de sobrevivência de apenas 14% em 5 anos**⁴
 - **Metástases hepáticas contribuem para dois terços da mortalidade por CCR**, permanecendo como um fator limitante para a vida da maioria dos pacientes com CCRm.⁵
 - Na prática clínica, 50% dos pacientes com CCRm que recebem quimioterapia de primeira linha terão recidiva e progredirão para terapias de 2ª linha; desses pacientes, espera-se que 25% progridam para terapias de 3ª linha.⁶
- É esperada uma considerável **piora na qualidade de vida** devido à evolução da doença e à falta de eficácia ou toxicidades dos tratamentos sistêmicos:⁷
 - Níveis elevados de ansiedade e depressão têm sido relatados em pacientes com câncer colorretal metastático (CCRm)⁸

As opções recém-incorporadas (TAS-102 e REG) apresentam um ônus significativo de EA de grau 3 ou superior e questões relevantes de segurança.

Opções atualmente disponíveis na saúde suplementar no Brasil para pacientes com CCRm, refratários a múltiplas linhas de terapia:

Trifluridina/tipiracila (TAS-102)

Incorporado ao Rol da ANS em maio de 2022, como terapia de terceira linha para pacientes com câncer colorretal metastático (CCRm):

- **RCUI de TAS-102** na incorporação da ANS foi **R\$ 829,112.11/AVAQ**⁹
- **Impacto orçamentário** de TAS-102 na incorporação da ANS: **média de R\$ 42.75 milhões por ano**⁹
- Custo do tratamento **R\$ 17.789,52/mês**¹¹

Regorafenib (REG)

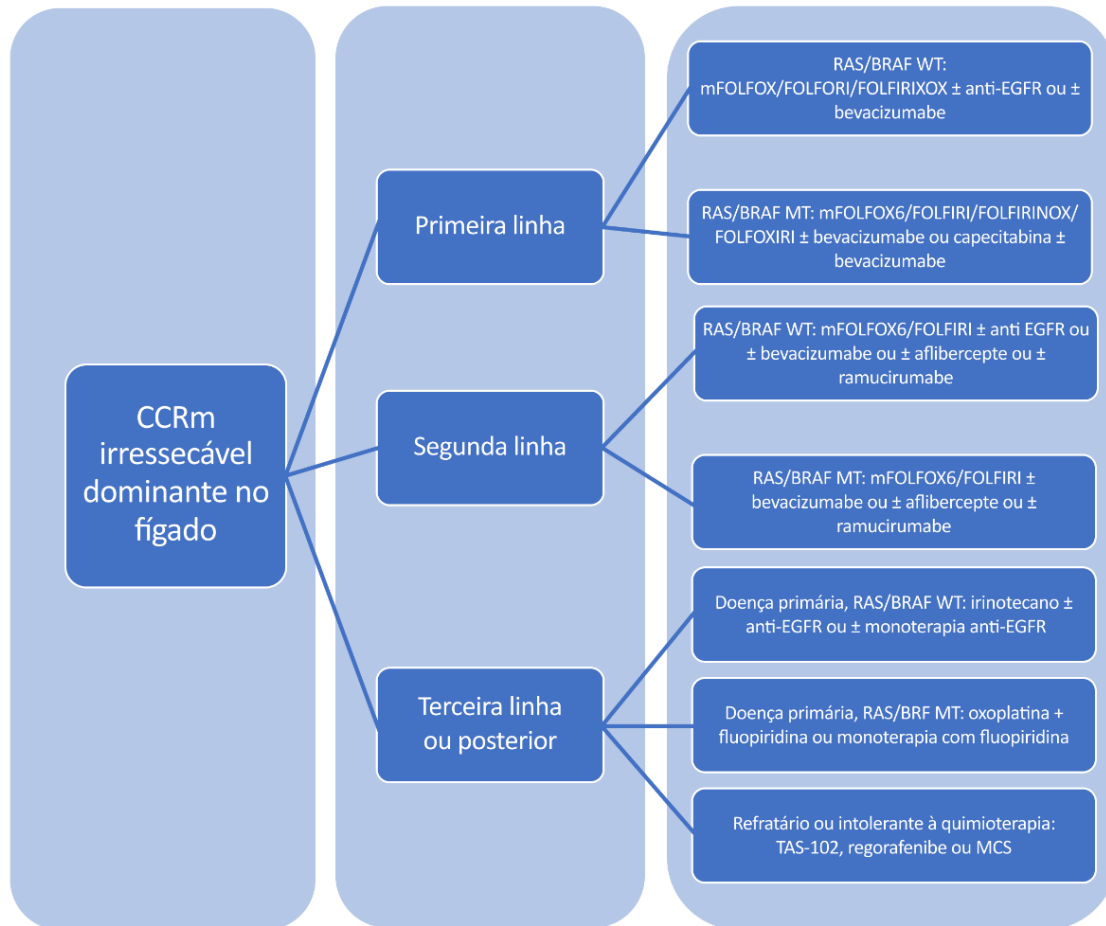
Incorporado ao Rol da ANS em setembro de 2022, como 3ª linha de tratamento para pacientes com CCRm :

- **RCUI de REG** na ANS foi **R\$ 530,378.00 /AVAQ**¹⁰
- **Impacto orçamentário** de REG na submissão ANS: **média of R\$ 10.8 milhões por ano**¹⁰
- Custo do tratamento **R\$ 19.202,46/mês**¹¹

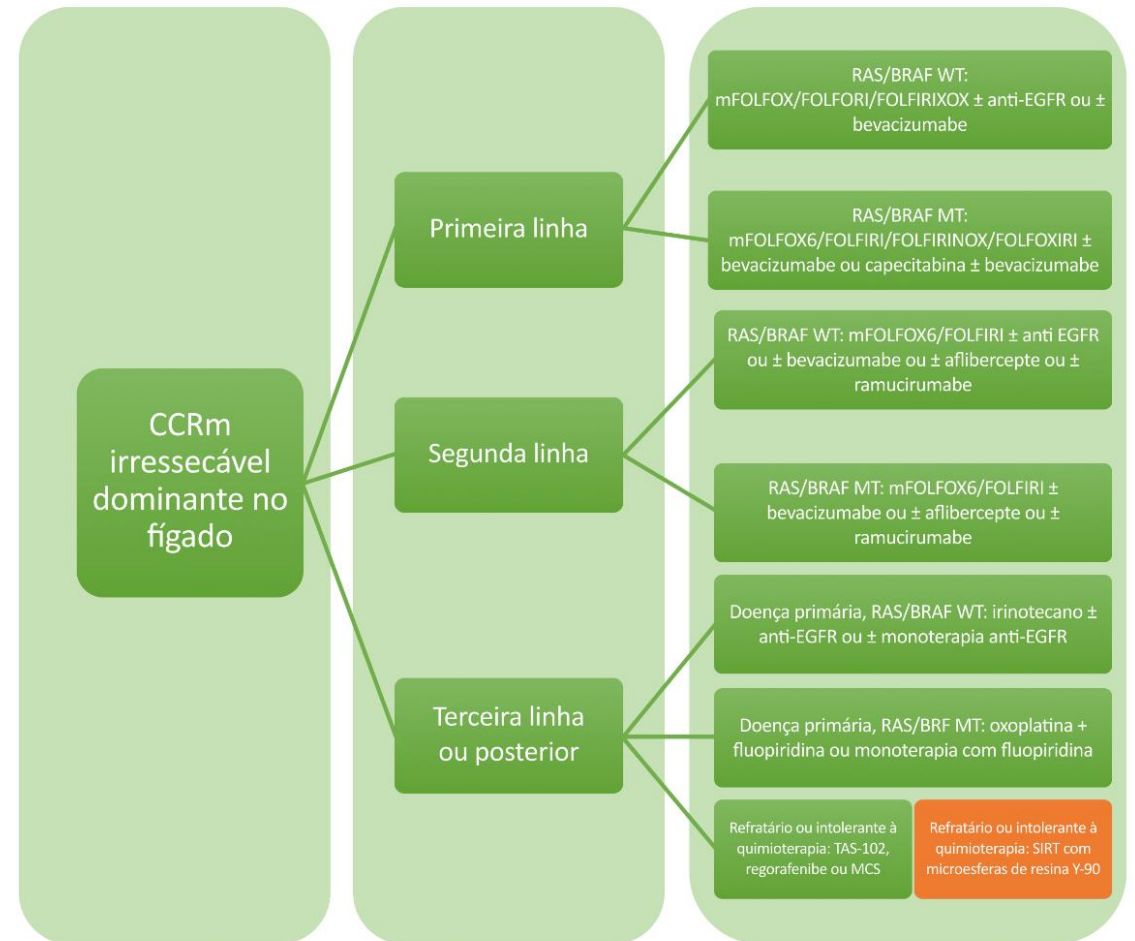
(1). The Global Cancer Observatory (International Agency for Research on Cancer - World Health Organization). Brazil fact sheet. (2). Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, et al. (2011) Global cancer statistics . CA Cancer J Clin 61: 69-90. (3). Kow , AWC Hepatic metastasis from colorectal cancer . J Gastrointest Oncol. 10, 1274-98 (2019). (4). Siegel, RL, Miller, KD, Fuchs, HE, Jemal , A. Cancer Statistics , 2021. CA Cancer J Clin. 71, 7-33 (2021). (5). Takahashi, H. & Berber, E. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis. Hepatobiliary Surg Nutr 9, 49-58, doi:10.21037/hbsn.2019.06.08 (2020). (6). Abrams, T. A. et al. Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 106, djt371, doi:10.1093/jnci/djt371 (2014) (7). Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. JAMA oncology . 2015; 1(6):778-84. (8). Husson O, Thong MS, Moïs F, et al. Information provision and patient Outcomes in patients with metastasized colorectal cancer : results reported from the PROFILES registry. J Palliat Med. 2013; 16(3):281-8. (9). ANS. National Supplementary Health Agency. Critical Analysis Report. Proposal for Updating the List of Health Procedures and Events. Trifluridine / tipiracil hydrochloride for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer . São Paulo. (2022). (10). ANS. National Supplementary Health Agency. Critical Analysis Report. Proposed Update to List of Health Events and Procedures. Regorafenib for advanced or metastatic colorectal cancer : In patients who have previously been treated with available therapies or who are not considered candidates for these therapies. São Paulo. 2022. ICUR, cost utility incremental ratio. 11. Anvisa (Tabela CMED 06-nov-2023, 18% de ICMS)

Fluxograma terapêutico

Posicionamento atual



Posicionamento proposto



Evidência Clínica

Evidência Científica

Submissão incluindo uma visão abrangente das evidências disponíveis para o uso de microesferas de resina Y-90 no tratamento de pacientes com CCRm intolerantes ou refratários à quimioterapia:

1. Atualização de Revisão Sistemática da Literatura (RSL) com metanálise em rede (NMA) realizada por Walter et al. (2020)¹, levando em consideração os novos comparadores incorporados ao Rol da ANS:

- Ensaios Clínicos Randomizados + Estudos Observacionais Comparativos para SIRT usando microesferas de resina Y-90, CPE, TAS-102 ou REG

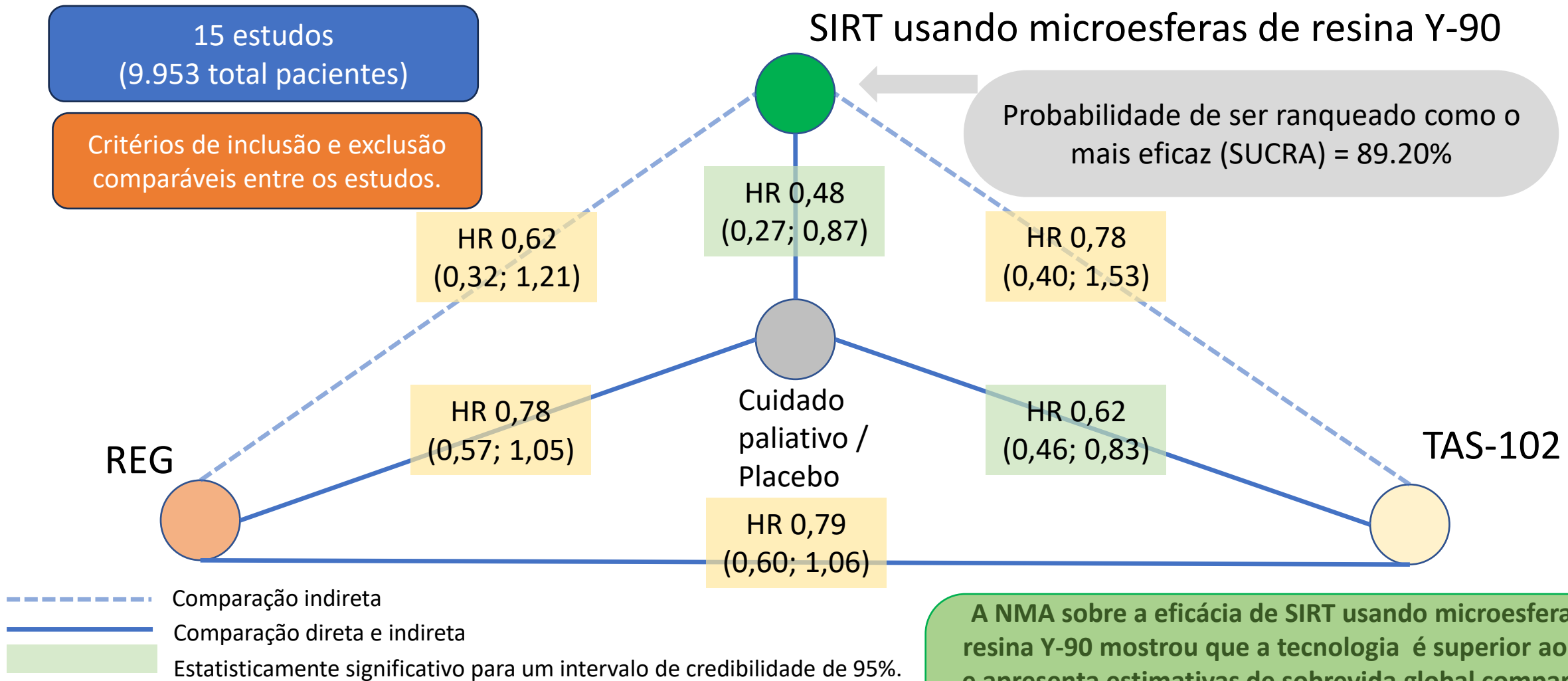
2. Revisão Sistemática Adicional para identificar Estudos Observacionais de Braço Único, Evidências do Mundo Real (EMR) e Avaliações Econômicas.

- Revisão incluída em resposta às críticas anteriores da ANS sobre a falta de dados de segurança específicos para o uso de SIRT usando microesferas de resina Y-90 no tratamento de CCRm

P	População	Indivíduos com metástases hepáticas decorrentes de CCR, intolerantes ou refratários à quimioterapia
I	Intervenção	SIRT usando microesferas de resina Y-90
C	Comparadores	CPE, TAS-102, REG
O	Outcomes [Resultados]	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e eventos adversos.
S	Tipo de estudo	1) Ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos. 2) Estudos Observacionais, Evidências do Mundo Real (RWE) e Avaliações Econômicas

(1). Walter, T. et al. Systematic review and network meta-analyses of third-line treatments for metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 146, 2575-2587, doi:10.1007/s00432-020-03315-6 (2020).

Resultados da atualização da meta-análise em rede realizada por Walter et al., estudos até maio de 2023¹



(1) "Sirtex data on file - currently reviewed by peer-reviewed journal"

Evidência observacional para respaldar a tolerabilidade da SIRT utilizando microesferas de resina Y-90

- A revisão sistemática da literatura identificou dois registros prospectivos fundamentais fornecendo dados sobre o uso no mundo real de microesferas de resina Y-90 no tratamento de pacientes com CCRm.
- Os estudos / registros RESIN¹ (nos EUA, 498 pacientes com CCRm) e CIRT² (na Europa, 237 pacientes com CCRm) relataram como principais eventos adversos: desconforto abdominal, náuseas, ulceração gastrointestinal, gastrite e colecistite.^{1,2}
 - No estudo RESIN¹, a sobrevida global (SG) mediana foi de 12,5 meses para terapia de terceira linha, e no ensaio CIRT² a SG mediana na coorte de CCRm foi de 9,8 meses. Para referência, a sobrevida global média é de 7,1 meses para TAS-102³ e 6,4 meses para REG⁴ nos principais estudos desses agentes.
 - A incidência de eventos adversos de grau ≥ 3 (SIRT, 23% no registro RESIN¹ e 11,8% no registro CIRT²) é comparativamente favorável em relação aos eventos adversos de grau ≥ 3 observados nos estudos de TAS-102³ (69%) e REG⁴ (54%).

Evidências de mundo real confirmam o perfil de eficácia e segurança das microesferas de resina Y-90 na população em questão.

(1). Emmons et al. (2022). Survival and Toxicities after (90)Y Transarterial Radioembolization of Metastatic Colorectal Cancer in the RESIN Registry. *Radiology*. 2022;305(1):228-36. (2). Helmberger et al. (2021). Clinical Application of Trans-Arterial Radioembolization in Hepatic Malignancies in Europe: First Results from the Prospective Multicentre Observational Study CIRSE Registry for SIR-Spheres Therapy (CIRT). *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2021;44(1):21-35. (3). Mayer, R. J. et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 372, 1909-1919, doi:10.1056/NEJMoa1414325 (2015). (4). Study CORRECT: Grothey, A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381, 303-312, doi:10.1016/S0140-6736(12)61900-X (2013).

Segurança e tolerabilidade favoráveis da SIRT usando microesferas de resina Y-90 em comparação com as opções terapêuticas atuais.

As recentes revisões de REG e TAS-102 pela ANS destacaram os perfis de segurança inadequados desses tratamentos.

Um porção significativa dos pacientes incluídos nos estudos de REG e TAS-102 precisavam fazer redução de dose ou descontinuação do tratamento devido aos eventos adversos, e ainda não houve melhora de qualidade de vida percebida pelos pacientes.

Em contraste, SIRT usando microesferas de resina Y-90 é uma opção inovadora que oferece radioterapia seletiva ao fígado através de um procedimento de um único dia, possui mínimos eventos adversos, tem um impacto positivo a qualidade de vida dos pacientes e faz uso da infraestrutura já disponível no Sistema do país.

SIRT usando microesferas de resina Y-90 para o tratamento de CCRm têm um perfil de eventos adversos semelhante ao de seu uso em carcinoma hepatocelular (HCC), que foi aprovado pela ANS em 2022.

SIRT usando microesferas de resina Y-90 oferece uma alternativa de tratamento baseada em evidências, bem tolerada e segura para pacientes com CCRm. É comparável em eficácia a REG e TAS-102, e destaca-se por sua administração única, efeitos adversos reduzidos e melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL).

Estudo	CORRECT ⁴	RECOURSE ³	Hendlisz ⁵ Seidensticker ⁶ Bester ⁷
Comparação	REG vs Placebo	TAS-102 vs placebo	SIRT vs 5FU or placebo
Grau ≥ 3 EAS	<p>Total 54%</p> <p><i>Mais comuns:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 17% reação cutânea mão-pé; 10% fadiga; 7% diarreia; 7% hipertensão; 6% erupção cutânea ou descamação. 	<p>Total 69%</p> <p><i>Mais comuns:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 38% neutropenia 21% leucopenia 4% febre e neutropenia Uma morte relacionada com TAS-102 	<p>Total:</p> <p>Hendlisz et al: 4.8%</p> <p>Seidensticker et al: 10%</p> <p>Bester et al: 7,9%</p> <p><i>Mais comuns:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> In Hendlisz et al: 4.8% reação cutânea mão-pé (5FU?) In Seidensticker et al: 10% doença hepática induzida por radiação In Bester et al: 3,2% úlcera; 2,9% doença hepática induzida por radiação; 1,8% complicações na vesícula biliar
Modificação de dose	<p>67% dos pacientes no grupo REG tiveram um EA levando a modificação de dose:</p> <ul style="list-style-type: none"> Redução de dose em 38% dos pacientes; Interrupção de dose em 61% dos pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> 14% dos pacientes necessitaram de redução de dose. EAs resultaram na retirada de 4% dos pacientes que estavam recebendo TAS-102. 	Não aplicável.

(1). ANS. National Supplementary Health Agency. Critical Analysis Report. Proposed Update to List of Health Events and Procedures. Regorafenib for advanced or metastatic colorectal cancer : In patients who have previously been treated with available therapies or who are not considered candidates for these therapies. São Paulo. 2022. (2): ANS. National Supplementary Health Agency. Critical Analysis Report. Proposal for Updating the List of Health Procedures and Events. Trifluridine / tipiracil hydrochloride for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer . São Paulo. (2022). (3). Mayer, R. J. et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 372, 1909-1919, doi:10.1056/NEJMoa1414325 (2015). (4). Study CORRECT: Grothey , A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter , randomized , placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 381, 303-312, doi:10.1016/S0140-6736(12)61900-X (2013). (5) Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. J Clin Oncol. 2010;28(23):3687-94. (6) Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012;35(5):1066-73. (7) Bester L, Meteling B, Pocock N, Pavlakis N, Chua TC, Saxena A, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. J Vasc Interv Radiol. 2012;23(1):96-105.

Segurança e tolerabilidade favoráveis da SIRT usando microesferas de resina Y-90 em comparação às opções terapêuticas atuais - Qualidade da evidência GRADE.

Desfecho	SIRT vs CPE no CCRm	TAS-102 vs CPE no CCRm ¹	REG vs CPE no CCRm ²
Sobrevida Global	44 pts (1 ECR) 311 pts (2 estudos observacionais) RR 0,48 (0,27, 0,87)* ⊕⊕⊕○ MODERADA	1.375 (3 ECR) HR 0,70 (0,62 a 0,79) ⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	934 (2 ECRs) HR 0.67 (0.61 para 0.73) ⊕⊕○○ Baixa ^d
Sobrevida livre de progressão	-	1.375 (3 ECR) HR 0,46 (0,40 a 0,52) ⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	934 (2 ECRs) HR 0.45 (0.39 para 0.52) ⊕⊕○○ Baixa ^d
Eventos adversos graves	44 pts (1 ECR) ⊕⊕⊕○ MODERADA ^{a,c}	1.373 (3 ECR) RR 1,39 (0,78 a 2,48) ⊕⊕○○ BAIXA ^{d,e}	934 (2 ECRs) RR 1.08 (1.04 para 1.12) ⊕⊕⊕⊕ ALTA

Notas:

- a. Estudo único com tamanho amostral pequeno
- b. Algumas questões relacionadas à seleção de pacientes e nenhuma menção de ajustes para fatores confundidores. Mesmo que o cegamento não seja obrigatório para alguns resultados, os pacientes e os pesquisadores conheciam a intervenção e isso acarreta algum nível de viés.
- c. Limitações metodológicas: alto risco de viés de relato seletivo (redução de um nível).
- d. A meta-análise apresentou elevada heterogeneidade ($\text{Chi}^2 = 7,51$; $p = 0,006$) e inconsistência (87%).
- e. Imprecisão: amplo IC, compatível com redução ou aumento do risco do desfecho (redução de um nível).

* Os resultados do ECR e dos estudos observacionais foram agrupados para análise estatística.

Resumo da evidência clínica da SIRT usando microesferas de resina Y-90 no tratamento de CCRm

SIRT usando microesferas de resina Y-90 é uma opção de tratamento para pacientes com CCR e metástases apenas no fígado ou predominantemente no fígado e que são refratários ou intolerantes à quimioterapia.

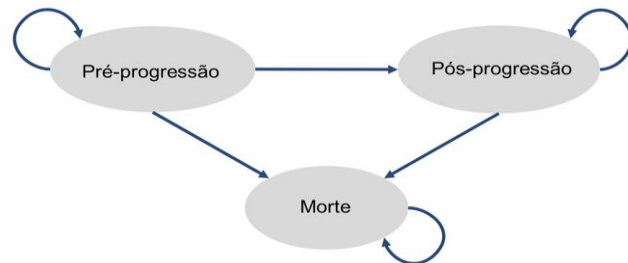
- Recomendado por diretrizes brasileiras e internacionais, incluindo MOC², ESMO³ & NCCN^{4,5} e declarações de consenso

A evidência clínica atualizada respalda a submissão atual em pacientes com metástases hepáticas irresecáveis de câncer colorretal refratário ou intolerante à quimioterapia:

Evidência econômica

Custo-efetividade: modelo

- **População:** pacientes com metástases hepáticas irresecáveis provenientes de câncer colorretal metastático (CCRm) refratário ou intolerante à quimioterapia.
- **Comparadores:** SIRT usando microesferas de resina Y-90, TAS-102, REG, CPE
- **Perspectiva:** sistema saúde suplementar no Brasil.
- **Horizonte temporal:** 10 anos.
- **Taxa de desconto:** 5% no cenário base. Variável em análises de sensibilidade.
- **Medida de eficácia:** anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs).
- **Modelo utilizado:** modelo de sobrevivência particionada.
- **Estados de saúde:**



- **Curvas de SG e SLP** do braço CPE foram modeladas a partir do grupo placebo do RECOURSE² (TAS-102 vs placebo):

	REG	TAS-102	SIRT
SG¹ →			
CPE	0,78 (0,57, 1,05)	0,62 (0,46, 0,83)	0,48 (0,27, 0,87)
	REG	TAS-102	SIRT*
SLP¹ →			
CPE	0,46 (0,33, 0,63)	0,44 (0,31, 0,62)	0,44 (0,31, 0,62)

- **Utilidades:** conforme o estudo CORRECT³ (REG vs placebo)
 - Livre de progressão: 0.74;
 - Progredido: 0.59
- **Eventos adversos**
 - Estudo CORRECT³ => REG
 - Estudo RECOURSE² => CPE e TAS-102
 - Registro RESiN⁴ => SIRT

(1) "Sirtex data on file - currently reviewed by peer-reviewed journal. (2) Mayer, RJ *et al.* Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 372, 1909-1919, doi:10.1056/NEJMoa1414325 (2015). (3) CORRECT: Grothey, A. *et al.* Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381, 303-312, doi:10.1016/S0140-6736(12)61900-X (2013). (4) RESiN: Emmons, EC *et al.* Survival and Toxicities after 90Y Transarterial Radioembolization of Metastatic Colorectal Cancer in the RESiN Registry. *Radiology* 305, 228-236, doi:10.1148/radiol.220387 (2022). (5) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Custo-efetividade: modelo

Uso de recursos

Custo-utilidade: resultados do cenário base -> SIRT usando microesferas de resina Y90 é economicamente eficiente.

Passo 1: Todos os comparadores classificados pelos custos totais.								
	Custos totais	Custos incrementais	AVG total	AVG incremental	AVAQ total	AVAQ incremental	RCEI	RCUI
SIRT⁺	R\$ 158.146,15	R\$ 31.062,82	1,37	0,53	0,87	0,31	R\$ 58.810,90	R\$ 98.922,59
REG*	R\$ 127.083,32	R\$ 2.107,54	0,84	-0,21	0,55	-0,13	-R\$ 10.003,97	-R\$ 16.636,73
TAS-102	R\$ 124.975,79	R\$ 89.965,50	1,05	0,38	0,68	0,25	R\$ 238.490,43	R\$ 367.147,90
CPE	R\$ 35.010,28		0,68		0,44			
Passo 2: Todos os comparadores não fortemente dominados.								
SIRT	R\$ 158.146,15	R\$ 33.170,36	1,37	0,32	0,87	0,19	R\$ 104.469,85	R\$ 177.067,55
TAS-102**	R\$ 124.975,79	R\$ 89.965,50	1,05	0,38	0,68	0,25	R\$ 238.490,43	R\$ 367.147,90
CPE	R\$ 35.010,28		0,68		0,44			
Passo 3: Comparadores não dominados.								
SIRT	R\$ 158.146,15	R\$ 123.135,86	1,37	0,69	0,87	0,43	R\$ 177.240,13	R\$ 284.792,45
CPE	R\$ 35.010,28		0,68		0,44			

* Fortemente dominado

** Dominância Estendida

SIRT= SIRT usando microesferas de resina Y-90

Custo-utilidade: resultados do cenário base -> SIRT usando microesferas de resina Y90 é economicamente eficiente.

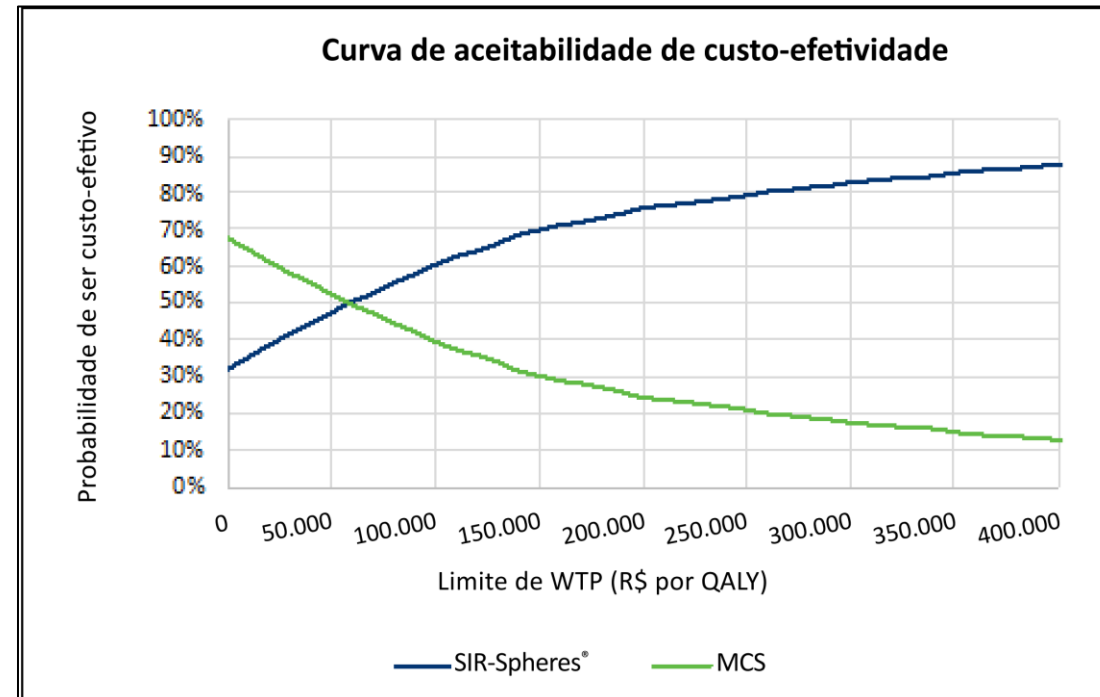
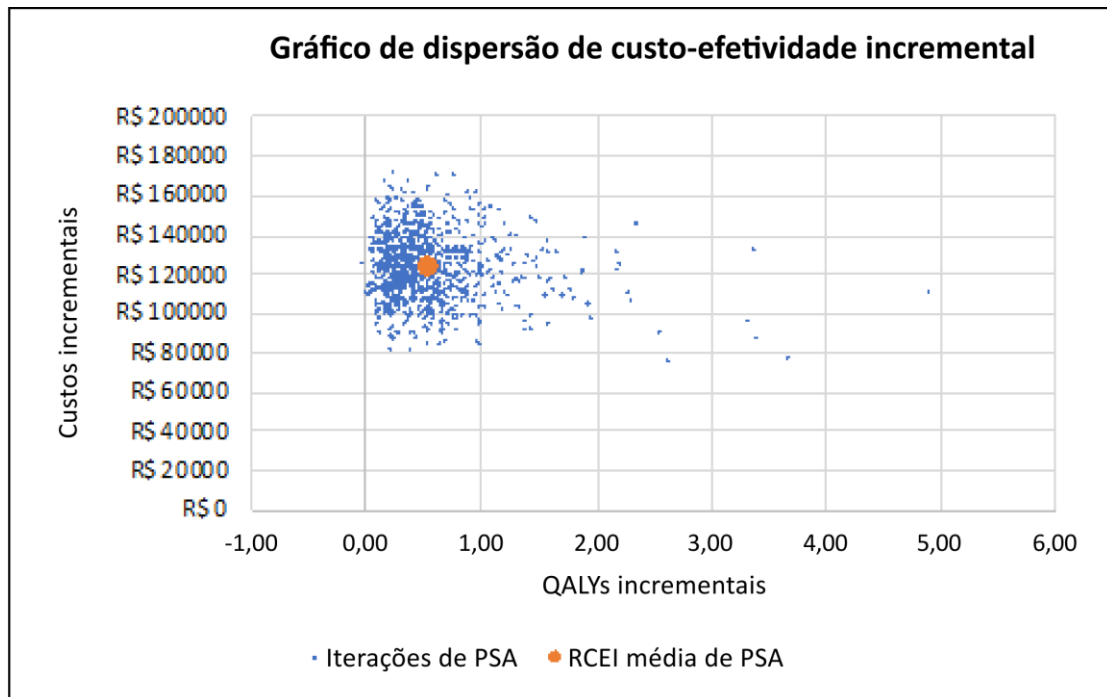
Passo 1: Todos os comparadores classificados pelos custos totais.								
	Custos totais	Custos incrementais	AVG total	AVG incremental	AVAQ total	AVAQ incremental	RCEI	RCUI
SIRT	R\$ 158.146,15	R\$ 31.062,82	1,37	0,53	0,87	0,31	R\$ 58.810,90	R\$ 98.922,59
REG*	R\$ 127.083,32	R\$ 2.107,54	0,84	-0,21	0,55	-0,13	-R\$ 10.003,97	-R\$ 16.636,73
TAS-102	R\$ 124.975,79	R\$ 89.965,50	1,05	0,38	0,68	0,25	R\$ 238.490,43	R\$ 367.147,90
CPE	R\$ 35.010,28		0,68		0,44			
Passo 2: Todos os comparadores não fortemente dominados.								
SIRT	R\$ 158.146,15	R\$ 33.170,36	1,37	0,32	0,87	0,19	R\$ 104.469,85	R\$ 177.067,55
TAS-102**	R\$ 124.975,79	R\$ 89.965,50	1,05	0,38	0,68	0,25	R\$ 238.490,43	R\$ 367.147,90
CPE	R\$ 35.010,28		0,68		0,44			
Passo 3: Comparadores não dominados.								
SIRT	R\$ 158.146,15	R\$ 123.135,86	1,37	0,69	0,87	0,43	R\$ 177.240,13	R\$ 284.792,45
CPE	R\$ 35.010,28		0,68		0,44			

* Fortemente dominado

** Dominância Estendida

SIRT= SIRT usando microesferas de resina Y-90

Custo-utilidade: análise de sensibilidade probabilística.



A SIRT usando microesferas de resina Y-90 foi economicamente eficiente em 70% das simulações para um limiar de disposição a pagar de R\$ 150.000,00 por AVAQ.

Custo-utilidade: comparação com TAS-102 e REG.

Comparação com os valores de RCUI das submissões que apoiaram a inclusão de TAS-102 e REG na ANS Rol.

Tecnologia	RCUI (vs. CPE)	Situação
Trifluridina / tipiracil (TAS-102)	R\$ 829,112.11 / AVAQ	Incorporado no Rol em Maio/2022
Regorafenibe	R\$ 530,378.00 / AVAQ	Incorporado no Rol em Setembro/2022
SIRT usando microesferas de resina Y-90	R\$ 284,792.85 / AVAQ	Em avaliação

SIRT utilizando microesferas de resina Y-90 representa uma alocação de recursos mais eficiente do que TAS-102 e REG.

Impacto no orçamento: resultados => taxa de adoção de 2,5% a 15% => caso realista.

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário atual: custos totais sem SIRT usando microesferas de resina Y-90.					
SIRT usando microesferas de resina Y-90	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
TAS-102	R\$ 8.1M	R\$ 10.5M	R\$ 11.8M	R\$ 13.4M	R\$ 13.4M
REG	R\$ 3.1M	R\$ 5.3M	R\$ 7.3M	R\$ 9.2M	R\$ 9.4M
CPE	R\$ 6.0M	R\$ 5.8M	R\$ 4.9M	R\$ 3.9M	R\$ 3.7M
Total	R\$ 17.6M	R\$ 21.7M	R\$ 24.1 M	R\$ 26.6M	R\$ 26.7M
Novo cenário: custos totais com SIRT microesferas de resina Y-90 (participação de mercado de 2,5% a 15%).					
SIRT usando microesferas de resina Y-90	R\$ 1.1	R\$ 2.2	R\$ 4.5	R\$ 5.7	R\$ 6.9
TAS-102	R\$ 9.7M	R\$ 12.3M	R\$ 13.6M	R\$ 13.9M	R\$ 18.1M
REG	R\$ 3.1M	R\$ 1.7M	R\$ 2.7M	R\$ 2.8M	R\$ 2.8M
CPE	R\$ 0.8M	R\$ 5.8M	R\$ 4.9M	R\$ 4.6M	R\$ 3.1M
Total	R\$ 6.0 M	R\$ 22.2M	R\$ 25.8M	R\$ 27.1 M	R\$ 31.1 M
Diferença nos custos					
Anual	R\$ 165,705.00	R\$ 413,160.00	R\$ 1.7M	R\$ 518,282.00	R\$ 4.4M
Cumulativo	R\$ 165,705.00	R\$ 578,865.00	R\$ 2.2M	R\$ 2.8M	R\$ 7.2 M

Considerando que menos de 2% dos pacientes com CCRm são elegíveis para a SIRT usando microesferas de resina Y-90, espera-se que a adoção da SIRT usando SIR-Spheres® Y-90 não tenha um impacto significativo no orçamento.

Impacto no orçamento: resultados => taxa de adoção de 10% a 50% => caso extremo

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário atual: custos totais sem SIRT usando microesferas de resina Y-90.					
SIRT usando microesferas de resina Y-90	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
TAS-102	R\$ 8.1M	R\$ 10.5M	R\$ 11.8M	R\$ 13.4M	R\$ 13.4M
REG	R\$ 3.1M	R\$ 5.3M	R\$ 7.3M	R\$ 9.2M	R\$ 9.4M
CPE	R\$ 6.0M	R\$ 5.8M	R\$ 4.9M	R\$ 3.9M	R\$ 3.7M
Total	R\$ 17.6M	R\$ 21.7M	R\$ 24.1 M	R\$ 26.6M	R\$ 26.7M
Novo cenário: custos totais com SIRT microesferas de resina Y-90 (participação de mercado de 10% a 50%).					
SIRT usando microesferas de resina Y-90	R\$ 4.3M	R\$ 8.9M	R\$ 13.6M	R\$ 18.3M	R\$ 23.1M
TAS-102	R\$ 7.0M	R\$ 8.2M	R\$ 9.1M	R\$ 9,8M	R\$ 8.9M
REG	R\$ 2.2M	R\$ 3.0M	R\$ 3.6M	R\$ 4.3M	R\$ 3.3M
CPE	R\$ 5.7M	R\$ 5.1M	R\$ 3.9M	R\$ 2.5M	R\$ 2.0M
Total	R\$ 19.4 M	R\$ 25.4M	R\$ 30.3M	R\$ 35.1M	R\$ 37.3 M
Diferença nos custos					
Anual	R\$ 1,86M	R\$ 3,69M	R\$ 6,28M	R\$ 8,52M	R\$ 10,67M
Cumulativo	R\$ 1,86M	R\$ 5,55M	R\$ 11,83M	R\$ 20,35M	R\$ 31,03M

Mesmo em um cenário improvável de taxas de adoção mais agressivas, as estimativas alternativas de orçamento permanecem consistentemente mais baixas (média anual de R\$ 6,2 milhões) do que os impactos orçamentários relatados nos relatórios econômicos que apoiaram a incorporação de REG (média anual de R\$ 10,8 milhões) e TAS-102 (média anual de R\$ 42,75 milhões) pela ANS em 2022.

Considerações finais para incorporação de SIRT usando microesferas de resina Y-90

- **Eficácia Atualizada da SIRT***: SIRT usando microesferas de resina Y-90 é pelo menos tão eficaz quanto o TAS-102 e o REG para pacientes com câncer colorretal metastático no fígado, apresentando um perfil de segurança mais favorável.
- **Perfil de Segurança Superior**: as opções recentemente incorporadas (TAS-102 e REG) apresentam uma carga significativa de eventos adversos de grau 3 ou superior e questões relevantes de segurança.
- **Racionalidade Econômica**: TAS-102 e REG representam uma alocação menos economicamente eficiente de recursos do que a SIRT usando microesferas de resina Y-90 => Razões de custo-utilidade incremental acima de R\$ 500 milhões/AVAQ.
- **Viabilidade Econômica Superior**: A SIRT usando microesferas de resina Y-90 tem um impacto orçamentário menor do que o TAS-102 e o REG.
 - **SIRT com média de R\$ 1,44 milhão de reais por ano (R\$ 6,2 milhões no caso extremo de 50% de incorporação)**
 - TAS-102 com média de R\$ 42,75 milhões de reais por ano.
 - REG com média de R\$ 10,8 milhões de reais por ano.

1. ANS. National Supplementary Health Agency. Critical Analysis Report. Proposed Update to List of Health Events and Procedures. Regorafenib for advanced or metastatic colorectal cancer : In patients who have previously been treated with available therapies or who are not considered candidates for these therapies. São Paulo. 2022.

2. ANS. National Supplementary Health Agency. Critical Analysis Report. Proposed Update to List of Health Events and Procedures. Regorafenib for advanced or metastatic colorectal cancer : In patients who have previously been treated with available therapies or who are not considered candidates for these therapies. São Paulo. 2022.

*SIRT usando microesferas de resina Y-90

Obrigado!

sobrice



FenaSaúde

Federação Nacional
de Saúde Suplementar

**Radioembolização hepática para
pacientes com câncer colorretal
metastático com metástase hepática
dominante intolerantes refratários
terceira linha
quimioterapia – Trifluridina +
tipiracila ou regorafenibe**

COSAÚDE – 28 de novembro de 2023

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Hellen Harumi Miyamoto

Superintendente de Avaliação de Tecnologias em Saúde e Cobertura Assistencial

Declaro que meu vínculo empregatício pode ser considerado um potencial conflito de interesses na discussão da incorporação da tecnologia em saúde.

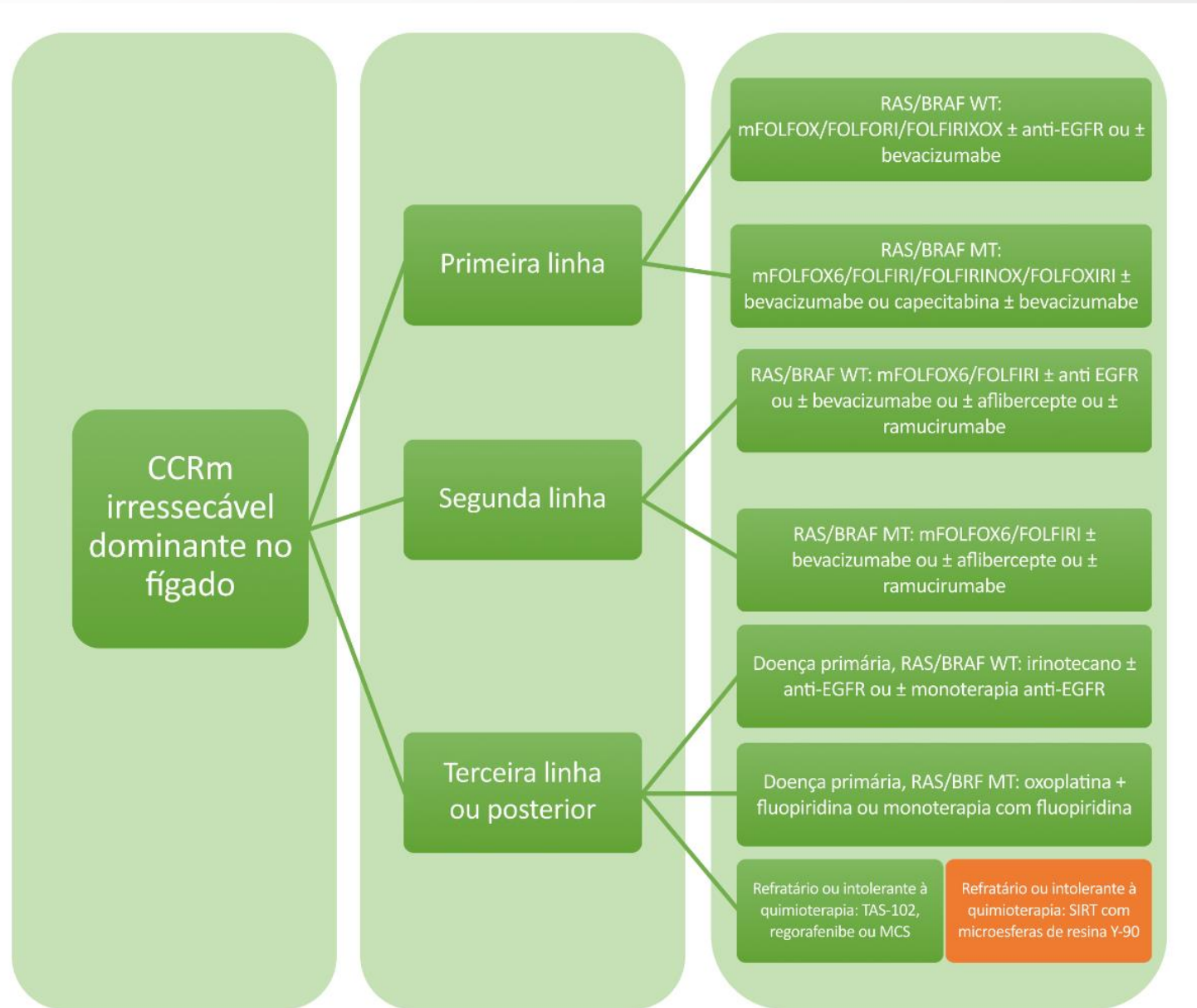
Rol – Ciclo 2019/2020

RESUMO EXECUTIVO	
Ciclo	2019/2020
Nº UAT	132
Fonte	FormRol
Tecnologia em Saúde	Radioembolização hepática metástases de câncer colorretal
Indicação de uso	Radioembolização hepática em metástases de câncer colorretal avançado
Tipo de Tecnologia em Saúde	Procedimento cirúrgico/invasivo
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Rol – 5ª RT COSAÚDE

35	Radioembolização hepática	Câncer colorretal metastático, com metástases hepáticas dominantes, irressecáveis de câncer colorretal que são intolerantes ou refratários à quimioterapia	Desfavorável	As evidências científicas relacionadas à radioembolização hepática para a população de interesse é limitada a um estudo retrospectivo comparativo com risco crítico de viés. Considerando as limitações do estudo, quanto aos desfechos sobrevida global, ocorrência de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos, há importante grau de incerteza nos achados. Ademais, os efeitos sobre a sobrevida livre de progressão e qualidade de vida não foram relatados.
----	---------------------------	--	--------------	---

LINHA DE CUIDADO PROPOSTA



DUT PROPOSTA

Posicionamento da radioembolização na linha de cuidado difere da DUT proposta

DUT

Pacientes com metástases hepáticas dominantes, irressecáveis de câncer colorretal que são intolerantes ou refratários à terceira linha de quimioterapia (trifluridina/tipiracila ou regorafenibe).

Os pacientes também devem apresentar bom performance status, ECOG entre 0 a 2, e níveis séricos de bilirrubina < 2 mg/dl.



Evidências submetidas para análise

- Revisão sistemática 1: atualização da revisão sistemática da literatura com metanálise em rede Bayesiana realizada por Walter *et al.* (2020). Nessa atualização, foram incluídos ECRs e estudos observacionais comparativos de microesferas de resina Y90, cuidados paliativos exclusivos, TAS-102 ou REG. Nesta revisão, são descritos a metodologia da RSL, os resultados, incluindo os principais estudos comparativos para microesferas de resina Y-90, e os resultados da metanálise em rede.
- Revisão sistemática 2: uma RSL para identificar estudos observacionais, evidências do mundo real (EMRs) e avaliações econômicas. Essa revisão foi incluída em resposta à crítica anterior da ANS sobre a falta de dados de segurança específicos para o uso de microesferas de resina Y-90 para o tratamento de CCRm. As EMRs identificadas fornecem uma visão geral detalhada e atual dos dados de segurança disponíveis. É importante observar que as submissões de REG à ANS também incluíam EMRs, e há uma aceitação crescente do uso de EMRs para apoiar as avaliações de tecnologias da saúde. Mais adiante, na seção “Revisão sistemática da literatura de estudos observacionais e econômicos”, apresentamos uma visão geral dos dois principais registros de mundo real existentes sobre o uso da SIRT com microesferas de resina Y-90.

População mais abrangente que DUT e linha de cuidado proposta

Walter et al., 2020 – revisão sistemática com meta-análise de tratamentos para terceira linha de tratamento de câncer colorretal

Table 1 Population, intervention, comparators, outcomes, and study design (PICOS) criteria employed in the systematic literature review

Population	Randomized and non-randomized interventional and comparative observational studies of patients with chemotherapy-refractory or intolerant (third-line) mCRC including treatment with SIR-Spheres Y-90 resin microspheres, TAS-102 (trifluridine/tipiracil), and regorafenib
Intervention	SIR-Spheres Y-90 resin microspheres
Comparators	TAS-102 (trifluridine/tipiracil) Regorafenib Best supportive care
Outcomes	Overall survival Progression-free survival Response Specific adverse events as reported
Study design	Comparative studies of SIRT with Y-90 resin microspheres, TAS-102, regorafenib, and best supportive care

Results Seven studies were identified in the SLR: two double-blind randomized-controlled trials (RCT) for each drug, one open-label RCT, and two non-randomized comparative studies for SIRT. Patient selection criteria differed between studies, with SIRT studies including patients with liver-dominant colorectal metastases. Nausea and vomiting were more frequent with

EVIDÊNCIAS

Panorama de evidências

Walter et al., 2020

analyses (Turner et al. 2012). The effect of including data from non-randomized studies of SIRT was investigated through a series of analyses in which the variance around the mean HRs from the non-randomized studies was inflated (and hence the precision decreased) using a factor $1/w_j$ where $0 < w_j < 1$ (Efthimiou et al. 2017). In the primary analysis, w_j was set to 1, assigning equal weight to randomized and non-randomized studies. A validation analysis was then conducted with $w_j \approx 0$, approximating an analysis of RCTs only, with sensitivity analyses conducted with $w_j = 0.2, 0.25, 0.33, 0.5, \text{ and } 0.66$.

Agrupamento de dados dos estudos não randomizados foi realizado por meio de análises com variância dos HR médios calculados nesses estudos, aumentando a imprecisão dos resultados

Table 2 Study designs

Author	Study type
Seidensticker 2012	Non-randomized observational study [matched analysis based on prior treatment history, tumor burden, liver involvement, synchronous versus metachronous metastases, alkaline phosphatase (ALP) increase, and carcinoembryonic antigen (CEA)]
Hendlisz 2010 (NCT00199173)	Randomized open-label trial
Bester 2012	Non-randomized interventional study of SIRT with control group formed of patients ineligible for SIRT patients (multivariable regression including potential prognostic factors conducted for survival analysis only). CRC patients only
Yoshino 2012 (JapicCTI-090880)	Randomized double-blind trial
Mayer 2015 (REOURSE, NCT01607957)	Randomized double-blind trial
Li 2015 (CONCUR, NCT01584830)	Randomized double-blind trial
Grothey 2013 (CORRECT, NCT01103323)	Randomized double-blind trial

Chapter IV: Updating a review

Miranda Cumpston and Ella Flemyng

Key Points:

- As new studies are completed, the results of reviews may become out of date and thereby provide misleading information to decision makers.
- Cochrane Reviews should be assessed periodically to determine whether an update is needed. The decision to update should be based on the continuing importance of the review question to decision makers and the availability of new data or new methods that would have a meaningful impact on the review findings.
- A review update provides an opportunity for the scope, eligibility criteria and methods used in the review to be revised.
- An update should be conducted according to the standards required for any review, with some additional requirements to ensure that any changes are managed appropriately and reported clearly to readers.

As principais características dos estudos incluídos estão resumidas na Tabela 5. Dos novos oitos estudos incluídos, não foram encontrados novos estudos avaliando a SIRT usando microesferas de resina Y-90. A maioria dos novos estudos comparou TAS-102 e REG^{8,9,97-99}

EVIDÊNCIAS – Walter et al., 2020 – Sobrevida global

Resultado da meta-análise de modelos de modelos aleatórios

SIRT versus BSC	Mean HR (95% CI)
Bester 2012	0.5 (0.31–0.80)
Hendlisz 2010	0.92 (0.47–1.79)
Seidensticker 2012	0.26 (0.15–0.47)
Fixed effects pairwise	0.47 (0.34–0.65)
Random effects pairwise	0.49 (0.25–0.93)
Bayesian NMA	0.48 (0.30–0.78)
TAS-102 versus BSC	
Mayer 2015	0.68 (0.58–0.80)
Yoshino 2012	0.56 (0.39–0.81)
Fixed effects pairwise	0.66 (0.56–0.77)
Random effects pairwise	0.66 (0.56–0.77)
Bayesian NMA	0.63 (0.38–1.03)
Regorafenib versus BSC	
Grothey 2013	0.77 (0.64–0.93)
Li 2015	0.55 (0.40–0.76)
Fixed effects pairwise	0.71 (0.60–0.83)
Random effects pairwise	0.67 (0.48–0.93)
Bayesian NMA	0.67 (0.40–1.08)

Resultado dos da meta-análise de modelos de efeitos fixos

Treatment	Mean HR (95% CI)
BSC	1 (1.00–1.00)
SIRT	0.47 (0.34–0.65)
TAS-102	0.66 (0.57–0.76)
Regorafenib	0.71 (0.60–0.84)

HR de cada tratamento em relação a uma referência de 1 com o melhor tratamento de suporte

- Sem comparações entre tratamentos (ou seja, SIRT vs. TAS-102, SIRT vs. regorafenibe e regorafenibe vs. TAS-102)
- Sem resultados para sobrevida livre de progressão de pacientes tratados com SIRT

Tabela 8. Tabela comparativa de hazard ratio do modelo de efeito fixo comparando os quatro grupos de tratamento quanto à SG.

Efeito fixo	CPE	REG	SIRT	TAS-102
CPE	CPE	0,78 (0,57, 1,05)	0,48 (0,27, 0,87)	0,62 (0,46, 0,83)
REG	1,29 (0,96, 1,74)	REG	0,62 (0,32, 1,21)	0,79 (0,6, 1,06)
SIRT	2,08 (1,15, 3,76)	1,61 (0,83, 3,15)	SIRT	1,28 (0,65, 2,48)
TAS-102	1,62 (1,21, 2,19)	1,26 (0,95, 1,68)	0,78 (0,4, 1,53)	TAS-102

CPE, cuidados paliativos exclusivos; REG, regorafenibe; TAS-102, trifluridina/tipiracila; SIRT, radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90. Os comparadores de referência (numerador) para a interpretação da HR são apresentados na primeira linha.

Alta incerteza dos resultados apresentados

Resultado apresentado mais impreciso que Walter *et al.*, 2020



PICO da revisão sistemática 2 – estudos observacionais e evidências econômicas

- Não especifica linha de tratamento na população heterogênea
- Maior parte da população incluída nos estudos possuem ECOG 0-1
- Estudos observacionais com diferentes métodos de acompanhamento dos pacientes
- Alta incerteza dos resultados apresentados

Seidensticker, 2012 – estudo observacional prospectivo e retrospectivo

SIRT + CP *versus* CP

Pacientes com CCRm com metástase hepática dominante e progressão tumoral intra-hepática confirmado por exame de imagem refratários ou intolerantes ao tratamento com quimioterapia.

Metodologia

Foi elaborada uma comparação pareada entre pacientes que foram recrutados prospectivamente para o tratamento com radioembolização e cuidados paliativos *versus* uma coorte contemporânea de 500 pacientes que foram tratados somente com cuidados paliativos em três centros localizados na Alemanha.

Beste, 2012 – estudo observacional retrospectivo

SIRT *versus* CP

Pacientes com metástase hepática (incluindo pacientes com CCRm) intolerantes ou refratários a quimioterapias.

Metodologia

Os autores conduziram uma coorte retrospectiva comparativa de pacientes com metástase hepática submetidos ao tratamento com radioembolização em um centro localizado na Austrália.

AValiação EconôMica

- Incertezas com os parâmetros utilizados para o cálculo da utilidade

Utilidades

Utilidades por estado de progressão

	Regorafenibe	CPE	Referência
Pré-progressão	0,74	0,74	Grothey 2013 (CORRECT); de Alencar 2021
Pós-progressão	0,59	0,59	Grothey 2013 (CORRECT); de Alencar 2021

Premissa: utilidades para SIRT e TAS-102 iguais em Meton de Alencar et al. (2021).

	SIRT	TAS-102	Referência
Pré-progressão	0,74	0,74	Premissa
Pós-progressão	0,59	0,59	Premissa

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

- Incertezas relacionadas aos resultados apresentados

	RCUI para SIRT (BRL/AVAC)
vs TAS-102	R\$ 177.067,55
vs regorafenibe	R\$ 98.922,59
vs BSC	R\$ 284.792,45

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- A estimativa da população foi por meio do método epidemiológico
- Estimativa considera apenas proporção de pacientes que serão tratados com a terceira linha de tratamento, desviando da DUT proposta que menciona pacientes refratários à terceira linha de tratamento

Tabela 14. Participações de mercado ao longo do tempo - Cenário atual e cenário alternativo.

Cenário atual - % (n)*	2024	2025	2026	2027	2028
SIRT com microesferas de resina Y-90	0%	0%	0%	0%	0%
TAS-102	25,0% (75)	30,0% (89)	35,0% (104)	40,0% (119)	40,0% (119)
Regorafenib	10,0% (30)	15,0% (45)	20,0% (60)	25,0% (75)	25,0% (75)
CPE	65,0% (194)	55,0% (164)	45,0% (134)	35,0% (104)	35,0% (104)
Cenário alternativo - % (n)	2024	2025	2026	2027	2028
SIRT com microesferas de resina Y-90	2,5% (7)	5,0% (15)	10,0% (30)	12,5% (37)	15,0% (45)
TAS-102	30,0% (89)	35,0% (104)	37,5% (112)	37,5% (112)	50,0% (149)
Regorafenib	2,5% (7)	5,0% (15)	7,5% (22)	7,5% (22)	7,5% (22)
CPE	65,0% (194)	55,0% (164)	45,0% (134)	42,5% (127)	27,5% (82)

*Número de pacientes calculado com base em um total de 298 pacientes possivelmente aptos a receber um dos tratamentos comparativos ativos. O somatório pode não ser exato devido ao arredondamento.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- Impacto incremental calculado subestimado

Tabela 15. Resultados da análise de impacto orçamentário do caso base - 2,5% a 15% em 5 anos.

Custos totais*	2024	2025	2026	2027	2028
<i>Cenário atual</i>	R\$ 17.617.522	R\$ 21.773.591	R\$ 24.108.524	R\$ 26.593.834	R\$ 26.715.997
SIRT	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
TAS-102	R\$ 8.132.576	R\$ 10.548.812	R\$ 11.859.094	R\$ 13.440.561	R\$ 13.458.674
Regorafenibe	R\$ 3.412.572	R\$ 5.393.518	R\$ 7.324.543	R\$ 9.252.118	R\$ 9.476.030
CPE	R\$ 6.072.373	R\$ 5.831.261	R\$ 4.924.887	R\$ 3.901.155	R\$ 3.781.293
<i>Cenário novo</i>	R\$ 17.783.227	R\$ 22.186.751	R\$ 25.803.245	R\$ 27.112.116	R\$ 31.132.325
SIRT	R\$ 1.098.619	R\$ 2.247.268	R\$ 4.514.529	R\$ 5.743.128	R\$ 6.947.301
TAS-102	R\$ 9.759.092	R\$ 12.333.271	R\$ 13.645.218	R\$ 13.947.983	R\$ 18.167.621
Regorafenibe	R\$ 853.143	R\$ 1.774.951	R\$ 2.718.611	R\$ 2.819.192	R\$ 2.856.796
CPE	R\$ 6.072.373	R\$ 5.831.261	R\$ 4.924.887	R\$ 4.601.813	R\$ 3.160.608
Impacto orçamentário					
<i>Anual</i>	R\$ 165.705	R\$ 413.160	R\$ 1.694.722	R\$ 518.282	R\$ 4.416.328
<i>Acumulado</i>	R\$ 165.705	R\$ 578.865	R\$ 2.273.587	R\$ 2.791.869	R\$ 7.208.197

- NICE (2020) – SIRT é recomendada para o tratamento de pacientes com metástase hepática intolerantes ou refratários para quimioterapia. Para essa indicação, o procedimento deve ser realizado apenas mediante arranjos especiais para governança clínica, consentimento e auditoria ou pesquisa. Em pacientes tolerantes à quimioterapia, a SIRT deve ser utilizada somente em contexto de ensaio clínico.

RECOMENDAÇÃO NICE

1 Recommendations

- 1.1 Evidence on the safety of selective internal radiation therapy (SIRT) for unresectable colorectal metastases in the liver shows there can be serious complications, but these are well recognised and infrequent.
- In people who cannot tolerate chemotherapy or have liver metastases that are refractory to chemotherapy, there is evidence of efficacy but this is limited, particularly for important outcomes such as quality of life. Therefore, in these people, this procedure should only be used with special arrangements for clinical governance, consent, and audit or research. Find out [what special arrangements mean on the NICE interventional procedures guidance page](#).

AGÊNCIAS DE ATS

- CADTH – não avaliado
- CONITEC – não avaliado

- Baixa qualidade das evidências clínicas de eficácia e segurança da tecnologia
- Ausência de dados comparativos sobre a radioembolização que correspondam aos critérios da DUT apresentada
- Incertezas sobre a RCEI calculada
- Alta incerteza nas premissas utilizadas na análise econômica e AIO

Recomendação de **NÃO INCORPORAÇÃO** da tecnologia na Saúde Suplementar.



FenaSaúde

Federação Nacional
de Saúde Suplementar



www.fenasaude.org.br



[/fenasaude/](https://www.instagram.com/fenasaude/)



[/fenasaudeoficial](https://www.facebook.com/fenasaudeoficial)



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



[/FenaSaúdeCanal](https://www.youtube.com/channel/UCFenaSaúdeCanal)



[/fenasaudeoficial](https://www.tiktok.com/@fenasaudeoficial)

UAT Nº 112

**RADIOEMBOLIZAÇÃO COM MICROESFERAS DE RESINA Y-90 PARA CÂNCER
COLORRETAL METASTÁTICO REFRACTÁRIO OU INTOLERANTE À QUIMIOTERAPIA**

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

23ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

28/11/2023

- **Protocolo:** 2023.2.000151
- **Proponente:** SOBRICE - Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular
- **Nº UAT:** 112
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Radioembolização Hepática para o Tratamento de Metástase do Câncer Colorretal
- **Indicação de uso:** Pacientes adultos com câncer colorretal metastático e irresseccável dominante no fígado refratários ou intolerantes à quimioterapia

TECNOLOGIA - RADIOEMBOLIZAÇÃO HEPÁTICA

UAT 34 – RF FAVORÁVEL

UAT 35 – RF DESFAVORÁVEL

- Reuniões COSAÚDE - 6ª e 8ª RT

- Participação social ampliada: CP nº 98/2022

Indicação: Carcinoma hepatocelular em estágio intermediário ou avançado, irressecável e sem doença extra-hepática para os quais a quimioembolização é inadequada, com ou sem trombose/envolvimento da veia porta

Indicação: Câncer colorretal metastático, com metástases hepáticas dominantes, irressecáveis de câncer colorretal que são intolerantes ou refratários à quimioterapia

“A radioembolização para carcinoma hepatocelular, provavelmente, resulta em redução do risco de eventos adversos graves e de quaisquer eventos adversos (evidência de certeza moderada).”

“As evidências científicas relacionadas à radioembolização hepática para a população de interesse é limitada a um estudo retrospectivo comparativo com risco crítico de viés. Considerando as limitações do estudo, quanto aos desfechos sobrevida global, ocorrência de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos, há importante grau de incerteza nos achados. Ademais, os efeitos sobre a sobrevida livre de progressão e qualidade de vida não foram relatados”

- **Protocolo:** 2023.2.000151
- **Proponente:** SOBRICE - Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular
- **Nº UAT:** 112
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Radioembolização Hepática para o Tratamento de Metástase do Câncer Colorretal
- **Indicação de uso:** Pacientes adultos com câncer colorretal metastático e irresseccável dominante no fígado refratários ou intolerantes à quimioterapia

TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER DUT 65 (Anexo II da RN nº 465/2021)

Substância	Localização	Indicação
Trifluridina/Cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) - TAS-102	Colorretal	Tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático que tenham sido tratados previamente com, ou não são considerados candidatos para, terapias disponíveis incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, se for RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR. Incluído pela RN nº 536, a partir de 06/05/2022
Regorafenibe	Colorretal	Tratamento de pacientes adultos com câncer colorretal metastático que tenham sido previamente tratados com, ou não sejam considerados candidatos para, as terapias disponíveis. Estas incluem quimioterapia à base de fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF e terapia anti-EGFR. Incluído pela RN nº 546, a partir de 03/10/2022

- ❑ A **Radioterapia Interna Seletiva** (SIRT, também conhecida como radioembolização transarterial ou simplesmente radioembolização) é um tratamento direcionado, no qual a radiação é fornecida diretamente ao local do tumor hepático por meio de administração arterial hepática seletiva. O objetivo da SIRT é fornecer doses de radiação aos tumores do fígado, poupando o fígado não tumoral, utilizando microesferas de resina Y-90.
 - As microesferas de resina Y-90 constam registradas na ANVISA como sistema de partículas radioativas para terapia com microesferas de resina estéreis, de uso único, contendo Y-90.
 - **Indicação aprovada na Anvisa:** Tratamento de paciente com câncer de fígado não operável avançado. Implantação dentro de tumores hepáticos através da artéria hepática.
 - **Indicação proposta pelo proponente:** Pacientes adultos com câncer colorretal metastático e irresssecável, dominante no fígado refratários ou intolerantes à quimioterapia.

O USO DA RADIOEMBOLIZAÇÃO HEPÁTICA COM MICROESFERAS DE RESINA Y-90 (SIRT-Y90) É EFETIVA E SEGURA PARA TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO REFRATÁRIO OU INTOLERANTE À QUIMIOTERAPIA COM METÁSTASES HEPÁTICAS DOMINANTES E IRRESSECÁVEIS, ELEGÍVEIS PARA A REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO, QUANDO COMPARADO AO CPE/PLACEBO, TAS-102 OU REGORAFENIBE ?

P (população)	Pacientes adultos com câncer colorretal metastático e irressecável dominante no fígado refratários ou intolerantes à quimioterapia
I (intervenção)	Radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90 - SIRT-Y90 (Radioembolização hepática)
C (comparadores)	Trifluridina/Cloridrato de Tipiracila (TAS-102), Regorafenibe (REG) ou Placebo + Cuidados Paliativos Exclusivos (CPE)
O (desfecho)	Sobrevida global (SG), Qualidade de Vida (QV), Sobrevida livre de progressão (SLP), Eventos adversos (EAs)
T (tipos de estudos)	Ensaio clínicos randomizados, revisão sistemática e estudos observacionais

1ª RS com metanálise em rede, realizada por Ferreira et. al, 2023 (atualização da RS Walter et. al, 2020):

- População:** pacientes adultos com CA colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia
- Incluiu ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais comparativos com SIRT-Y90, CPE, TAS-102 ou REG (15 estudos, sendo 8 novos e 7 da submissão anterior)
 - ✓ **Apenas os estudos de Bester et al. (2012) e Seidensticker et al. (2012), ambos de delineamento observacional, realizaram comparação direta entre SIRT-Y90 e um dos comparadores da PICO (CPE)**
- Os demais estudos avaliaram os comparadores testados entre si: TAS-102 vs placebo (três), REG vs placebo (quatro) e TAS-102 vs REG (cinco)
- Incluíram estudos com comparadores não elencados na PICO, ou com co-intervenção (Hendlish et al., 2010)
- Nem todos os estudos avaliaram desfecho especificamente na população elegível para SIRT

2ª RS foi acrescentada para suprir a falta de dados específicos de segurança para o uso de microesferas de resina Y-90 no tratamento de CCRm:

- População:** pacientes adultos com câncer colorretal metastático *com dominância hepática (pouca ou nenhuma doença extra-hepática)*, refratários e intolerantes à quimioterapia
- Avaliados estudos observacionais, avaliações econômicas e evidências do mundo real
- Incluídos 26 estudos observacionais de braço único.
 - **O proponente não elaborou uma tabela de resultados com síntese dos achados dos estudos**
 - **Os resultados das duas revisões sistemáticas foram apresentados em forma de texto**

OS PARECERISTAS selecionaram três estudos para a síntese de evidências no RAC

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação
Bester L. et al., 2012	Austrália	Observacional retrospectivo	Pacientes com metástases hepáticas irresssecáveis de vários tumores primários. CRC: n=224 Outros: n=115	SIRT-Y90 n= 339 Pacientes CRC n=224	CPE n= 51 Pacientes CRC n=29	SG mediana EA pós-radioembolização imediata (0-24h) Complicações tardias (toxicidade)
Seidensticker et al., 2012	Alemanha	Coorte radioembolização (prospectiva) e coorte CPE (retrospectiva)	Pacientes com câncer colorretal metastático dominante no fígado refratário à quimioterapia n= 58	SIRT-Y90 c/ ou s/ CPE (n=29)	CPE n=29	SG, segurança e tolerabilidade, SLP e taxa de resposta global
Ferreira et al., 2023	NA	RS com metanálise em rede	Pacientes com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia n=3533	SIRT-Y90	TAS-102, RE e melhor cuidado de suporte	Resultados de eficácia (SLP, SG e taxa de resposta); desfechos de segurança (EA)

SOBREVIDA GLOBAL Mediana (em meses)	EA (0-24h)	TOXICIDADE
<p><u>Coorte CCR</u> 11,9 (IC 95%, 10,1–14,9m) vs 6,6</p>	<p>75 pacientes (22%)</p>	<p><u>Moderados (grau 2):</u> gastrite: 6 casos (1,8%), complicações vesícula: 2 casos (0,6%), dç hepática leve: 1 caso (0,3%), entre outros</p> <p><u>Após 3 meses:</u> ulceração duodenal ou gástrica: 11 casos (3,2%): 3 casos graves e 8 casos moderados</p>
<p><u>Coorte Total</u> 12 (IC 95%, 10,7–14,5m) vs 6,3 (95% CI, 2.6–8.9) HR 0,57; (IC 95%, 0,41–0,82)</p>	<p>Mais comum dor abdominal grau I: 51 pacientes (15%)</p>	
<p>SG mediana superior na coorte de SIRT vs CPE</p> <p>Redução de 43% no risco de morte na coorte de SIRT</p>	<p>A análise de segurança não foi realizada por subgrupos, sendo apresentados apenas dados da coorte total de SIRT-Y90.</p>	

TECNOLOGIA	SOBREVIDA GLOBAL (Mediana de Sobrevida)	TRATAMENTO E RESPOSTA (SLP – Mediana)	EVENTOS ADVERSOS
SIRT-Y90	8,3 meses HR: 0,26 IC95% (0,15-0,48)	5,5 meses	Fadiga: 20 pacientes (69%); Dor abdominal leve e náusea grau I: 19 pacientes (48,3%) e outros
CPE	3,5 meses HR: 0,97 IC 95% (0,95-1) p = 0,0038	2,1 meses	
	A radioembolização se associou a uma diminuição no risco de morte em 3 meses e na sobrevida sustentada em 12 meses	A radioembolização apresentou maior tempo sem progressão da doença quando comparado aos cuidados paliativos	Todos os eventos gastrointestinais estavam relacionados à radioembolização

SOBREVIDA GLOBAL		SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO	EVENTOS ADVERSOS
SIRT-Y90 vs CPE	HR (IC95%) 2,08 (1,15-3,76)	Sem informações suficientes para incluir a SIRT-Y90 na análise de SLP	REG relacionada a EA mais frequentes de grau 3 TAS-102 a poucos EAs graves SIRT-Y90 com perfil de segurança menos grave SIRT-Y90 com maior frequência de eventos adversos relacionados à disfunção hepática (Seidensticker, 2012) SIRT-Y90 mais relacionado a EA de reação cutânea mão-pé e estomatite e menos EA do que CPE (Hendlisz, 2010)
SIRT-Y90 vs REG	HR (IC95%) 1,61 (0,83-3,15)		
SIRT-Y90 vs TAS-102	HR (IC95%) 1,28 (0,65-2,48)		
Modelo Fixo SUCRA: CPE: 0,0190; REG 0,3643; TAS-102 0,7246; SIRT-Y90 0,8920			
Os resultados de HR mostram que a SIRT-Y90 é a melhor intervenção quando comparada aos demais comparadores no desfecho SG. As evidências atuais não demonstram diferenças significativas entre a SIRT-Y90 e os outros comparadores ativos.			

- ❑ O proponente não realizou avaliações dos domínios por desfecho:
 - Considerou o estudo de Bester (2012) como de **baixo risco de viés na avaliação geral**, classificando o domínio de seleção de pacientes como moderado risco de viés (ROBINS-I)

- ❑ Os pareceristas avaliaram os estudos considerando desfechos:
 - Bester (2012) com **risco de viés moderado na avaliação geral**, tanto para o desfecho de SG como para o desfecho de segurança (vieses de confundimento moderado, de seleção dos participantes moderado e de relato do desfecho de segurança grave) (ROBINS-I);
 - Seidensticker (2012) com **risco de viés moderado na avaliação geral para todos os desfechos** (SG, SLP e segurança) (ROBINS-I);
 - Ferreira (2023) como **CRITICAMENTE BAIXA na avaliação geral** (mais de uma falha crítica na ferramenta AMSTAR II)

- ❑ Na 1ª RS, o proponente incluiu estudos que não abordaram diretamente a pergunta proposta, inclusive estudos que incluíram pacientes com perfil de doença metastática não compatível com SIRT
 - A estimativa do tamanho do efeito comparativo foi realizada por meio de uma metanálise em rede - envolve comparações indiretas
 - Os achados do proponente são susceptíveis de superestimar o efeito devido às diferentes características das populações dos estudos

- ❑ Na 2ª RS, o proponente incluiu estudos observacionais de braço único para avaliar a segurança da tecnologia
 - De acordo com o proponente, a radioembolização demonstrou menor incidência de EA graves e EA de grau 3 em comparação com TAS-102
 - Esse resultado está sujeito a incertezas, uma vez que os estudos são de braço único
 - Com base nas evidências disponíveis, não é possível concluir que a tecnologia SIRT-Y90 é tão ou mais segura e eficaz em comparação com TAS-102, REG ou CPE

Avaliação por outras agências de ATS

CADTH, Canadá	Consta a submissão apenas para carcinoma hepatocelular em estágio intermediário e avançado
CONITEC, Brasil	A tecnologia não foi avaliada
NICE, Inglaterra	Os comentários do Comitê observaram que os estudos não reportam qualidade de vida, considerado um defeito importante No relatório do NICE, consta a submissão apenas para carcinoma hepatocelular em estágio intermediário e avançado irressecável
PBS, Austrália	Não constam relatos de submissão da tecnologia
SMC, Escócia	Não constam relatos de submissão da tecnologia
ALTA AUTORIDADE DE SAÚDE – HA, França	A utilização do SIR-SPHERES deverá ser realizada de acordo com o Decreto nº 2007-389, de 21/03/2007, relativo às condições técnicas de funcionamento aplicáveis à atividade assistencial do tratamento do câncer

- ❑ O proponente não abordou na discussão as limitações dos estudos incluídos nem discutiu a utilização de metanálise em rede para comparação indireta de estudos que incluíram diferentes populações (pacientes não candidatos a SIRT-Y90) a fim de estimar o efeito nos desfechos selecionados
- ❑ Na segunda revisão, não foi considerada a limitação de incluir estudos observacionais de braço único para avaliar a segurança em comparação com as outras tecnologias propostas.

- ❑ A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da Radioembolização Hepática com microesferas radioativas para tratamento de CCRm com dominância hepática refratário ou intolerantes às duas 1ª linhas de tratamento é baseada em ECR e EO para o comparador CPE, e em evidências indiretas (MAR) em relação aos demais comparadores, com **certeza da evidência para os desfechos mais relevantes variando de baixa a moderada**
- ❑ A conclusão do proponente relativa a CPE se baseia nos estudos de Bester (2012) e Seindesticker (2012), **estudos observacionais de qualidade moderada**
 - Esses dois estudos sugerem que, em pacientes altamente selecionados, elegíveis para o procedimento proposto com base em uma série extensa de critérios, pode haver um pequeno aumento de SG, com poucos efeitos adversos, comparativamente a CPE
- ❑ **Existem importantes incertezas em relação ao desempenho da SIRT-Y90 comparativamente a TAS-102 e a REGORAFENIBE, especialmente na população candidata ao procedimento**
- ❑ Há limitações para acesso à tecnologia, considerando se tratar de procedimento que exige disponibilidade de radiologista intervencionista treinado, unidade de medicina nuclear, curto prazo de viabilidade das microesferas radioativas e aquisição dos kits de embolização, incluindo as microesferas radioativas

Dados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** Custo-utilidade
- **Comparadores:** TAS -102, regorafenibe e cuidados paliativos exclusivos

- **Razão de custo-utilidade incremental (RCUI):**
 - R\$ 177.067,55 por QALY (vs. TAS-102)
 - R\$ 98.922,59 por QALY (vs. regorafenibe)
 - R\$ 284.792,45 por QALY (vs. CPE)

Elementos para cautela na interpretação dos resultados

As principais limitações apontadas pelos pareceristas foram:


- a utilização de dados de efetividade obtidos a partir de uma revisão sistemática com MAR, em virtude da ausência de evidências diretas, que compromete a confiabilidade dos dados (inputs) inseridos no modelo.
- a pressuposta equivalência nos valores de utilidade para as tecnologias, podendo não refletir as utilidades reais para cada tratamento na população-alvo.
- Em relação à análise competitiva proposta, não restou clara a dominância estendida apresentada.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- **População-alvo:** 1787 pacientes em 5 anos, média anual de 357
- **Comparadores:** TAS -102, regorafenibe e cuidados paliativos exclusivos
- **Difusão:**
 - Cenário 1: Evolução de 2,5% a 15% em 5 anos
 - Cenário 2: Evolução de 10% a 30% em 5 anos
- **Impacto orçamentário incremental:**
 - Cenário 1: R\$ 19,1 milhões, com média anual de R\$ 3,8 milhões
 - Cenário 2: R\$ 42,4 milhões, com média anual de R\$ 8,5 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)



23ª Reunião Técnica da Cosaúde
28/11/2023

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CARLA DE SOUZA NOGUEIRA	COFFITO
2	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
3	ANETE.GAMA@ANS.GOV.BR	ANS
4	ANGELO MAIOLINO	ASSOCIAÇÃO MEDICA BRASILEIRA (AMB)
5	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
7	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	BRUNA STELLA ZANOTTO	SIRTEX MEDICAL
10	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
11	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
12	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
13	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
14	CLARICE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
16	DIOGO BUGANO DINIZ GOMES	HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN/ SOBRICE
17	EGYLA MOREIRA CALVALCANTE	BMS
18	FELIPE UMEDA VALLE	ANS/CAECS
19	GEORGIA ANTONY GOMES DE MATOS	SESI NACIONAL
20	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
21	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
22	JORGE VAZ PINTO NETO	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA (ABHH-TC) - AMB
23	KARINA DE CASTRO ZOCRATO	UNIMEDBH

24	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
25	LUIZ FERNANDO DE OLIVEIRA MODERNO	COFFITO
26	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
27	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE
28	MARCELO GARCIA DE LIMA	SIRTEX MEDICAL
29	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS
30	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
31	MARTA SUNDFELD	ANS
32	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
33	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
34	PAOLA DE SOUZA MARINHEIRO	BRISTOL MYERS SQUIBB
35	RENATA DE CAMPOS LOPES SILVA	GGRAS/DIPRO/ANS
36	ROBERTO DE OLIVEIRA VELLASCO	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
37	ROBSON ROLIM	SIRTEX
38	SILVANA MÁRCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BH/UNIMED DO BRASIL
39	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
40	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
41	VALERIA NASCIMENTO BRION	CNC
42	VALERIA NASCIMENTO BRION	CNC