

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Ibrutinibe em combinação com venetoclax para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de tratamento (UAT 127)

No 25 de abril de 2024, na 28ª 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 *Ibrutinibe em combinação com venetoclax para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de tratamento*.

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 JANSSEN – CILAG FARMACÊUTICA LTDA seguida da apresentação de contrapontos por representantes da FEDERAÇÃO NACIONAL DAS EMPRESAS DE SEGUROS PRIVADOS, DE CAPITALIZAÇÃO E DE PREVIDÊNCIA COMPLEMENTAR ABERTA – FENASEG/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:

- A Confederação Nacional das Cooperativas Médicas - Unimed do Brasil posiciona-se contrariamente à incorporação proposta, por considerar as lacunas de evidência e incertezas científicas e econômicas da comparação entre I+V e os diversos esquemas terapêuticos disponíveis na Saúde Suplementar para a mesma finalidade, que foram apresentadas tanto pela ANS e como pela Fenasauúde;
- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta – FENASEG/FenaSaúde não recomenda a incorporação de Ibrutinibe em associação com Venetoclax para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células em primeira linha de tratamento. A evidência clínica principal apresenta limitações importantes por se tratar de um estudo aberto e com resultado dos desfechos de sobrevida ainda imaturos. A sobrevida global publicada no estudo GLOW não atingiu a mediana para nenhum dos braços avaliados. Em relação aos desfechos de segurança, os eventos adversos de maior

proporção no grupo ibrutinibe + venetoclax envolvem eventos cardíacos importantes, morte súbita e ocorrência de neoplasias malignas. A única comparação disponível com outros inibidores da tirosina quinase de bruton consta em MAIC publicada em resumo de congresso, o que impede melhor avaliação da evidência dada ausência do estudo completo. As incertezas da evidência clínica refletem na análise econômica, visto que os dados de sobrevida na análise de custo-utilidade são oriundos do estudo GLOW. O resultado da análise de impacto orçamentário apresenta um impacto incremental acumulado subestimado, visto o market share considerado pelo proponente e pela exclusão de comparadores que podem estar sendo utilizados na prática clínica. Por fim, agências internacionais de ATS somente incorporaram a tecnologia mediante redução do preço ou acordo comercial com a empresa detentora do registro, com o objetivo de reduzir impacto das incertezas da evidência clínica, visto a imaturidade dos dados no estudo GLOW;

- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde - UNIDAS não concorda com a incorporação do esquema proposto (ibrutinibe + venetoclax) pois não se trata de uma necessidade não atendida para LLC /LLPC. Não há evidência de não inferioridade com uma das opções de terapia alvo usadas como comparador (acalabrutinibe em monoterapia), assim como não há dados de segurança em longo prazo do novo esquema. Além disso, no estudo de fase 3 GLOW alguns desfechos foram considerados incertos (como a SLP) e o tamanho da amostra estudada foi pequeno, o que demonstra incerteza no benefício. Também existem incertezas quanto à análise de impacto orçamentário;
- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo – SINAMGE/ABRAMGE - nos manifestamos desfavoravelmente a proposição por não ser necessidade não atendida e existem incertezas quanto as evidências científicas e econômicas;
- A Associação Médica Brasileira- AMB endossa a posição da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular -ABHH e é favorável à incorporação da tecnologia;
- Federação Brasileira de Hospitais – FBH, Conselho Federal de Enfermagem - COFEN, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves - AFAG são favoráveis à incorporação da tecnologia;
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo - SINOG acompanha manifestação desfavorável da Fenasaúde;
- Associação Brasileira de Talassemia - Abrasta - Diante das evidências, dados e informações apresentadas, por se tratar de uma terapia oral, de duração fixa, com impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes e, por conseguinte, com impactos sociais positivos, a Abrasta atem parecer favorável à incorporação, endossando também o entendimento e recomendação da sociedade médica, a ABHH;
- O Conselho Federal de Farmácia - CFF é desfavorável à incorporação da tecnologia até que haja evidência robusta que demonstre custo-efetividade favorável da combinação ora proposta em pacientes com deleção 17pe mutação TP53;

- O Ministério do Trabalho e Emprego - MTE endossa a posição da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), sendo favorável à incorporação da tecnologia, por entender que, diante do exposto, por ser um tratamento finito e por impactar no tempo livre de doença, acarretará melhora da qualidade de vida deste paciente.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

Reunião Técnica – ANS 2024

Ibrutinibe + Venetoclax

Dr Glaciano N. Ribeiro
Médico Hematologista

Pamela Azevedo
Gerente de Economia da Saúde

janssen 

Agenda | **Ibrutinibe + Venetoclax**



Aspectos Clínicos da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)



Revisão Sistemática



Análises Econômicas: Custo-Utilidade e Custo Minimização



Análise de Impacto Orçamentário



Mensagens Finais

Aspectos Clínicos da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)

A LLC é um câncer hematológico raro e indolente que se origina a partir das células

B1-3

Caracteriza-se pelo **acúmulo progressivo de linfócitos B monoclonais** no sangue, medula óssea, linfonodos ou outro tecido linfoide^{2,3}



A maioria dos pacientes **são idosos** ao diagnóstico^{4,5}



A LLC é uma **doença rara**, apresentando uma incidência estimada de 4,9 por 100.000^{8,9}



72 anos é a mediana de idade ao diagnóstico^{3,6,7}



Até 2/3 dos pacientes são **assintomáticos ao diagnóstico (watch and wait)**⁹

Sintomas e possíveis complicações da doença



Os pacientes com LLC podem apresentar **linfadenopatia, perda de peso, anemia e sudorese noturna**³



Infecções são as maiores causas de **morbidade e mortalidade** na LLC¹



1 a 7 vezes mais risco de desenvolver **neoplasias secundárias**²

Pacientes com LLC sintomática têm piores estimativas de qualidade de vida¹

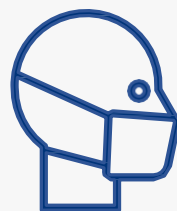
quando comparados à população saudável e/ou pacientes assintomáticos¹



Pacientes relataram menores escores na maioria das escalas de funcionalidade bem como **aumento de fadiga, principal fator** que impacta na qualidade de vida de indivíduos com a doença^{1,2}



O **bem-estar emocional** dos pacientes com LLC também tem mostrado ser significativamente **menor** do que o da população geral e do que de pacientes com outros tipos de câncer³



Presença de comorbidades, a resposta da doença ao tratamento e a ocorrência de **eventos adversos** são fatores de impacto à qualidade de vida^{4,5}



Pacientes com mais de 70 anos demonstram escores significativamente menores para **função física, domínio geral de funcionalidade** e escore global de **qualidade de vida** quando comparados aos mais jovens¹



I+V é a primeira terapia de duração fixa 100% oral para o tratamento da LLC¹

I+V pode ser usado em **todos os perfis de paciente**²



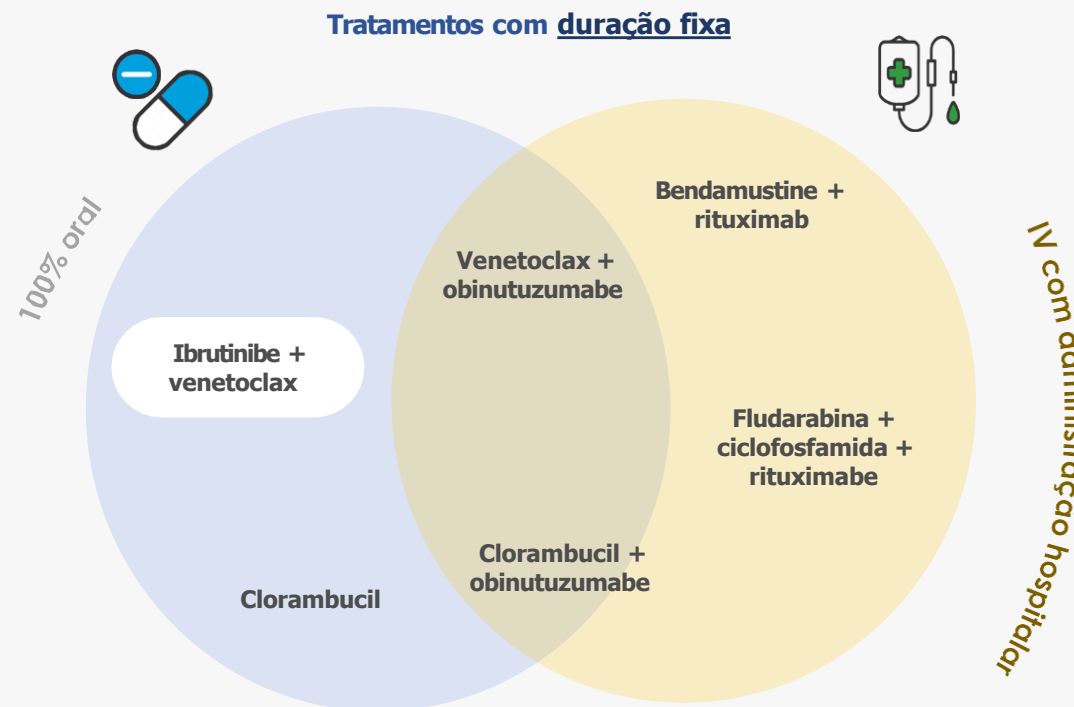
Previsibilidade orçamentária vs tratamentos de duração contínua

I+V em 1^aL pode permitir a **reutilização eficaz destes medicamentos em linhas de tratamento subsequentes**³

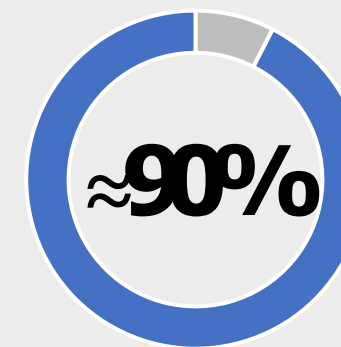
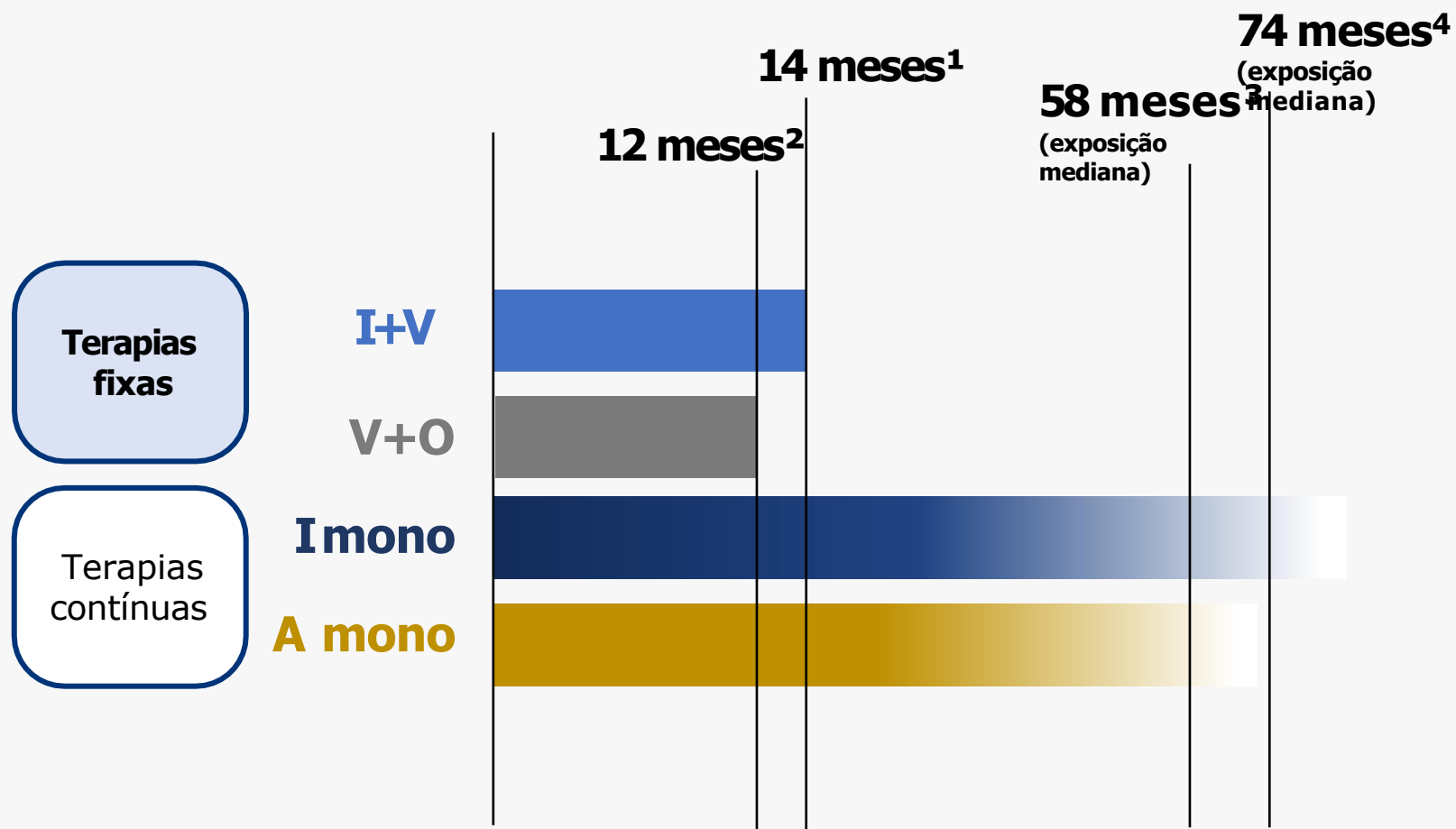


Ibrutinibe + venetoclax é uma opção terapêutica 100% oral, livre de quimio e com duração fixa¹

- A maioria dos atuais tratamentos para LLC com duração fixa requerem **administração intravenosa, o que é evitado com I+V;**
- Regimes com tomada única diária, como I+V, são associados a uma **melhor adesão ao tratamento**, comparados a antineoplásicos administrados duas vezes ao dia.²
- A **redução de risco de SLT**, com a introdução de ibrutinibe no esquema de tratamento, **reduz indicações para hospitalização.**⁴
- **I+V pode permitir a reutilização eficaz destes medicamentos em linhas de tratamento subsequentes**⁵



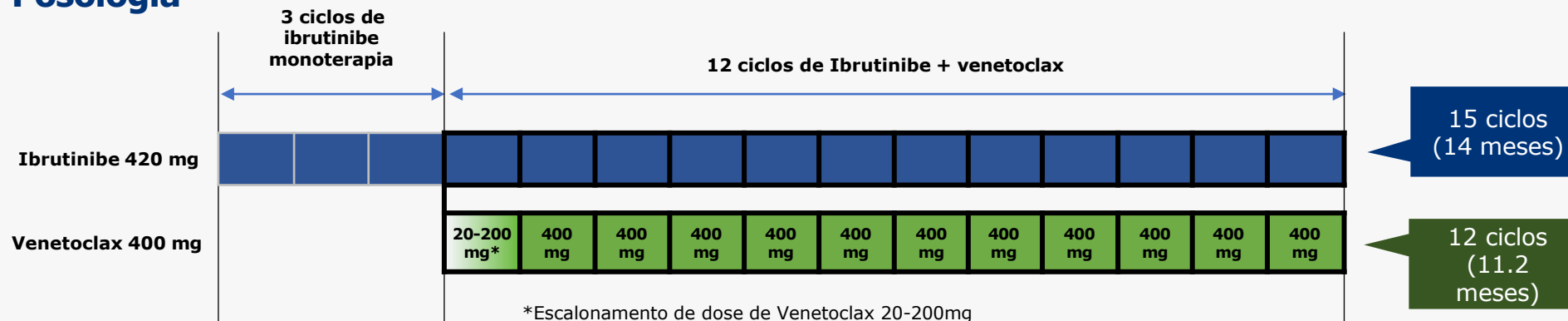
Ibrutinibe + venetoclax é uma opção terapêutica 100% oral, livre de quimio e com duração fixa¹



dos pacientes de I+V não precisam de tratamento subsequente em **5 anos⁵**

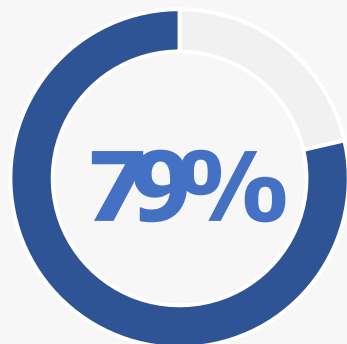
Ibrutinibe + venetoclax é uma opção terapêutica 100% oral, livre de quimio e com duração fixa¹

Posologia¹

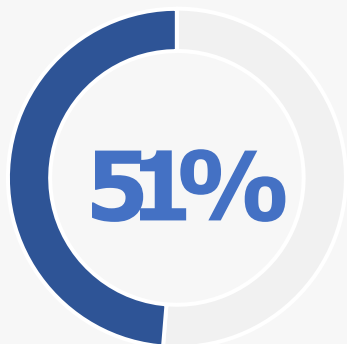


A combinação I+V **pode permitir a reutilização eficaz destes medicamentos em linhas de tratamento subsequentes⁴**

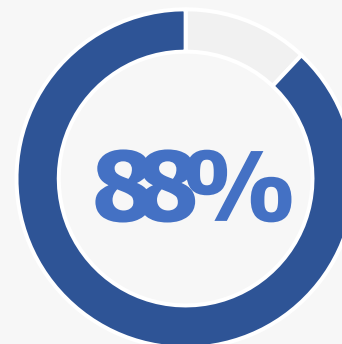
Uma **dose inicial de ibrutinibe** e uma dosagem **incremental gradual** de venetoclax **diminuem o risco de síndrome de lise tumoral:^{2,3}**



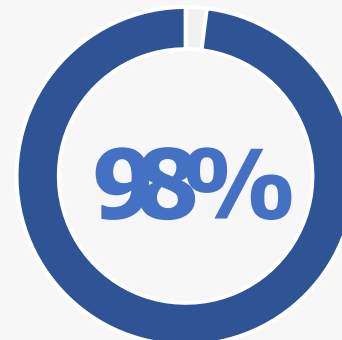
de **redução do risco de progressão ou morte** versus Clb+O¹



de **redução do risco de morte** versus Clb+O¹



de **Sobrevida Livre de Progressão** em 36 meses²



de **Sobrevida Global** em 36 meses²

I+V é a única combinação de duração fixa a demonstrar uma **vantagem de SG** em comparação com Clb+O **em LLC nao tratada anteriormente**¹

Revisão Sistemática

The background features a dark blue central area with several overlapping geometric shapes in lighter shades of blue and white. On the left, there are vertical and horizontal rectangular blocks. On the right, a large blue triangle points towards the center. At the bottom, there are horizontal bars of varying lengths and colors, creating a layered effect.

Questão de Pesquisa

O uso de ibrutinibe + venetoclax no tratamento da LLC em primeira linha é eficaz e seguro quando comparado aos comparadores disponíveis no sistema de saúde suplementar?

P – População	Pacientes com leucemia linfocítica crônica em primeira linha de tratamento
I – Intervenção	Ibrutinibe + venetoclax
C – Comparação	Esquemas terapêuticos recomendados no sistema de saúde suplementar (ibrutinibe, venetoclax, acalabrutinibe, clorambucila, ciclofosfamida, fludarabina, obinutuzumabe, bendamustina ou rituximabe) ou ausência de comparador
O – Desfechos	Eficácia: Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, doença residual mínima, resposta completa, resposta parcial, taxa de resposta global, tempo até o próximo tratamento, qualidade de vida relacionada à saúde Segurança: eventos adversos comuns, eventos adversos graves, descontinuação do tratamento e eventos adversos de interesse especial (por exemplo, síndrome de lise tumoral)
T - Tipo de Estudo	Estudos clínicos randomizados ou não, e revisões sistemáticas com metanálise

Estudo CAPTIVATE Coorte Duração Fixa

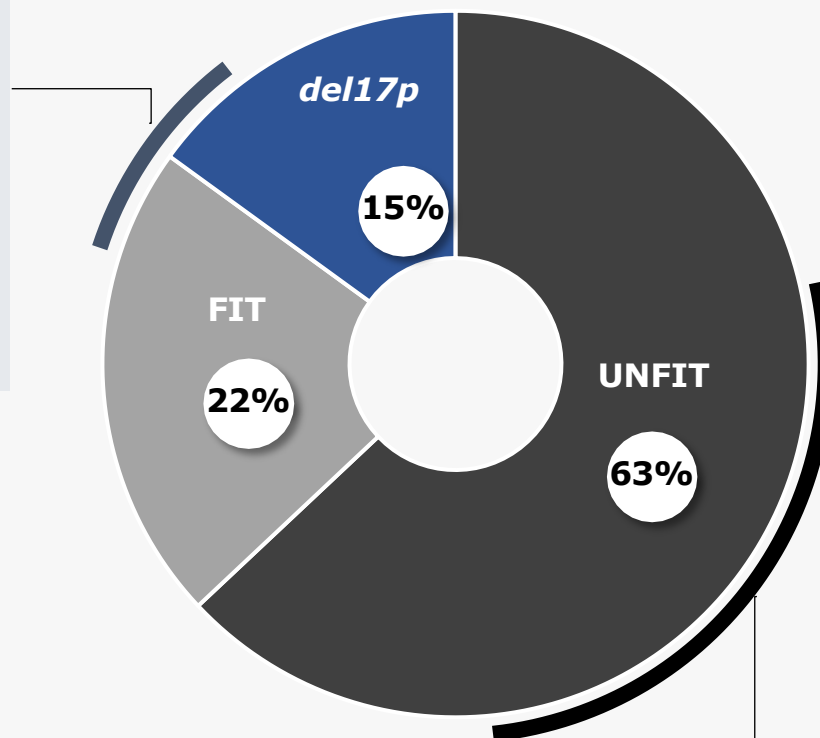
Fase II, aberto
Braço único
159 pacientes

População

Pacientes de LLC *fit* sem tratamento prévio

Desfechos avaliados

- Primário: taxa de RC/RCi
- Secundário: duração de resposta, taxa de DRMi, TRG, SLP, SG, segurança e tolerabilidade



Estudo GLOW

Fase III, randomizado, aberto
I+V vs. Clb+O
211 pacientes

População

Pacientes de LLC *unfit* (idosos e/ou com comorbidades) sem tratamento prévio

Desfechos avaliados

- Primário: SLP
- Secundário: melhor taxa de DRM indetectável, TRG, RC, SG, TTNT, segurança

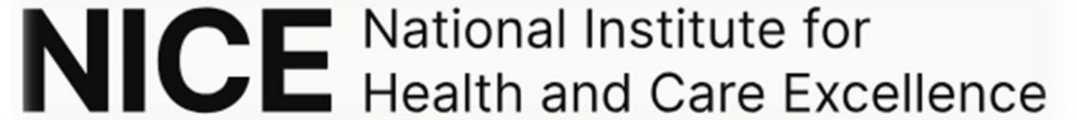
As evidências clínicas para os desfechos considerados apresentam nível de confiança alta por meio do GRADE

A avaliação foi realizada para SLP, SG, EAG (EAs de graus 3-4) e DRMi

Avaliação da Qualidade da Evidência (GRADE)									Confiança	Importância
Nº dos estudos	Variável	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (IC 95%)		
1	Sobrevida livre de progressão	ensaios clínicos	Não Sério ^a	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	HR 0,214 (SLP) (0,138 a 0,334)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
1	Sobrevida Global	ensaios clínicos	Não Sério ^a	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	HR 0,487 (SG) (0,262 a 0,907)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
1	Doença Residual Mínima Indetectável	ensaios clínicos	Não Sério ^a	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	RR 3,00 (DRMi) (1,87 a 4,83)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
1	Evento Adverso Grave	ensaios clínicos	Não Sério ^a	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	OR 0,75 (EAG) (0,32 a 1,74)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

^aA avaliação global do RoB 2.0 foi considerada como “algumas preocupações” (não houve cegamento e não foram reportadas informações sobre presença ou ausência de desvios na intervenção). Contudo, como os desfechos não são afetados pelo cegamento optou-se por não penalizar o domínio risco de viés.

Agências ATS recomendam I+V e diretrizes clínicas internacionais trazem iBTKs como pilares para 1ªL LLC





Ibrutinibe + venetoclax é uma opção terapêutica **100% oral, livre de quimio e com duração fixa** em 15 ciclos¹



I+V pode ser usado para **todos os perfis de pacientes**².



Ibrutinibe + venetoclax em 1^aL pode permitir a **reutilização eficaz destes medicamentos em linhas de tratamento subsequentes**³



Aproximadamente **90%** dos pacientes tratados com I+V em 1^aL **não precisam de um tratamento subsequente** em 5 anos.²



I+V é recomendado por **agências internacionais de ATS** (NICE e CADTH), bem como está **contemplado por diretrizes nacionais e internacionais**.

Análise de Custo-Utilidade e Custo-Minimização

Características do Modelo	
População	Pacientes adultos com LLC em primeira linha de tratamento
Intervenção	I+V
Comparador	Obinutuzumabe-Clorambucil
Perspectiva	Sistema de Saúde Suplementar
Horizonte Temporal	40 anos
Taxa de Desconto	Taxa anual de 5% aplicada para custos e desfechos
Desfechos	Anos de vida (AVs) Anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (AVAQs)
Estrutura do Modelo	Sobrevida Particionada
Ciclo	4 semanas = 1 ciclo

A análise mostra que I+V é uma **tecnologia dominante** em comparação com O+Clb

Resultados dos custos associados a I+V e O+Clb

Regime terapêutico	Pré-progressão			Pós-progressão		Total
	Medicamento	Eventos Adversos	Exames e consultas	Medicamento	Exames e consultas	
I+V	R\$968.947	R\$15.989	R\$5.475	R\$1.119.635	R\$706	R\$2.110.751
O+Clb	R\$201.524	R\$8.501	R\$1.888	R\$2.083.952	R\$1.314	R\$2.297.179

Resultados de Avs e AVAQs associados a I+V e O+Clb

Regime terapêutico	AV	AVAQ
I+V	10,08	7,50
O+Clb	7,00	4,51

Resultados do modelo de custo-utilidade

Desfechos	Resultados - I+V vs O+Clb
Custos incrementais	-R\$186.428
AVs incrementais	3,07
AVAQs incrementais	2,99
RCEI (R\$/AV)	Dominante
RCEI (R\$/AVAQ)	Dominante

Características do Modelo	
População	Pacientes adultos com LLC em primeira linha de tratamento (LLC 1L)
Intervenção	I+V
Comparador	Terapias-alvo: I mono, A mono e V+O.
Perspectiva	Sistema de Saúde Suplementar
Horizonte Temporal	5 anos
Parâmetros	Características do paciente, posologia dos regimes terapêuticos, participação no mercado, preço dos medicamentos e custos de recursos para administração de medicamento intravenoso.
Preço de Medicamentos	V+O: PF 18% ibrutinibe e acalabrutinibe: PF 0%, (isenção de ICMS pelo Convênio ICMS 132/21)
Ciclo	28 dias = 1 ciclo

I+V pode representar uma economia de até 57% em 5 anos em relação as terapias contínuas

Custo de tratamento por ano

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado 5 anos
I mono	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 2.436.916,91
A mono	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 1.651.727,05
I+V	R\$ 886.652,24	R\$ 161.485,82	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.048.138,06
V+O	R\$ 667.735,39	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 667.735,39

Análise de Impacto Orçamentário

Estima-se 401 pacientes elegíveis a I+V a partir dos dados epidemiológicos, chegando a 2.083 ao final do 5º ano

População ≥ 18 anos SSS
(39.608.578)*

Incidência de Leucemias
(0,0053%)¹

%de LLC
(38,0%)²

Pacientes que iniciam tratamento
(50%)

Novos pacientes elegíveis a I+V por ano

Ano de Tratamento	2024	2025	2026	2027	2028
Ano 1	401	409	417	424	432
Ano 2	-	401	409	417	424
Ano 3	-	-	401	409	417
Ano 4	-	-	-	401	409
Ano 5	-	-	-	-	401
Total	401	810	1.227	1.651	2.083

Participação de mercado no cenário atual

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ibrutinibe	48,8%	48,8%	48,8%	48,8%	48,8%
Acalabrutinibe	18,5%	18,5%	18,5%	18,5%	18,5%
I+V	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
V+O	32,7%	32,7%	32,7%	32,7%	32,7%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Participação de mercado no cenário projetado

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ibrutinibe	40,7%	35,2%	32,5%	31,1%	29,8%
Acalabrutinibe	15,4%	13,4%	12,3%	11,8%	11,3%
I+V	15,0%	25,0%	30,0%	32,5%	35,0%
V+O	28,9%	26,4%	25,2%	24,6%	23,9%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

No cenário projetado **I+V** gera economia de **R\$ 44,5 milhões** ao sistema na análise de impacto orçamentário acumulado em 5 anos

Resultado do Impacto Orçamentário

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário Atual	R\$ 213.311.001	R\$ 343.224.625	R\$ 475.578.300	R\$ 610.372.028	R\$ 747.605.807	R\$ 2.390.091.760
Cenário Projetado	R\$ 235.595.316	R\$ 369.782.584	R\$ 481.652.963	R\$ 581.250.427	R\$ 677.321.449	R\$ 2.345.602.737
Total incremental	R\$ 22.284.315	R\$ 48.842.274	R\$ 54.916.936	R\$ 25.795.335	-R\$ 44.489.023	-R\$ 44.489.023

64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DE CÂNCER

Substância

Ibrutinibe + Venetoclax

Localização

Leucemia linfocítica crônica (LLC)/ linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC)

Indicação

Tratamento da LLC em pacientes de primeira linha



I+V é a primeira terapia de duração fixa 100% oral para o tratamento da LLC¹, para **todos os perfis de paciente**²



≈9 em cada 10 pacientes **não precisarão de tratamento subsequente** em 5 anos²



I+V em 1^aL pode permitir a **reutilização eficaz destes medicamentos em linhas de tratamento subsequentes**³



Eficácia em todos os subgrupos de pacientes² e **perfil de segurança estabelecido**⁴



I+V é menos custoso para o SSS, conforme evidências econômicas apresentadas



FenaSaúde

Federação Nacional
de Saúde Suplementar

**Ibrutinibe em combinação com
venetoclax para pacientes adultos
com Leucemia Linfocítica
Crônica/Linfoma linfocítico de
pequenas células (LLC/LLPC) em
primeira linha de tratamento**

COSAÚDE – 25 de abril de 2024

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.

Anexo II – RN 465

Ibrutinibe	Leucemia linfocítica crônica (LLC)/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC)	Tratamento de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC).
	Linfoma de células do manto (LCM)	Tratamento do linfoma de células do manto em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.
Venetodax	LMA - Leucemia mielóide aguda	Em combinação com um Agente hipometilante ou em combinação com Citarabina em baixa dose, para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva.
	LLC - Leucemia linfocítica crônica	Em combinação com Rituximabe, para o tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC) em pacientes que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia.
	LLC - Leucemia linfocítica crônica	Em combinação com obinutuzumabe, para pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) em primeira linha de tratamento. (Incluído pela RN nº 536, a partir de 06/05/2022)

Anexo II – RN 465

SUBSTÂNCIA	LOCALIZAÇÃO	INDICAÇÃO
Clorambucila	Linfoma de Hodgkin	Sem especificação de fase da doença.
	Linfoma Não-Hodgkin	Sem especificação de fase da doença.
	LLC - Leucemia Linfocítica Crônica	Sem especificação de fase da doença.
Fludarabina	LLC - Leucemia Linfocítica Crônica	Tumores de células B.
Acalabrutinibe	LLC - Leucemia Linfocítica Crônica	Tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) / Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) em primeira linha de tratamento. (Incluído pela RN nº 537, a partir de 31/05/2022)

Via de administração IV:

- ✓ Obinutuzumabe
- ✓ Rituximabe
- ✓ Bendamustina
- ✓ Ciclofosfamida

DUT PROPOSTA

APRESENTAR A PROPOSTA DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT:

Atualização da DUT nº64 (TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER) com a seguinte nova indicação de ibrutinibe:

Ibrutinibe em combinação com venetoclax para pacientes adultos com Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de tratamento

DE FORMA SINTÉTICA, COMO A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO SERÁ INSERIDA NA LINHA DE CUIDADO DO PACIENTE?

Ibrutinibe será utilizado em combinação com venetoclax para pacientes adultos com Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de tratamento.

Esta nova alternativa terapêutica traz características inéditas para o tratamento destes pacientes, visto que é um regime 100% oral, livre de quimioterapia e de duração fixa, o que acarreta numa série de benefícios aos pacientes e ao sistema de saúde.

Bula do Ibrutinibe

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Imbruvica® é um medicamento contra o câncer que contém a substância ativa ibrutinibe. **Imbruvica®** é usado para tratar os seguintes cânceres do sangue em adultos:

- Linfoma de Célula do Manto (LCM), um tipo de câncer que afeta os linfonodos, em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.
- Leucemia linfocítica crônica (LLC), incluindo Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC): câncer causado por um tipo de célula branca chamada linfócito, o qual se multiplica desordenadamente no sangue e/ou nos linfonodos.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Combinação

A dose recomendada de **Imbruvica®** para LLC/LLPC é de 420 mg uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não mais tolerado pelo paciente. **Imbruvica®** pode ser utilizado em combinação com terapia anti-CD20 (rituximabe ou obinutuzumabe), ou em combinação com bendamustina e rituximabe.

Em combinação com venetoclax, **Imbruvica®** deve ser administrado em monoterapia por 3 ciclos (1 ciclo são 28 dias), seguido por 12 ciclos da combinação de **Imbruvica®** com venetoclax. Para mais informações referentes ao rituximabe, bendamustina, obinutuzumabe ou venetoclax veja a bula destes produtos.

Quando administrar **Imbruvica®** em combinação com terapia anti-CD20, recomenda-se a administração de **Imbruvica®** antes da terapia anti-CD20 quando administrado no mesmo dia.

A combinação com venetoclax não está contemplada no campo indicação.

LINHA DE CUIDADO PROPOSTA

Doença assistida.

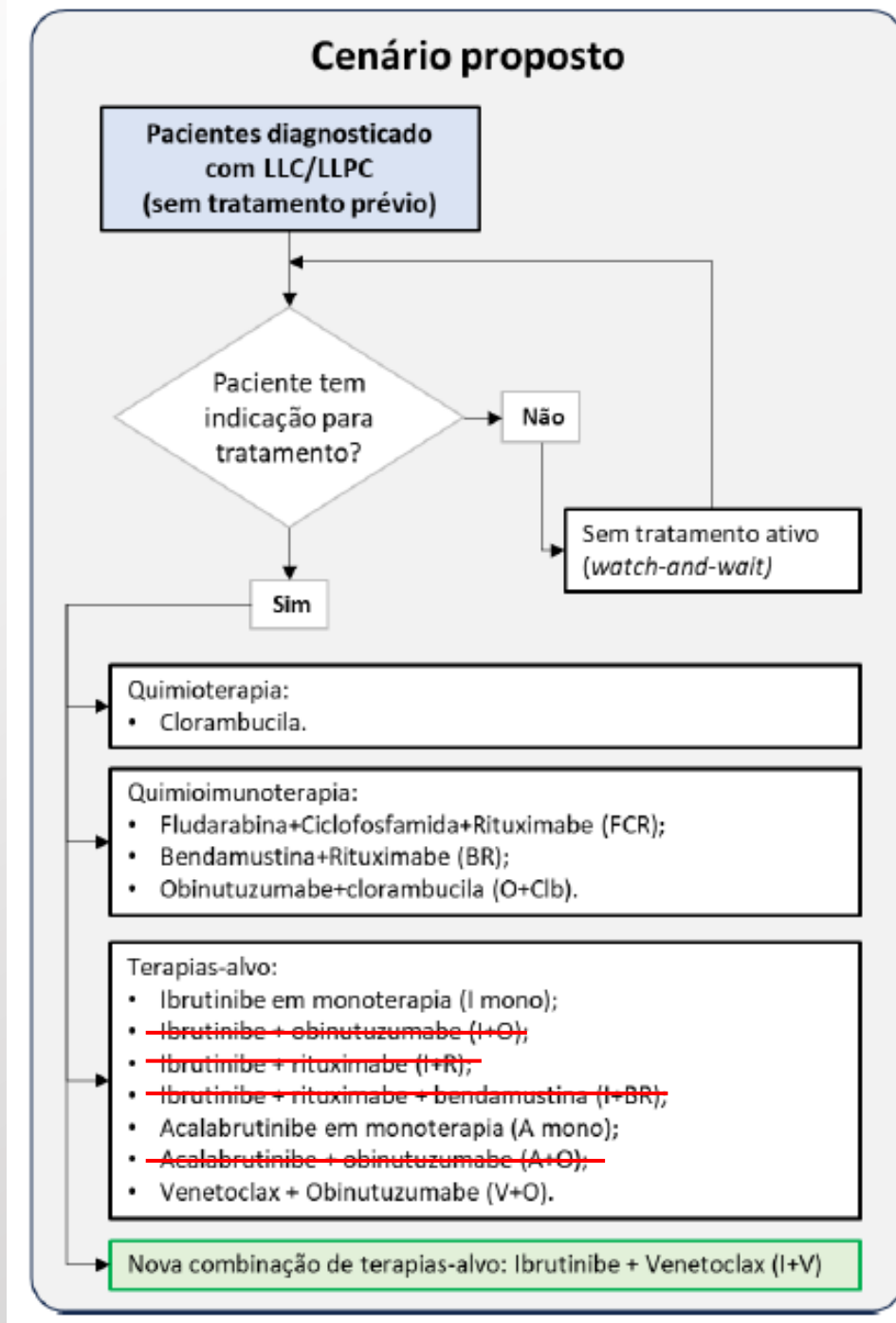


Tabela 5. Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.

P – População	Pacientes com leucemia linfocítica crônica em primeira linha de tratamento
I – Intervenção	Ibrutinibe + venetoclax
C – Comparação	Esquemas terapêuticos recomendados no sistema de saúde suplementar (ibrutinibe, venetoclax, acalabrutinibe, clorambucila, ciclofosfamida, fludarabina, obinutuzumabe, bendamustina ou rituximabe) ou ausência de comparador
O – Desfechos	Eficácia: Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, doença residual mínima, resposta completa, resposta parcial, taxa de resposta global, tempo até o próximo tratamento, qualidade de vida relacionada à saúde Segurança: eventos adversos comuns, eventos adversos graves, descontinuação do tratamento e eventos adversos de interesse especial (por exemplo, síndrome de lise tumoral)
T - Tipo de Estudo	Estudos clínicos randomizados ou não, e revisões sistemáticas com metanálise

EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE

5 publicações provenientes de 2 ensaios clínicos: GLOW e CAPTIVATE

- **CAPTIVATE: Fase II**

- ✓ Wierda et al., 2021 – após 31,3 meses de acompanhamento – coorte com randomização guiada por iDRM após utilização da combinação de duração fixa *vs* continuidade com ibrutinibe + venetoclax, ibrutinibe em monoterapia ou placebo.
- ✓ Tam et al., 2022 – após 27,9 meses de acompanhamento - coorte de BRAÇO ÚNICO com regime de duração fixa.

- **GLOW (comparador: obinutuzumabe + clorambucila):**

- ✓ Kater et al., 2022 – após 27,7 meses de acompanhamento
- ✓ Niemann et al., 2023 – após 46 meses de acompanhamento

- **GLOW:** estratificação dos grupos por taxas de DRM e avaliação

- ✓ Munir al al. 2023 – após 34,1 meses de acompanhamento

A comparação obinutuzumabe + clorambucila é importante, mas pode não ser o mais utilizado na prática clínica.




Não foram apresentadas evidências publicadas na comparação com outros tratamentos disponíveis:

- ✓ acalabrutinibe em monoterapia;
- ✓ venetoclax + obinutuzumabe;
- ✓ bendamustina + rituximabe;
- ✓ clorambucila em monoterapia;
- ✓ fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe.



EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE

Evidências adicionais:

- **GLOW – resumo de congresso:** 
 - ✓ Moreno et al., 2023 – após 55 meses de acompanhamento
- **CAPTIVATE:** 
 - ✓ Allan et al., 2023 – análise *post hoc*
- **MAIC – resumo de congresso:** 
 - ✓ Rivas et al., 2023 – avaliação indireta com o comparador venetoclax + obinutuzumabe

- Limitações da MAIC como evidência para incorporação de tecnologias.
- Não foi possível avaliar os dados e a qualidade MAIC por não apresentarem os dados completos da avaliação.

EVIDÊNCIAS – Glow: Características

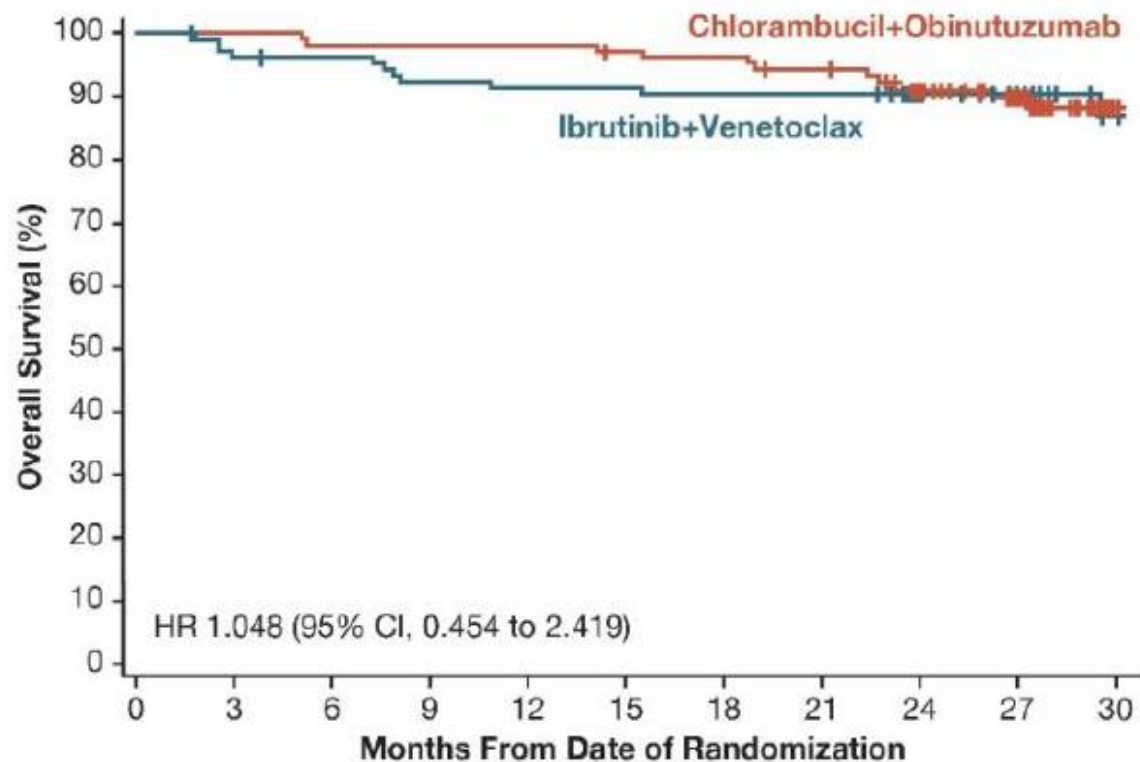
Table 1. Baseline Patient Demographics and Disease Characteristics (Intent-to-Treat Population).*

Characteristic	Ibrutinib-Venetoclax (n=106)	Chlorambucil-Obinutuzumab (n=105)
Age, yr	71.0 (47–93)	71.0 (57–88)
≥75	35 (33.0)	37 (35.2)
Men	59 (55.7)	63 (60.0)
ECOG PS 1 to 2	71 (67.0)	66 (62.9)
CIRS score	9 (1–20)	8 (0–22)
>6†	74 (69.8)	61 (58.1)
CrCl, ml/min‡	66.5 (34.0–168.1)	63.2 (32.3–180.9)
Rai stage III to IV§	55 (57.3)	53 (52.5)
Binet stage (CLL only)	96	101
A	7 (7.3)	8 (7.9)
B	46 (47.9)	53 (52.5)
C	43 (44.8)	40 (39.6)
Ann Arbor stage (SLL only)	10	4
IV	10 (100)	4 (100)
Bulky disease ≥5 cm	41 (39.0)	38 (36.2)
Elevated LDH¶	35 (33.0)	51 (48.6)
IGHV status		
Mutated	27 (25.5)	27 (25.7)
Unmutated	55 (51.9)	54 (51.4)
Unknown	24 (22.6)	24 (22.9)
Del(11q)	20 (18.9)	18 (17.1)
TP53 mutation	7 (6.6)	2 (1.9)

- Estudo randomizado, controlado e não cego de fase III,
- Envolveu 14 países;
- Critério de exclusão: sem deleção 17p/ mutação TP53.

População geral

A



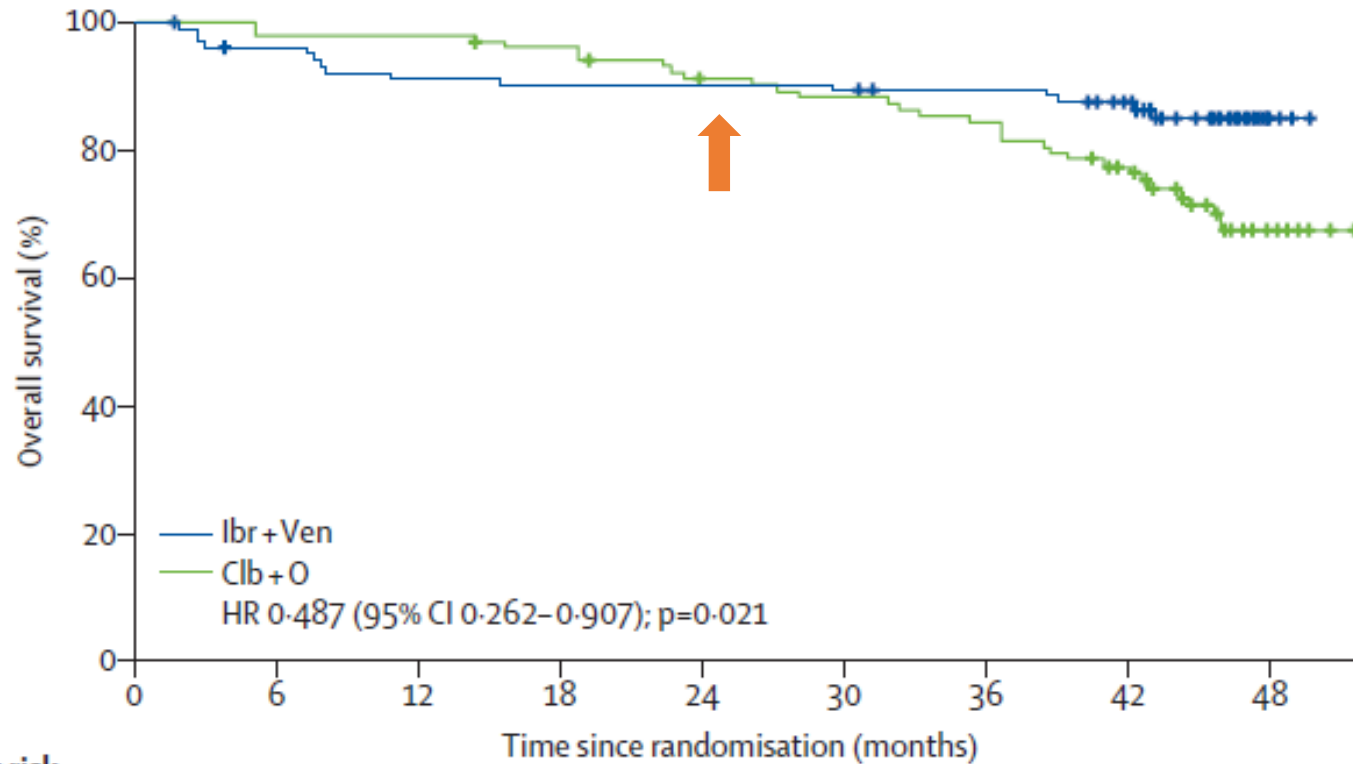
No. at Risk

Ibrutinib+Venetoclax	106	101	100	96	95	95	94	94	81	67	24
Chlorambucil+Obinutuzumab	105	105	103	103	103	101	100	97	86	67	25

Material suplementar:

- Resultado favorece Clb+O; sem significância estatística.
- Grupos não alcançam a mediana.

População geral



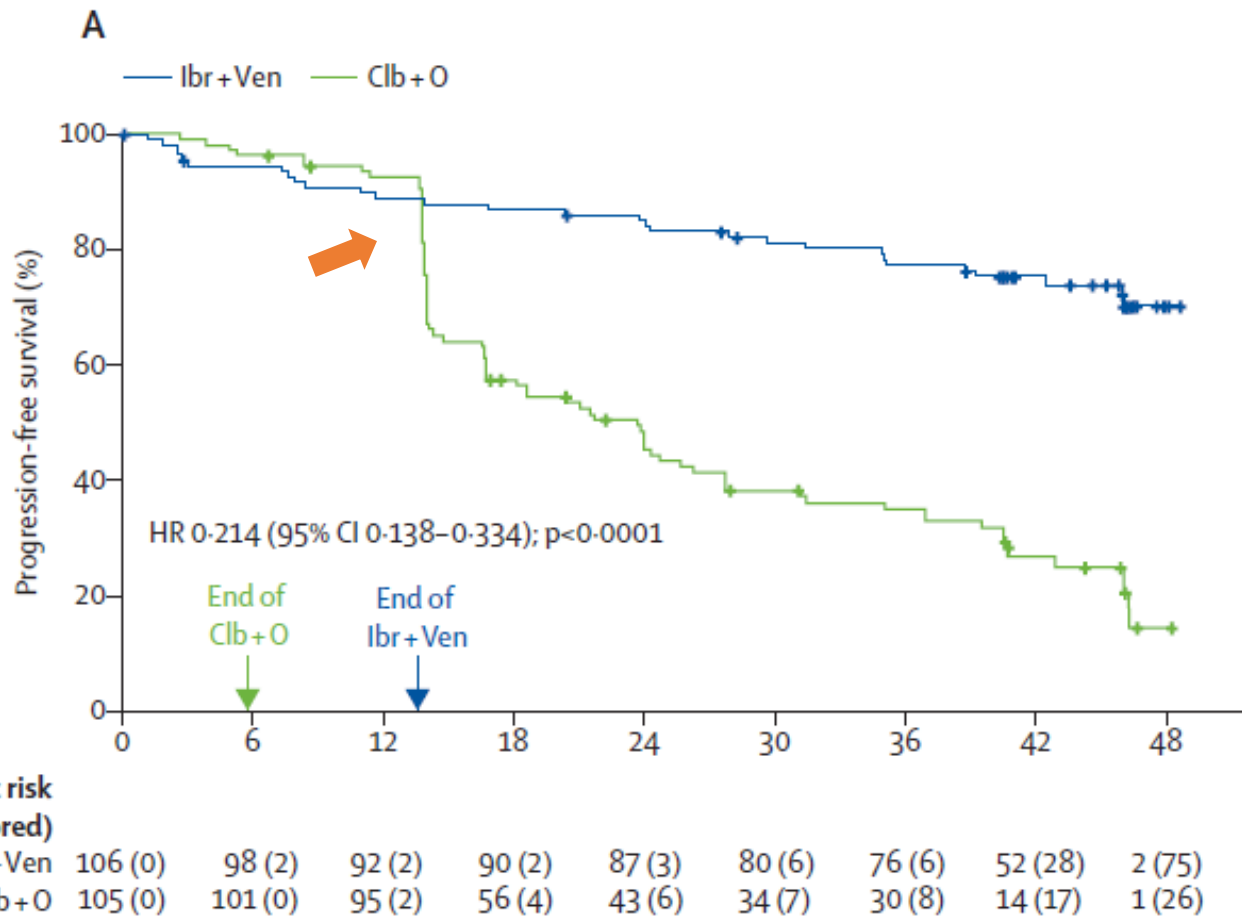
Number at risk (number censored)

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
lbr+Ven	106 (0)	100 (2)	95 (2)	94 (2)	94 (2)	93 (2)	91 (4)	83 (10)	12 (79)
Clb+O	105 (0)	103 (0)	103 (0)	100 (1)	93 (3)	90 (3)	86 (3)	74 (8)	15 (60)

- Não atingiu a mediana – dados imaturos!
- Até 24 meses o grupo obinutuzumabe + clorambucila apresenta melhores resultados.

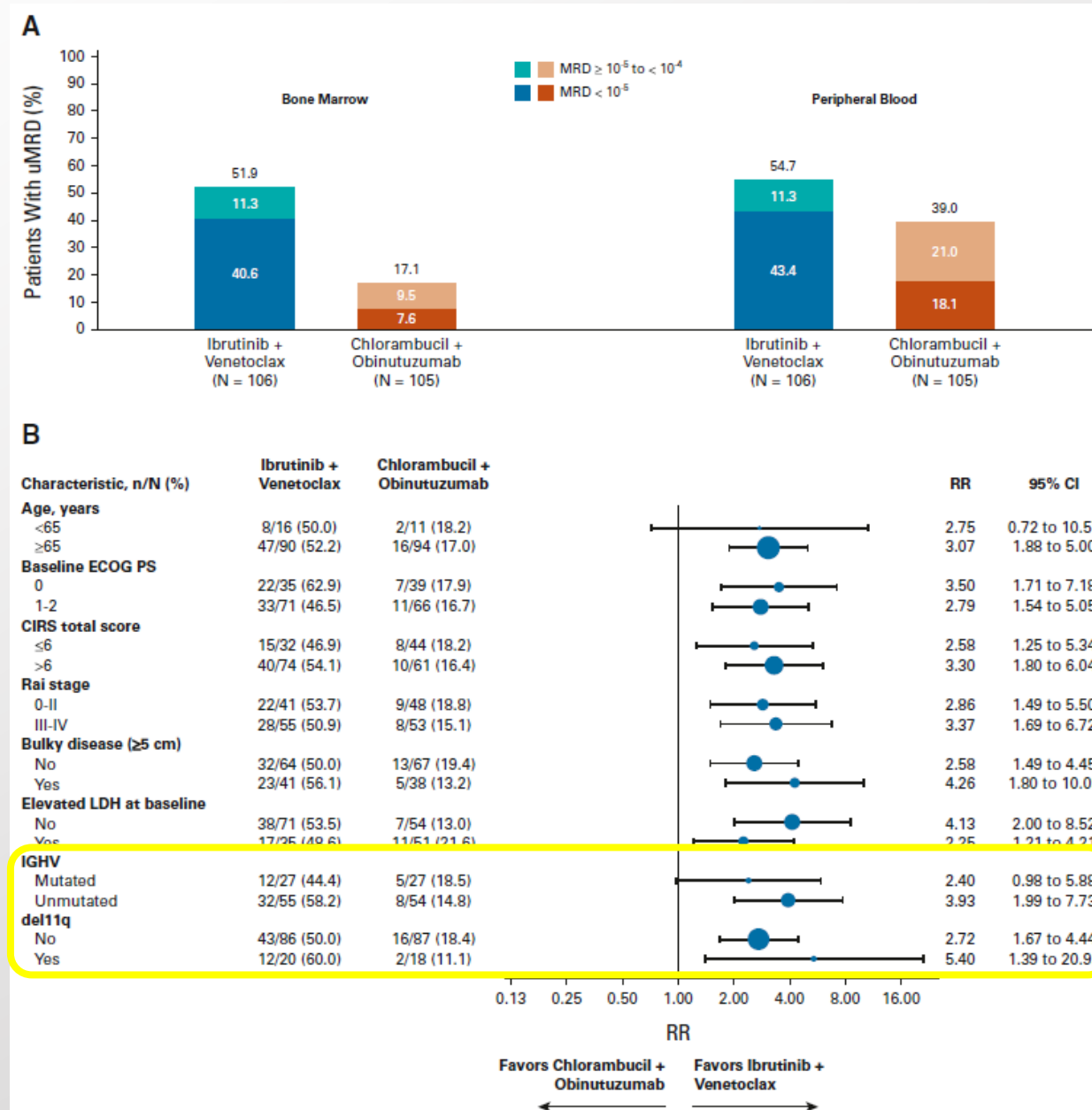
EVIDÊNCIAS – GLOW: Niemann et al., 2023 – Sobrevida livre de progressão (SLP)

População geral



- Grupo ibrutinibe + venetoclax não atingiu a mediana – dados imaturos!
- Até aproximadamente 15 meses o grupo obinutuzumabe + clorambucila apresenta melhores resultados.

EVIDÊNCIAS – Glow: Resultados da Taxa da iDRM analisada por característica da linha de base



EVIDÊNCIAS – Glow: GLOW: Karter et al., 2022 - Segurança

Table 2. Grade 3 or 4 Adverse Events Occurring in 5% or More of Either Arm and Grade 5 Adverse Events Occurring in Any Patient (Safety Population).*

	Ibrutinib-Venetoclax (n=106)		Chlorambucil-Obinutuzumab (n=105)	
Treatment exposure — mo, median (range)	13.8 (0.7–19.5)		5.1 (1.8–7.9)	
Adverse events — n (%)	Grade 3/4	Grade 5	Grade 3/4	Grade 5
Patients with ≥1 adverse events	73 (68.9)	7 (6.6)	71 (67.6)	2 (1.9)
Neutropenia†	37 (34.9)	0	52 (49.5)	0
Infections and infestations‡	16 (15.1)	2 (1.9)§	11 (10.5)	1 (1.0)
Diarrhea¶	11 (10.4)	0	1 (1.0)	0
Hypertension	8 (7.5)	0	2 (1.9)	0
Atrial fibrillation	7 (6.6)	0	0	0
Thrombocytopenia	6 (5.7)	0	21 (20.0)	0
Hyponatremia	6 (5.7)	0	0	0
Cardiac failure	3 (2.8)	1 (0.9)§	0	0
Sinus node dysfunction	1 (0.9)	1 (0.9)§	0	0
Cholestasis	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)
Sudden death	0	2 (1.9)	0	0
Ischemic stroke	0	1 (0.9)	0	0
Malignant neoplasm	0	1 (0.9)	0	0
Cardiac arrest	0	1 (0.9)	0	0
Tumor lysis syndrome	0	0	6 (5.7)	0

Maior proporção de eventos adversos graves para insuficiência cardíaca, AVC isquêmico, morte súbita e ocorrência de neoplasias malignas, quando comparado ao grupo Clb+O.

Não são apresentados os dados de segurança com acompanhamento a longo prazo (Nielmann *et al.* 2023)

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Duas análises econômicas:

✓ Custo-utilidade:

- Comparadores: Obinutuzumabe + clorambucila
- Utilities- estudo de 2015

Sobrevida-Estudo Glow

✓ Custo-minimização:

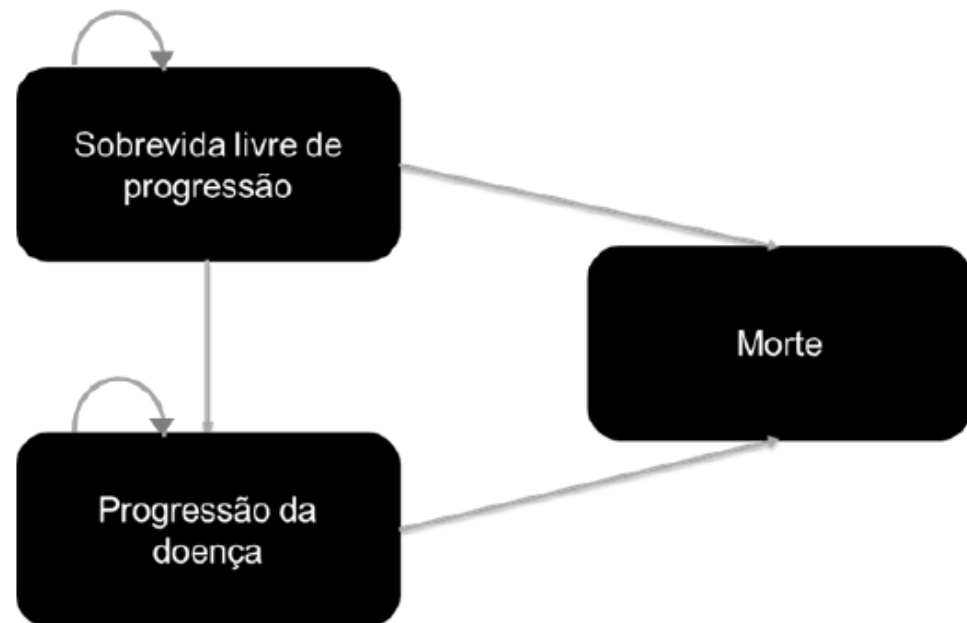
- Comparadores: ibrutinibe em monoterapia, acalabrutinibe em monoterapia e obinutuzumabe + venetoclax

- Sem evidência de não inferioridade ao tratamento com acalabrutinibe em monoterapia;
- Apenas MAIC (resumo de congresso) na comparação com venetoclax + obinutuzumabe



- Demais comparadores (justificativa do proponente): A combinação de fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe (FCR), bendamustina + rituximabe (B+R) e clorambucila em monoterapia, não foram incluídos por já haver comprovação científica de que as terapias-alvo previamente listadas são mais eficazes e/ou mais seguras que tais regimes.

Figura 1. Modelo de sobrevida particionada utilizado.



- População: adultos com LLC em primeira linha de tratamento;
- Horizonte temporal: 40 anos;
- Utilização dos HR de SG e SLP do estudo GLOW – incerteza (dados imaturos).

AVALIAÇÃO ECONÔMICA – custo-utilidade

Os resultados incrementais e RCEIs para o caso base são apresentados na tabela abaixo:

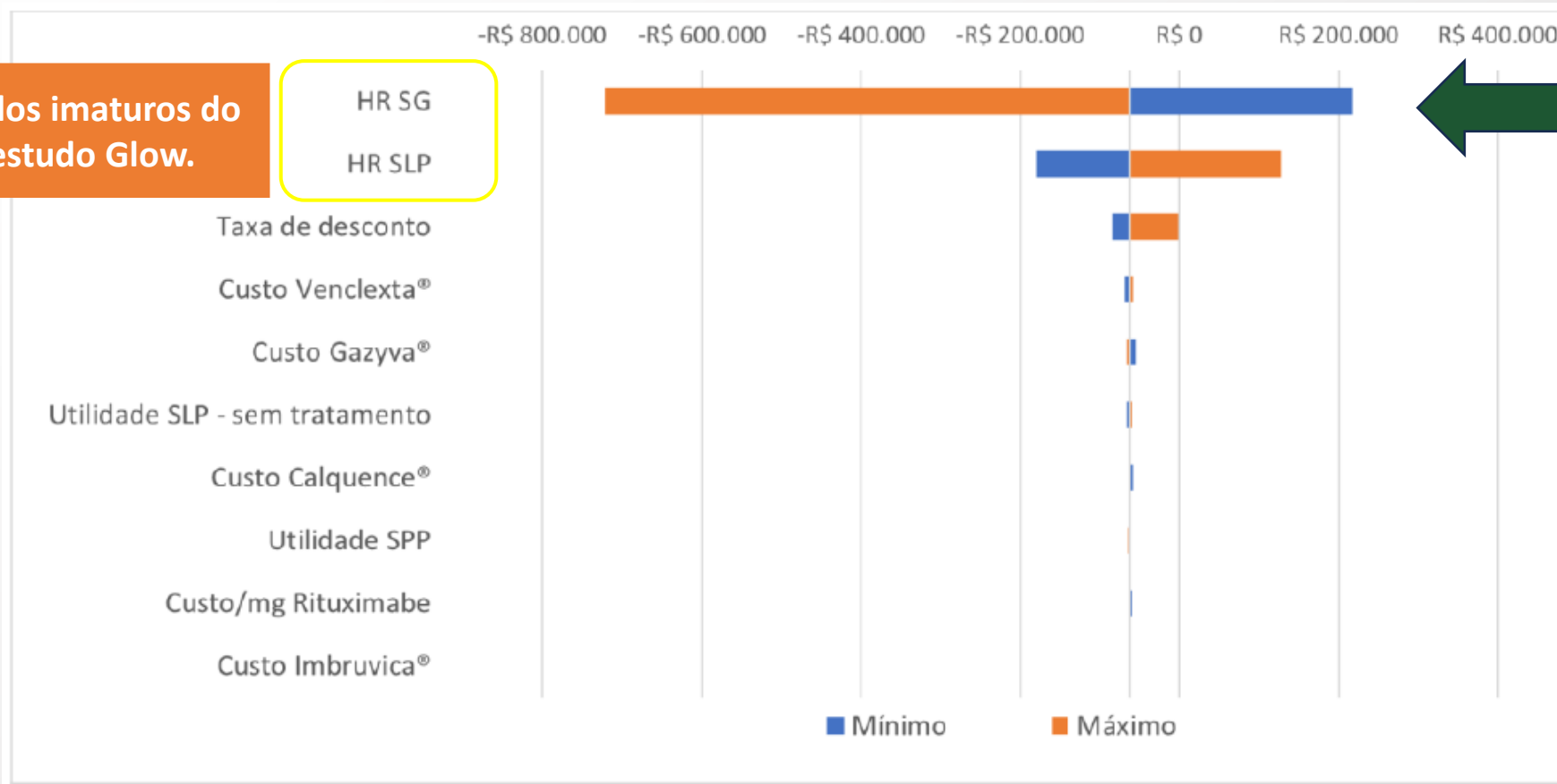
Tabela 22. Resultados do modelo de custo-efetividade no caso base

Desfechos	Resultados - I+V vs O+Clb
Custos incrementais	-R\$186.428
AVs incrementais	3,07
AVAQs incrementais	2,99
RCEI (R\$/AV)	Dominante
RCEI (R\$/AVAQ)	Dominante

Nota: AV, anos de vida; AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

- Incertezas relacionadas aos resultados os parâmetros utilizados apresentados



Variáveis com maior impacto no modelo, conforme análise de sensibilidade.

Tabela 6. Diferença entre o custo de tratamento de I+V e comparadores.

Comparador	Custo de I+V	Custo do comparador	Diferença de custo (I+V vs comparador)
I mono	R\$ 1.048.138,06	R\$ 2.436.916,91	-R\$ 1.388.778,85
A mono	R\$ 1.048.138,06	R\$ 1.651.727,05	-R\$ 603.588,99
V+O	R\$ 1.048.138,06	R\$ 667.735,39	R\$ 380.402,67
Comparador médio	R\$ 1.048.138,06	R\$ 1.713.385,02	-R\$ 665.246,96

Não é mais barato que venetoclax + obinutuzumabe

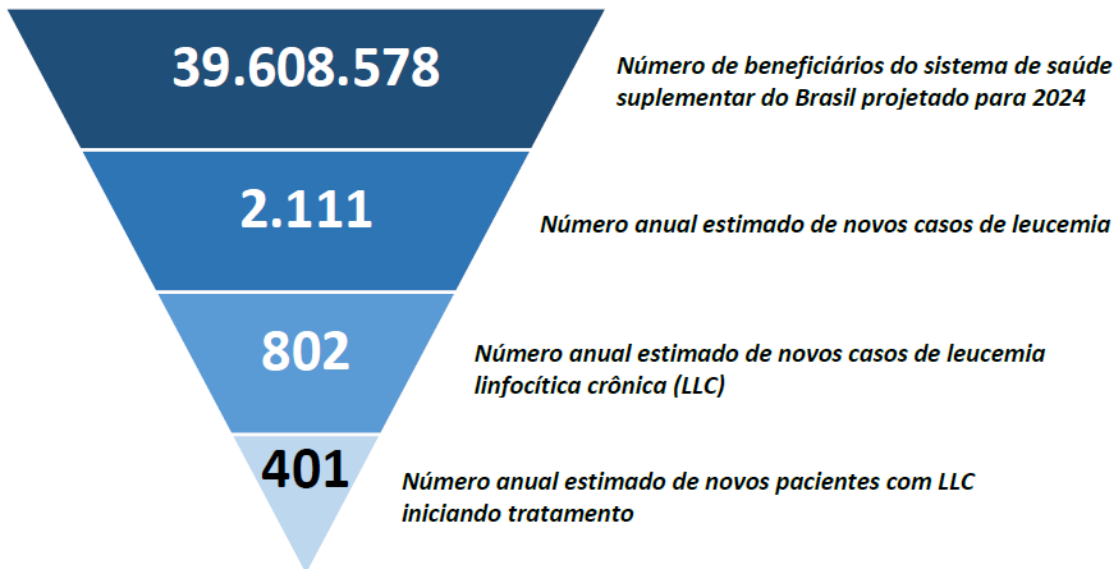
- Considera o resultado de economia (39% mais barato) versus o custo médio dos comparadores;
- Horizonte temporal de 5 anos favorece o regime de duração fixa (I+V) frente aos tratamentos Ibrutinibe e acalabrutinibe em monoterapia.
- Incerteza relacionada a premissa de “cura” dos pacientes após a duração fixa. Nenhum custo com tratamento ativo foi incluído nos anos posteriores



ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- A estimativa da população foi por meio do método epidemiológico utilizando dados do IBGE e de cobertura da saúde suplementar (ANS)

Funil de pacientes elegíveis para 2024



Parâmetro	Mínimo	Base	Máximo	Varição
Incidência de leucemias	0,0043%	0,0053%	0,0064%	10%
Proporção de LLC dentre as leucemias	30,4%	38,0%	45,6%	10%
% de pacientes que iniciam tratamento	40,0%	50,0%	60,0%	10%
Peso médio	54	67	81	10%
Altura média	129	162	194	10%
Preço ibrutinibe	R\$ 1.071,17	R\$ 1.338,97	R\$ 1.338,97	Limite inferior: -10% Limite superior: PF 0%
Preço acalabrutinibe	R\$ 363,02	R\$ 453,77	R\$ 544,53	Limite inferior: -10% Limite superior: PF 0%
Preço venetoclax 10mg	R\$ 30,90	R\$ 38,62	R\$ 46,35	Limite inferior: -10% Limite superior: PF 22%
Preço venetoclax 100mg	R\$ 308,94	R\$ 386,18	R\$ 463,41	Limite inferior: -10% Limite superior: PF 22%
Preço venetoclax 50mg	R\$ 154,45	R\$ 193,07	R\$ 231,68	Limite inferior: -10% Limite superior: PF 22%
Preço obinutuzumabe	R\$ 21.355,49	R\$ 26.694,36	R\$ 32.033,23	Limite inferior: -10% Limite superior: PF 0%
Custos com infusão	R\$ 84,68	R\$ 105,85	R\$ 127,02	10%



ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- Impacto incremental calculado : market share está subestimado.

Tabela 9. Participação de mercado no cenário projetado (com a incorporação de I+V)

Regime terapêutico	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
I mono	40,7%	35,2%	32,5%	31,1%	29,8%
A mono	15,4%	13,4%	12,3%	11,8%	11,3%
I+V	15,00%	25,00%	30,00%	32,50%	35,00%
V+O	28,9%	26,4%	25,2%	24,6%	23,9%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

- Quimioterapia (bendamustina + rituximabe, clorambucila em monoterapia e fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe) excluída das análises.
- Justificativa do proponente: As principais diretrizes clínicas recomendam o uso preferencial de regimes com terapias-alvo.

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado 5 anos
Cenário atual	R\$ 213.311.001	R\$ 343.224.625	R\$ 475.578.300	R\$ 610.372.028	R\$ 747.605.807	R\$ 2.390.091.760
Cenário projetado	R\$ 235.595.316	R\$ 369.782.584	R\$ 481.652.963	R\$ 581.250.427	R\$ 677.321.449	R\$ 2.345.602.737
Incremental	R\$ 22.284.315	R\$ 26.557.959	R\$ 6.074.662	-R\$ 29.121.601	-R\$ 70.284.358	-R\$ 44.489.023

- Incertezas pela exclusão de comparadores que podem estar sendo utilizados na prática clínica.
- Não há reentrada do paciente nas coortes nos anos subsequentes após a duração fixa (15 ciclos I+V).

AGÊNCIAS DE ATS

- **CADTH** – aprovado (2023)
- **NICE** – aprovado (2023)
- **CONITEC** – não avaliado para essa indicação

NICE

Clinical data immaturity

- 3.7 The EAG said the clinical study results for ibrutinib plus venetoclax were immature because median progression-free survival was not reached in either study (see [section 3.6](#)). The company said that not reaching median survival times shows a lack of events during follow up, which indicates that treatment with ibrutinib plus venetoclax is efficacious. It also noted that median progression-free survival was not reached in the venetoclax plus obinutuzumab or acalabrutinib arms in their pivotal trials. Nonetheless this uncertainty was accepted and both treatments were recommended in [NICE's technology appraisal guidance on venetoclax with obinutuzumab for untreated CLL](#) and on [acalabrutinib for treating CLL](#). The EAG said that lack of events can be because of small sample sizes in the analyses, and the duration of follow up from the direct evidence for this appraisal cannot be considered long term for first-line treatments for CLL. The clinical experts explained that long-term outcomes and adverse events for ibrutinib plus venetoclax were needed but additional trial data was not available. The committee concluded that, in the absence of more mature data at the time of evaluation, the CAPTIVATE and GLOW studies were the most relevant clinical evidence for ibrutinib plus venetoclax.

CADTH

- Based on CADTH's assessment of the health economic evidence, Imbruvica in combination with venetoclax, may not represent good value to the health care system at the public list price. The committee determined that there is not enough evidence to justify a higher cost for Imbruvica in combination with venetoclax compared with other comparators reimbursed for the treatment of CLL throughout treatment.

NICE

- 2.3 A 28-pack of 140-mg ibrutinib tablets costs £1,430.80 (excluding VAT; BNF online accessed February 2022). The company has a [commercial arrangement](#). This makes ibrutinib available to the NHS with a discount. The size of the discount is commercial in confidence. It is the company's responsibility to let relevant NHS organisations know details of the discount.
- 2.4 A 112-pack of 100-mg venetoclax tablets costs £4,789.47 (excluding VAT; BNF online accessed February 2022). AbbVie has a [commercial arrangement](#). This makes venetoclax available to the NHS with a discount. The size of the discount is commercial in confidence. It is AbbVie's responsibility to let relevant NHS organisations know details of the discount.

CADTH

How Much Does Imbruvica Cost?

Treatment with Imbruvica in combination with venetoclax is expected to cost approximately \$214,852 for a course of fifteen 28-day cycles.

Submitted price	\$99.74 per 140 mg capsule
Treatment cost	Regimen: \$214,852 (ibrutinib: \$125,793; venetoclax: \$89,060)

Lista CMED – PF 0% (ibrutinibe) + PF 18% (Venetoclax)

SUBSTÂNCIA	APRESENTAÇÃO	PF 0%	PF 18%
IBRUTINIBE	140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120	55968.77	70135.08
IBRUTINIBE	140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 90	41976.56	52601.29
IBRUTINIBE	140 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30	13992.17	17533.74
IBRUTINIBE	420 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30	41976.56	52601.29
IBRUTINIBE	560 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30	55968.76	70135.07
VENETOCLAX	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14	450.94	565.08
VENETOCLAX	100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120	38645.15	48426.66
VENETOCLAX	100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 100 MG COM	8340.92	10452.10
VENETOCLAX	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7	1127.02	1412.28

Comparação com preço proposto em outros países

País	Medicamento	Apresentação	Libra		Real (R\$)		Dólar canadense	Real (R\$)
			Preço/embalagem	Preço/cp	Preço/embalagem	Preço por cp	Preço total (15 ciclos)	Preço total (15 ciclos)
Brasil	Ibrutinibe	420 MG COM REV X 30 (PF 0%)			R\$	41.976,56	R\$ 1.399,22	R\$ 1.095.304,24
	Venetoclax	10 MG COM REV X 14 (PF 18%)			R\$	565,08	R\$ 40,36	
		50 MG COM REV X 7 (PF 18%)			R\$	1.412,28	R\$ 201,75	
		100 MG COM REV X 120 (PF 18%)			R\$	48.426,66	R\$ 403,56	
Inglaterra	Ibrutinibe	420 mg com 28 cp	\$	1.430,80	\$	51,10	R\$ 328,83	R\$ 484.257,78
	Venetoclax	100 mg com 112 cp	\$	4.789,47	\$	42,76	R\$ 275,18	
		50 mg/cp - calculado					R\$ 137,59	
		10 mg/cp - calculado					R\$ 27,52	
Canadá	Ibrutinibe + Venetoclax	15 ciclos					\$ 214.852,00	R\$ 811.710,86

Conversão utilizada:

- 1 CAD = R\$ 3,778
- £ 1 = R\$ 6,435

- Considerando que :
 - ✓ Não foram apresentadas evidências para todos os comparadores disponíveis no rol;
 - ✓ Estudo CAPTIVATE: fase II braço único com ausência de evidência na SG e SLP;
 - ✓ Estudo GLOW: dados incertos da curva de sobrevida com dados imaturos para SG e SLP;
 - ✓ Incerteza da eficácia do regime de duração fixa para o grupo de alto risco (deleção 17p, deleção 11p e mutação TP53).
 - ✓ A análise de custo minimização com regime de duração fixa favorecendo ibrutinibe + venetoclax e utilização dos dados da MAIC (resumo de congresso) para embasar análise de para o comparador obinutuzumabe + venetoclax;
 - ✓ *Market share* subestimado;
 - ✓ Economia apresentada na AIO é incerta considerando as premissas e comparadores adotados.

Recomendamos a **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 127

**IBRUTINIBE EM COMBINAÇÃO COM VENETOCLAX PARA PACIENTES ADULTOS
COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA / LINFOMA LINFOCÍTICO DE
PEQUENAS CÉLULAS (LLC/LLPC) EM PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO**

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

28ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

25/04/2024

- **Protocolo:** 2024.2.000180
- **Proponente:** JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA LTDA
- **Nº UAT:** 127
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Ibrutinibe em combinação com venetoclax
- **Indicação de uso:**

Pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de tratamento

Tecnologias alternativas disponíveis no Rol - mesma indicação:

- Ibrutinibe em monoterapia (I mono)
- Ibrutinibe em combinação com obinutuzumabe (I+O)
- Ibrutinibe em combinação com rituximabe (I+R)
- Ibrutinibe em combinação com rituximabe e bendamustina (I+BR)
- Acalabrutinibe em monoterapia (A mono)
- Acalabrutinibe em combinação com obinutuzumabe (A+O)
- Fludarabina em combinação com ciclofosfamida e rituximabe (FCR)
- Bendamustina em combinação com rituximabe (BR)
- Venetoclax em combinação com obinutuzumabe (V+O)
- Obinutuzumabe em combinação com clorambucila (O+Clb)

A combinação ibrutinibe + venetoclax é eficaz e segura no tratamento de adultos com leucemia linfocítica crônica / linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de tratamento, quando comparado às terapias disponíveis na saúde suplementar? (ibrutinibe, venetoclax, acalabrutinibe, clorambucila, ciclofosfamida, fludarabina, obinutuzumabe, bendamustina ou rituximabe)

P (população)	Adultos com leucemia linfocítica crônica /linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de tratamento
I (intervenção)	Ibrutinibe + venetoclax (regime de duração fixa)
C (comparadores)	Placebo, nenhum tratamento ou terapias disponíveis na saúde suplementar: esquemas de quimioterapia (QT) (clorambucil, fludarabina, bendamustina, obinutuzumabe) ou terapias-alvo (ibrutinibe, acalabrutinibe e rituximabe (com ou sem QT associada), e venetoclax + obinutuzumabe)
O (desfecho)	Primários: Sobrevida global; Sobrevida livre de progressão; Eventos adversos graves Secundários: Quaisquer eventos adversos; Resposta tumoral; Qualidade de vida
T (tipos de estudos)	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência dos mesmos, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizado e estudos de braço único (experimentais).

- ❑ As evidências científicas atualmente disponíveis foram baseadas em dois ECR:
 - GLOW
 - ERADIC - resultados preliminares, disponível apenas em resumos de congresso

- ❑ O estudo CAPTIVATE (incluído pelo proponente) foi excluído pelos pareceristas:
 - **Motivação:** os participantes recrutados iniciaram o tratamento antes da randomização, desta forma, não foi considerado esquema **em primeira linha de tratamento**

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Autor, ano)	Kater - 2022 [estudo GLOW]	Michallet - 2021 [estudo ERADIC]
País, cenário	67 centros de 14 países	França
Desenho	ECR (fase III)	ECR (fase II) (disponível em resumo de congresso)
População (n)	Adultos com LLC/LLCP, não tratados previamente; > 65 anos ou de 18 a 64 anos com CIRS > 6; ausência de deleção 17p e/ou mutação TP53; inelegíveis a fludarabina [n=211]	Adultos com LLC não tratados previamente; > 18 anos; risco intermediário (status de IGHV não mutado, ausência de deleção 17p e/ou mutação TP53); CIRS > 6; elegível para fludarabina [n= 120]
Intervenção	Ibrutinibe + Venetoclax <ul style="list-style-type: none"> • ibrutibine: 3 ciclos – 420 mg/dia via oral e 12 ciclos I+V • venetoclax: início no 4º ciclo, dose gradual por 5 semanas - 20, 50, 100, 200 e 400 mg/dia – dose alvo 400 mg. Ciclos de 28 dias [n=106]	Ibrutinibe + Venetoclax <ul style="list-style-type: none"> • ibrutibine: 3 ciclos – 420 mg/dia via oral e 12 ciclos I+V • venetoclax: início no 4º ciclo, dose gradual por 5 semanas - 20, 50, 100, 200 e 400 mg/dia – dose alvo 400 mg. Ciclos de 28 dias

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Autor, ano)	Kater 2022 [estudo GLOW]	Michallet 2021 [estudo ERADIC]
Comparador	Obinutuzumabe + clorambucil <ul style="list-style-type: none"> • obinutuzumabe: 6 ciclos de 28 dias - 1.000 mg/dia intravenoso • clorambucil (0,5 mg/kg - dias 1 e 15 de cada ciclo) <p style="text-align: center;">[n=105]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fludarabina, ciclofosfamida e Rituximabe • rituximabe: 375 mg/m² intravenoso D1 ciclo 1 e 500 mg/m² D1 ciclos 2 a 6 • fludarabina: 40 mg/m² por via oral, D2 a D4 - ciclos 1 a 6 • ciclofosfamida: 250 mg/m² por via oral, D2 a D4 – ciclos 1 a 6 <p style="text-align: center;">[n=120]</p>
Desfechos e time point de avaliação	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida livre de progressão ou morte por qualquer causa <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Doença residual mínima na medula óssea e sangue periférico – avaliada após 9 e 18 meses • Taxas de resposta (iwCLL) - avaliada a cada 12 semanas • Tempo até o próximo tratamento • Eventos adversos <p>Timepoint: 27, 34 e 46 meses.</p>	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doença residual mínima na medula óssea e sangue periférico <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Taxa de resposta <p style="text-align: center;">Timepoint: 9 meses (análise interina)</p>
Financiamento	Janssen Research & Development, LLC, e Pharmacyclics	French Innovative Leukemia Organisation

Desfechos	Kater 2022 [estudo GLOW]	Michallet 2021 [estudo ERADIC]
Sobrevida global	<p>As medianas de sobrevida global não foram alcançadas para ambos os grupos ibrutinibe + venetoclax [I+V] e clorambucila + obinutuzumabe [C+O]. Mediana de 27,7 meses de acompanhamento. (Kater 2022)</p> <p>HR 1,04; IC 95% 0,45 a 2,41; n = 211; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 55% a aumento de 2,4 vezes no risco de morte com o uso de I+V comparado a C+O.</p>	<p>Dados de sobrevida global não relatados nos resultados preliminares</p>
	<p>Em análise de acompanhamento com 7 meses adicionais, a sobrevida global mediana não foi alcançada. Mediana de 34,1 meses de acompanhamento. (Munir 2023)</p> <p>HR 0,76; IC 95% 0,35 a 1,64; p=0.484; n = 211; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 65% a aumento de 64% no risco de morte com o uso de I+V comparado a C+O.</p>	
	<p>Mediana de 46 meses de acompanhamento. (Niemann 2023)</p> <p>HR 0,48 IC 95% 0,26 a 0,90; p=0.021; n=211; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 74% a 10% no risco de morte com o uso de I+V comparado a C+O.</p>	

Desfechos	Kater 2022 [estudo GLOW]	Michallet 2021 [estudo ERADIC]
<p>Sobrevida livre de progressão</p>	<p>A mediana de seguimento foi de 27,7 meses. A SLP mediana não foi alcançada para I+V (IC 95%, 31,2 para não alcançado) e foi de 21,0 meses (IC 95% 16,6 a 24,7) para C+O (Kater 2022)</p> <p>HR 0,21; IC 95% 0,13 a 0,35; p< 0,001; n = 211; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 87% a 65% do risco de progressão da doença com o uso de I+V comparado a C+O.</p> <p>Mediana de 34,1 meses de seguimento. (Munir 2023)</p> <p>HR 0,21; IC 95% 0,13 a 0,35; p< 0,001; n = 211; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 87% a 65% do risco de progressão da doença com o uso de I+V comparado a C+O.</p> <p>Mediana de 46 meses de seguimento. A SLP mediana não foi alcançada para I+V e foi de 21,7 meses (IC 95% 16,7 a 26,1) para C+O (Niemann 2023).</p> <p>HR 0,21; IC 95% 0,13 a 0,33; p< 0,001; n = 211; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 87% a 67% do risco de progressão da doença com o uso de I+V comparado a C+O.</p>	<p>Dados de sobrevida livre de progressão não relatado nos resultados preliminares.</p>

Desfechos	Kater 2022 [estudo GLOW]	Michallet 2021 [estudo ERADIC]
Eventos adversos graves	<p>Eventos adversos grau 3 ou 4 ocorreram em 75,5% dos pacientes no grupo I+V (n=80/106) e em 69,5% no C+O (n=73/105). (Kater 2022) RR 1,09; IC 95% 0,92 a 1,28; n = 211; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 8% a um aumento de 28% no risco de eventos adversos graves com o uso de I+V comparado a C+O.</p> <p>Em 46 meses de seguimento: eventos adversos grau 3 ou maior ocorreram de forma consistente com a análise primária. Um paciente do grupo C+O apresentou síndrome mielodisplásica/neoplasia mieloproliferativa. (Munir 2023, Niemann 2023) 75,5% dos pacientes no grupo I+V (n=80/106) e em 70,4% no C+O (n=74/105) RR 1,07; IC 95% 0,91 a 1,26; n = 211; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 9% a um aumento de 26% no risco de eventos adversos graves com o uso de I+V comparado a C+O.</p>	<p>Eventos adversos graves ocorreram em 59,2% [32/54] dos pacientes no grupo I+V e em 54,3% [31/57] no grupo Fludarabina, Clorambucil e Rituximabe [FCR].</p> <p>RR 1,09; IC 95% 0,79 a 1,51; n = 111; 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 21% a um aumento de 51% no risco de eventos adversos graves com o uso de I+V comparado a FCR.</p>

Desfechos	Kater 2022 [estudo GLOW]	Michallet 2021 [estudo ERADIC]
Quaisquer eventos adversos	<ul style="list-style-type: none"> Foram relatados em 99% dos pacientes no grupo I+V (105/106) e 94% no grupo C+O (99/105). (Kater 2022) RR 1,05; IC 95% 0,99 a 1,11; n = 211; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 1% a um aumento de 11% no risco de eventos adversos graves com o uso de I+V comparado a C+O. Em análises de acompanhamento com 7 meses adicionais seguidos de mais 12 meses adicionais, os resultados para os desfechos de segurança foram consistentes com a análise primária, uma vez que os pacientes estavam sem tratamento. (Munir 2023, Niemann 2023) 99% dos pacientes no grupo I+V (n=105/106) e em 95,2% no C+O (n=100/105) RR 1,04; IC 95% 0,99 a 1,09; n = 211; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 1% a um aumento de 9% no risco de eventos adversos graves com o uso de I+V comparado a C+O. 	<ul style="list-style-type: none"> Dados de quaisquer eventos adversos não relatados nos resultados preliminares.
Taxa de resposta completa	<ul style="list-style-type: none"> 38,7% dos pacientes (41/106) apresentaram resposta completa no grupo I+V em comparação com 11,4% (12/105) no grupo C+O. (Kater 2022) RR 3,38; IC 95% 1,89 a 6,07; n = 211; 1 ECR IC 95% compatível com aumento variando de mais de 89% a 500% a probabilidade de atingir taxa de resposta completa com uso de I+V comparado a C+O. Não há dados numéricos para resposta completa nos estudos de acompanhamento. O estudo relata que os resultados foram similares. 	<ul style="list-style-type: none"> Resposta completa em 66% [36/54] dos pacientes no grupo I+V e em 56% [32/57] no FCR. RR 1,19; IC 95% 0,88 a 1,60; n = 111; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 12% a um aumento de 60% a probabilidade de atingir taxa de resposta completa com uso de I+V comparado a FCR.

- Ferramenta RoB v1.
- Alguns domínios foram classificados com alto risco de viés para os dois ECR avaliados:
 - Mascaramento relacionado aos participantes e equipe (para os desfechos sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves, quaisquer eventos adversos, taxa de resposta completa);
 - Mascaramento relacionado aos avaliadores dos desfechos (para eventos adversos graves, quaisquer eventos adversos);

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): SG	Blinding of participants and personnel (performance bias): SLP	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	Blinding of participants and personnel (performance bias): Resposta tumoral	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	Blinding of outcome assessment (detection bias): SG	Blinding of outcome assessment (detection bias): SLP	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	Blinding of outcome assessment (detection bias): Resposta tumoral	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	Incomplete outcome data (attrition bias): SG	Incomplete outcome data (attrition bias): SLP	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	Incomplete outcome data (attrition bias): Resposta tumoral	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Kater 2022	+	+	+	-	-	-	-		+	+	-	-	+		+	+	+	+	+		+	+
Michallet 2021	?	?	+	-	-	-	-		+	-	-	-	-		?	?	?	?	?		?	-

Ibrutinibe em combinação com venetoclax para pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de tratamento

População: adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de tratamento

Contexto: ambulatorial

Intervenção: ibrutinibe associado ao venetoclax

Comparação: obinutuzumabe associado ao clorambucila

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	No de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com ibrutinibe + venetoclax	Risco com Obinutuzumabe + clorambucila				
Sobrevida global	-	-	HR 0,48 (0,26 a 0,90)	211 (1 RCT)	⊕⊕○○ BAIXA ^a	Ibrutinibe + venetoclax pode aumentar a sobrevida global
Sobrevida livre de progressão	-	-	HR 0,21 (0,13 a 0,33)	211 (1 RCT)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	É incerto o efeito do Ibrutinibe + venetoclax na sobrevida livre de progressão.
Eventos adversos graves	695 por 1.000	758 por 1.000 (640 a 890)	RR 1,09 (0,92 a 1,28)	211 (1 RCT)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{b,c}	É incerto o efeito do Ibrutinibe + venetoclax na incidência de eventos adversos graves.
Quaisquer eventos adversos	943 por 1.000	990 por 1.000 (933 a 1.000)	RR 1,05 (0,99 a 1,11)	211 (1 RCT)	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,d}	Ibrutinibe + venetoclax pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos. Quase todos os pacientes (~99%) nos dois grupos tiveram pelo menos um evento adverso.
Taxa de resposta completa	114 por 1.000	386 por 1.000 (216 a 694)	RR 3,38 (1,89 a 6,07)	211 (1 RCT)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	É incerto o efeito do Ibrutinibe + venetoclax no aumento da incidência de respostas completas.

Ibrutinibe em combinação com venetoclax para pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de tratamento

População: adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de tratamento

Contexto: ambulatorial

Intervenção: ibrutinibe associado ao venetoclax

Comparação: fludarabina, clorambucil e rituximabe

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	No de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com ibrutinibe + venetoclax	Risco com fludarabina, clorambucil e rituximabe				
Sobrevida global	-	-	-	111 (1 RCT)	-	Não há dados para sobrevida global
Sobrevida livre de progressão	-	-	-	111 (1 RCT)	-	Não há dados para sobrevida livre de progressão
Eventos adversos graves	544 por 1.000	593 por 1.000 (430 a 821)	RR 1,09 (0,79 a 1,51)	111 (1 RCT)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	É incerto o efeito do Ibrutinibe + venetoclax na incidência de eventos adversos graves.
Quaisquer eventos adversos	-	-	-	111 (1 RCT)	-	Não há dados para qualquer evento adverso.
Taxa de resposta completa	561 por 1.000	625 por 1.000 (516 a 733)	RR 1,19 (0,88 a 1,60)	111 (1 RCT)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	É incerto o efeito do Ibrutinibe + venetoclax na incidência de respostas completas.

- ❑ **CADTH:** A agência CADTH (Canadá) recomendou reembolso de ibrutinibe + venetoclax para adultos com LLC não tratada previamente, incluindo aqueles com deleção 17p, mediante negociação de custo (não exceder o custo do tratamento com o comparador menos dispendioso reembolsado para LLC), e as seguintes condições: bom estado ECOG de performance, inelegibilidade para pacientes submetidos a cirurgias de grande porte dentro de 4 semanas após a primeira dose, eventos hemorrágicos, envolvimento do sistema nervoso central, síndrome de Richter, anemia hemolítica autoimune ou trombocitopenia. A continuação do tratamento com I+V deverá ser baseada em avaliações clínicas realizadas a cada 1 a 3 meses. Descontinuação: toxicidade inaceitável ou progressão da doença.
- ❑ **NICE:** Ibrutinibe associado ao venetoclax são recomendados pela agência NICE (Reino Unido) como uma opção para a leucemia linfocítica crônica (LLC) não tratada em adultos, mediante acordo comercial.
- ❑ **PBS:** o PBAC não recomendou a incorporação do ibrutinibe + venetoclax para adultos com LLC não tratada previamente (magnitude do benefício era altamente incerta).
- ❑ **CONITEC:** não avaliou a tecnologia até o momento.

O proponente apresentou uma análise de custo-minimização e uma análise de custo-utilidade. No entanto, para a análise de custo-utilidade, o proponente usou apenas como comparador obinutuzumabe com clorambucila, que não foi utilizado na AIO e não é mais relevante considerando outras alternativas disponíveis.

Deste modo, o parecerista avaliou criticamente apenas a análise de custo-minimização apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** Custo-minimização
- **Comparadores:** Ibrutinibe em monoterapia, Acabrutinibe em monoterapia, Venetoclax com obinutuzumabe

▪ **Resultados:**

Fármaco	Custo de tratamento total	Diferença de custos - total
Ibrutinibe com venetoclax	R\$ 1.048.138,06	-
Ibrutinibe em monoterapia	R\$ 2.436.916,91	-R\$ 1.388.778,85
Acalabrutinibe em monoterapia	R\$ 1.651.727,05	-R\$ 603.588,99
Venetoclax com obinutuzumabe	R\$ 667.735,39	R\$ 380.402,67

Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- A análise custo-minimização não considera diferenças de efetividade entre as intervenções, no entanto é importante ressaltar a ausência de evidências de alta certeza para todas as comparações disponíveis, o que dificulta a execução de um modelo mais elaborado.
- Para venetoclax e obinutuzumabe, foram considerados os preços CMED PF 18%, enquanto para ibrutinibe e acalabrutinibe o proponente utilizou os preços CMED PF 0%, pois estes medicamentos estão incluídos em convênios que permitem a isenção de ICMS. No entanto, por padrão, a ANS utiliza o preço CMED PF 18% para todas as análises de modo a preservar a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição. Eventuais variações de preços podem ser apresentadas em análises de sensibilidade.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- **População-alvo:**

Calculada pelo método epidemiológico chegando a 2.620 pacientes em 5 anos, média anual de 524

- **Comparadores:**

Ibrutinibe em monoterapia, Acalabrutinibe em monoterapia, Venetoclax com obinutuzumabe

- **Difusão:**

Evolução de 5% a 25% em 5 anos

- **Impacto orçamentário incremental:**

Economia de R\$ 89,5 milhões em cinco anos, média anual de economia de R\$ 17,9 milhões

Considerações sobre a AIO:

- Proponente e parecerista da ANS projetaram cenários de economia com a incorporação de ibrutinibe + venetoclax, e a economia projetada vem do fato do regime proposto ter duração fixa e os regimes em monoterapia com ibrutinibe ou acalabrutinibe serem contínuos.
- As análises de AIOs apresentadas consideram que os pacientes em regime de imunoterapia irão receber o tratamento até o final do horizonte temporal de 5 nos. No entanto, existem incertezas no tempo de seguimento e utilização destas terapias num horizonte temporal de 5 anos.
- Conforme mencionado pelo CADTH, não é fácil concluir a respeito da economia gerada com a incorporação desta tecnologia, uma vez que a duração dos tratamentos contínuos depende da efetividade e tolerabilidade dos mesmos.

Com base em evidências de certeza baixa a muito baixa, a análise da população de pacientes com LLC em primeira linha de tratamento é baseada em dois ECR (GLOW e ERADIC) e mostrou que ibrutinibe associado ao venetoclax, quando comparado à obinutuzumabe associado à clorambucila:

- Pode aumentar a sobrevida global do paciente, reduzindo o risco de morte em 53% (evidência de baixa certeza).
- É incerto seu efeito na sobrevida livre de progressão, reduzindo 79% o risco de progressão da doença (evidência de muito baixa certeza).
- É incerto seu efeito na incidência de eventos adversos graves, aumentando 9% no risco (evidência de muito baixa certeza).

Quando comparado ao esquema com fludarabina:

- Seu efeito é incerto quanto a incidência de eventos adversos graves e de resposta completa.


- ❑ O estudo de **custo-minimização** mostrou que:
 - o custo incremental do ibrutinibe + venetoclax foi de economia de R\$ 1,4 milhões em comparação com o ibrutinibe isolado;
 - economia de R\$ 604 mil em comparação com o acalabrutinibe isolado;
 - gasto de R\$ 380 mil em comparação com o venetoclax + obinutuzumabe;
 - **Observação:** considerando a perspectiva da saúde suplementar.

- ❑ O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a incorporação foi de economia de R\$ 89,5 milhões em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos.


Há incerteza em relação à economia gerada com a incorporação desta tecnologia, uma vez que a duração dos tratamentos contínuos depende da efetividade e tolerabilidade dos mesmos.








 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)



28ª Reunião Técnica da COSAÚDE

25/04/2024

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	CARLOS EDUARDO FERREIRA DOMINGUES	MTE
2	ANA CARLA DE SOUZA NOGUEIRA	COFFITO
3	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
4	ANETE MARIA GAMA	ANS
5	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
6	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
7	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
8	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
9	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
10	CARMEN LÚCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERA LDE ENFERMAGEM
11	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
12	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
13	CECILIA PESSANHA LIMA	ANS
14	CLARICE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
16	CRISTINA NOBUKO ONO	ANS - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
17	FELIPE UMEDA VALLE	ANS/CAECS
18	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
19	FLAVIA HARUMI RAMOS TANAKA	ANS
20	GEISA DOS SANTOS LUZ	AFAG
21	GLACIANO NOGUEIRA RIBEIRO	ABHH - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA
22	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
23	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE

24	ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA	UNIDAS
25	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
26	JORGE VAZ PINTO NETO	ABHH-TC / AMB
27	KAREN BEATRIZ TAVEIRA BARROS DUARTE	PROCON/MA
28	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA)
29	LUIZ FERNANDO DE OLIVEIRA MODERNO	COFFITO
30	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
31	MARIA CRISTINA DE SOUZA LEÃO ATTAYDE	MINISTÉRIO DA FAZENDA
32	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
33	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
34	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
35	PAMELA SANTOS AZEVEDO	JANSSEN
36	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
37	REJANE LENIR BAUERMANN DE LIMA	SMS - CURITIBA
38	ROGÉRIO HOEFLER	ROGÉRIO HOEFLER
39	ROMULO MARQUES	FEBRARARAS
40	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
41	VANIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS