

**Relatório Preliminar da COSAÚDE – Osimertinibe para o tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) cujo tumor apresenta mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição no éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs) (UAT 117)**

No dia 23 de janeiro de 2024, na 25ª 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 *Osimertinibe para o tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) cujo tumor apresenta mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição no éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs)*.

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](http://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 ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA 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:

- A FENASAÚDE, por ora, recomenda a não incorporação do osimertinibe para o tratamento adjuvante do câncer de pulmão de não pequenas células EGFR mutado ao rol de procedimentos e eventos em saúde. Os resultados dos ensaios clínicos relacionados aos desfechos demonstraram resultados promissores, porém, ainda imaturos para o desfecho duro de sobrevida global. Quanto ao modelo econômico apresentado pelo proponente, também foram adotadas premissas e inferências que podem conferir incertezas nas consequências econômicas na incorporação da tecnologia. Ademais, o impacto orçamentário parece estar subestimado pela população alvo indicada pelo proponente. Além disso, salientamos a dificuldade de adotar mecanismos de compartilhamento de riscos baseados em desfechos e a impossibilidade de negociação de preços na saúde suplementar;

- UNIDAS, Unimed do Brasil e CMB acompanham o parecer desfavorável da FENASAÚDE;
- ABRAMGE acompanha o posicionamento da FENASAÚDE. Acrescentamos a importância da discussão dos preços de incorporação, seja através da adoção de um LCE (com suas variantes positivas), ou outro mecanismo de discussão de preços para incorporação na lista assistencial. Isso racionaliza recursos, evita desperdícios financeiros e oportuniza a incorporação de outras tecnologias igualmente importantes para vários grupos de pacientes. Lembrando que o aumento do sinistro de forma injustificada lesa o mutualismo, prejudica o cálculo atuarial, aumenta iniquidade e diminui acesso.
- ABRAZ manifesta voto favorável a incorporação de Osimertinibe para tratamento adjuvante após ressecção de tumor CPNPC com mutações deleção éxon 19 ou substituição éxon 21 L858R dos EGFRs;
- ABRASTA - Considerando que a tecnologia avaliada se mostrou como um tratamento de relevante potencial curativo, sem piora da qualidade de vida dos pacientes; e considerando ainda que existe uma lacuna no tratamento curativo, o parecer da ABRASTA é pela incorporação da tecnologia;
- Conselho Nacional manifesta voto favorável a incorporação de Osimertinibe para tratamento adjuvante após ressecção de tumor CPNPC com mutações deleção éxon 19 ou substituição éxon 21 L858R dos EGFRs. Ressaltamos que Osimertinibe demonstra 90% de eficácia, e é uma droga oral com menores reações adversas garantindo melhor qualidade de vida aos pacientes. É um medicamento disruptivo para o tratamento da mutação EGFR, enfatizando a sua relevância social;
- COFEN, AFAG, FEBRARARAS, CNI e CNC são favoráveis à incorporação da tecnologia;
- AMB endossa a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e é favorável à incorporação da tecnologia;
- A Apae Brasil é favorável a AMB, endossando a SOB.

## **ANEXOS:**

### **Apresentações**

### **Lista de presença**

**PAR nº 2023.2.00016:**

**TAGRISSE**  
(osimertinibe)

**para o tratamento adjuvante após ressecção** do tumor em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas **(CPNPC)** cujo tumor apresenta **mutações** de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico **(EGFRs)**

**AstraZeneca Brasil Ltda.**

**Reunião nº25 do COSAÚDE – 23/01/2024**



# Conflitos de Interesse

## **Dra. Clarissa Seródio da Rocha Baldotto**

Oncologista clínica pelo INCA  
Diretora de Cuidado Integrado Oncologia D'Or  
Presidente do Grupo Brasileiro de Oncologia  
Torácica

De acordo com a Resolução do CFM No 1595/2000 e Resolução Colegiada da ANVISA No 96/2008, eu declaro que como participante convidado, participo de eventos patrocinados pelas seguintes empresas: AstraZeneca, Janssen, Takeda, Amgen, Daiichi Sankyo. Como membro de Advisory Board, participei de eventos patrocinados pelas seguintes empresas: AstraZeneca, BMS, Roche, MSD, Pfizer, Janssen, Takeda, Novartis, Daiichi Sankyo, Amgen

## **Leticia Jabase**

Gerente de Estratégia de Valor na  
AstraZeneca Brasil

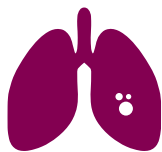


# CONTEXTO DA DOENÇA



# O CPNPC é o mais letal dentre os cânceres<sup>1,2</sup>, com a maioria dos pacientes sendo diagnosticados e tratados em **estadio avançado** da doença<sup>9</sup>

## Câncer de Pulmão



**80-85% CPNPC**  
Câncer de Pulmão Não Pequenas Células<sup>3,4,7</sup>

**15-20% CPPC**  
Câncer de Pulmão Pequenas Células<sup>3,4</sup>

**40-45% Adenocarcinoma**<sup>3,5,6</sup>  
10-15% Carcinoma de células grandes<sup>3,5,6</sup>  
25-30% Carcinoma de células escamosas<sup>3,5,6</sup>

**17,3% EGFRm no estadio precoce (IB-IIIa)**<sup>8</sup>

## No Brasil



### Incidência<sup>1</sup>

**Pulmão: 32.650 novos casos por ano**

### Mortalidade<sup>2</sup>

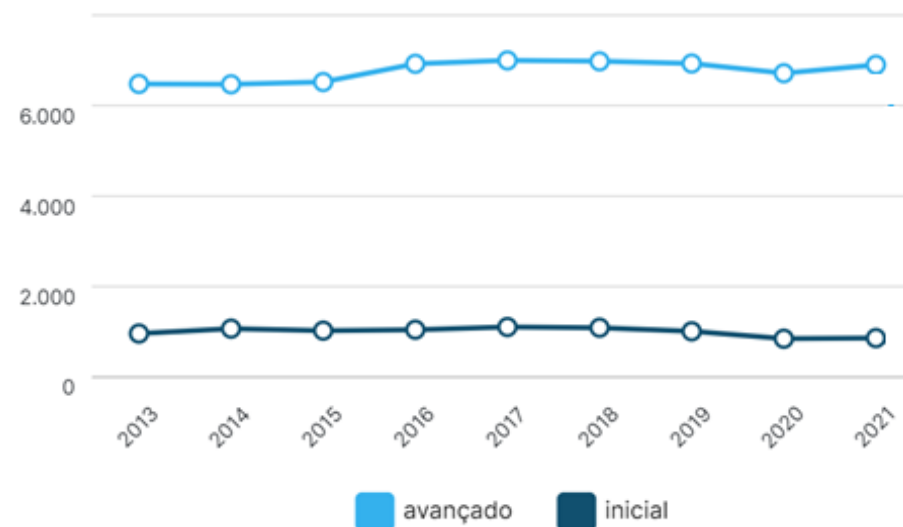
**Pulmão: 29.576 mortes por ano**

Cólon e reto: 22.330 mortes por ano

Mama: 19.363 mortes por ano

Próstata: 16.429 mortes por ano

Estômago: 14.340 mortes por ano



- **89,1%** iniciaram o tratamento em **estadio avançado** nos últimos 3 anos<sup>9</sup>
- **Mais de 75%** dos pacientes em estadio avançado **morrem** em 5 anos<sup>10</sup>

\*Adaptado de Radar do cancer<sup>9</sup> (Última atualização out/23 (dados de 2022 incompletos)

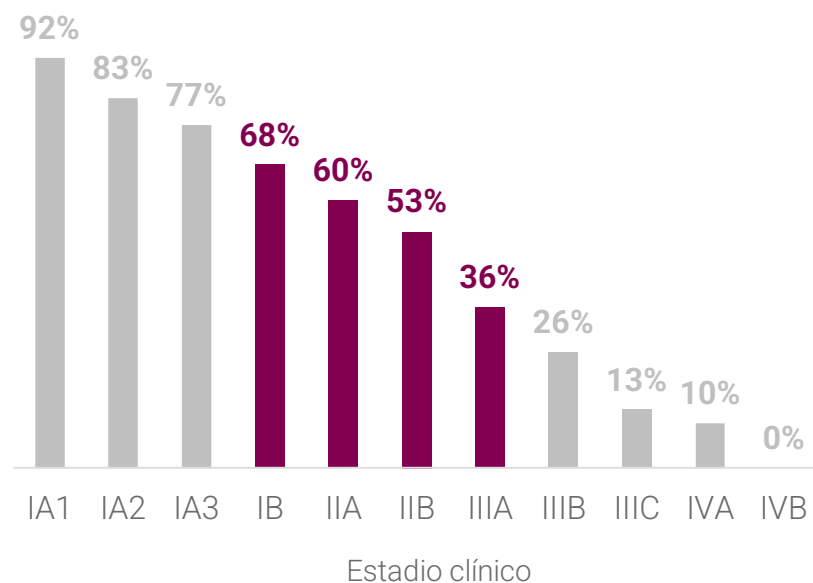
1. INCA – Estimativa 2023 Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/document/estimativa-2023.pdf>. Acessado em: 18/07/2023. 2. DATASUS Tabnet (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>). 3. Rodriguez-Canalez J PCEWI. Lung Cancer. Reckamp KL, editor. Vol. 170. Cham: Springer International Publishing; 2016. 4. Lukeman JM. What Is Lung Cancer? In: Perspectives in Lung Cancer. S. Karger AG; p. 30-40; 5. Ferreira C, Blunk V, Santana C, Squiassi H. Impacto socioeconômico do câncer de pulmão não-pequenas células no Brasil. Jornal Brasileiro de Economia da Saúde. 2016 Aug;8(2):91-8. 6. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2019 Oct 1;28(10):1563-79. 7. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. Nature Reviews Disease Primers. 2015 Dec 17;1(1):15009. 8. Alves Pinto I, de Oliveira Cavagna R, Virgínia da Silva AL, Dias JM, Santana IV, Souza LC, et al. EGFR Mutations and PD-L1 Expression in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Real-World Data From a Single Center in Brazil. Oncologist. 2022;27(11):e899-907. 9. Radar do cancer de pulmão (<https://www.radardocancer.org.br/cancer-pulmao>). 10. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2016 Jan;11(1):39-51



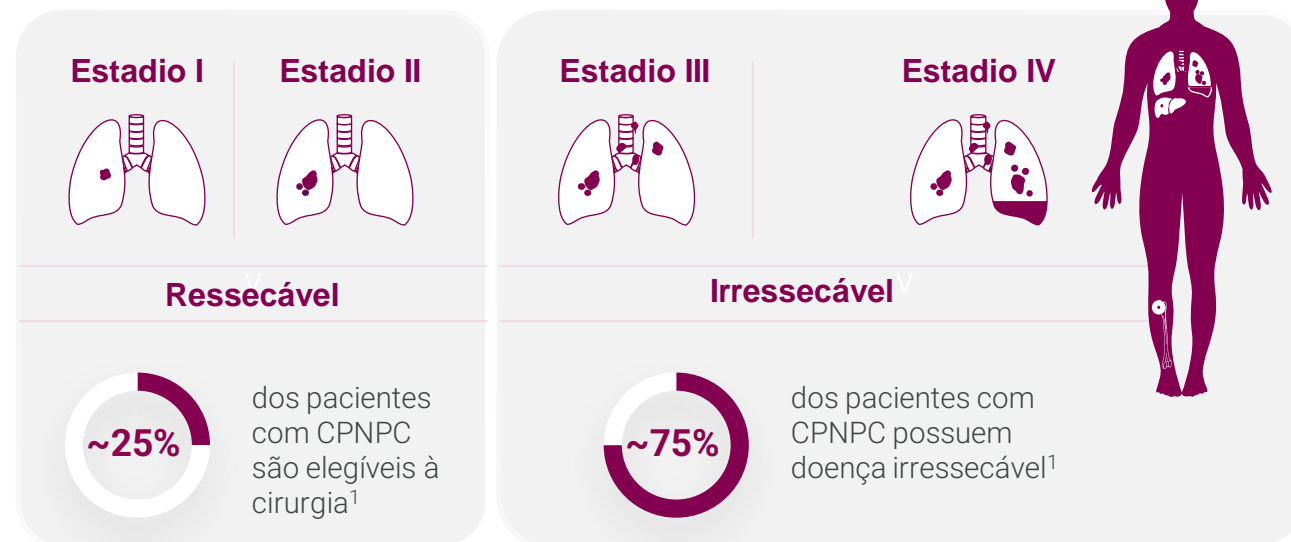
# No estadio inicial, a **cirurgia**<sup>1</sup> seguida de **tratamentos adjuvantes** aumentam a **sobrevida do paciente**<sup>2,3</sup>

A taxa de **sobrevida** é maior em pacientes tratados no **estadio precoce**<sup>2,3</sup>

Sobrevida Global em 5 anos CPNPC<sup>2,3</sup>



Gráficos e imagens adaptados de referência 1,2,3



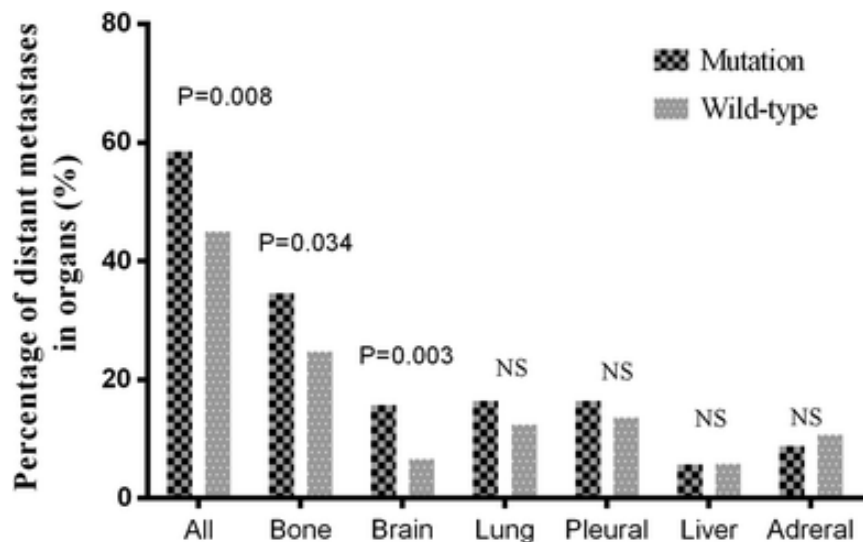
- Mesmo após cirurgia, existe ~45-76% de chance de recorrência após 5 anos<sup>5</sup>
- O **tratamento adjuvante** é indicado para destruir focos microscópicos de células cancerosas que ainda possam existir após cirurgia<sup>4</sup>

1. Datta D, Lahiri B. Preoperative Evaluation of Patients Undergoing Lung Resection Surgery. Chest. 2003 Jun;123(6):2096-103; 2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2016 Jan;11(1):39-51; 3. Datta D, Lahiri B. Preoperative Evaluation of Patients Undergoing Lung Resection Surgery. Chest. 2003 Jun;123(6):2096-103; 4. IVOC (<https://vencercancer.org.br/o-que-e-cancer/tipos-de-tratamento/tratamento-adjuvante-e-neoadjuvante/>); 5. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008;26(21):3552-9.

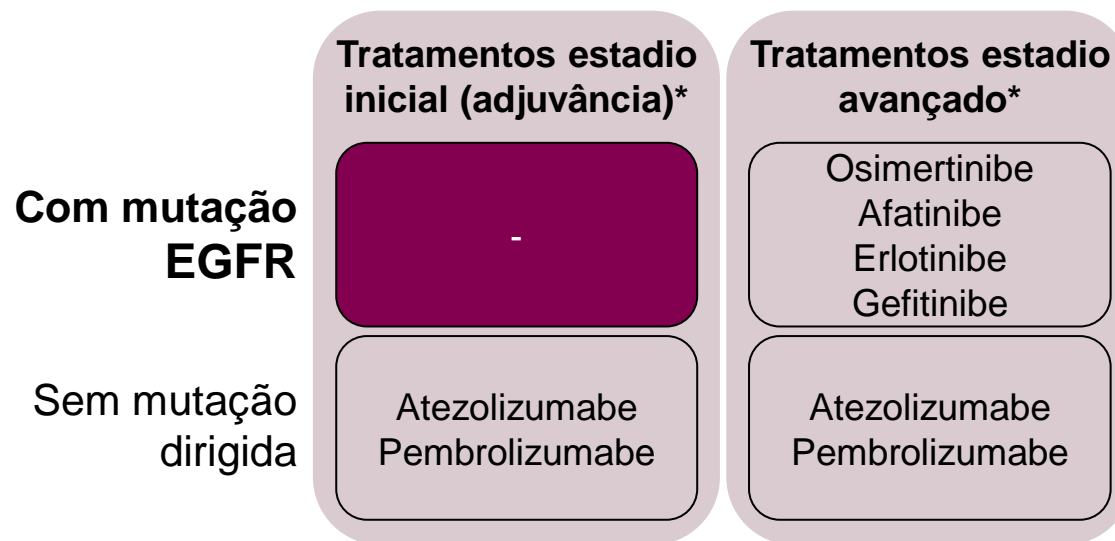


# A mutação EGFR em estadio inicial representa 17,3% dos casos de CPNPC<sup>1,2</sup>, e não há terapia alvo adjuvante para CPNPC EGFRm no Rol da ANS<sup>3</sup>

Pacientes **EGFRm** são mais suscetíveis a desenvolver metástase à distância, incluindo **metástase cerebral**<sup>4,5</sup>



**Metástase no SNC** está associada a **menor sobrevida e baixa qualidade de vida**<sup>6</sup>



\*Tratamentos além da quimioterapia

- A maioria dos tratamentos de CPNPC com mutação dirigida está indicada no rol para **estadio avançado**<sup>3</sup>
- Há uma **necessidade não atendida** para tratamento adjuvante em pacientes de **CPNPC, estadio precoce, com mutação EGFR**

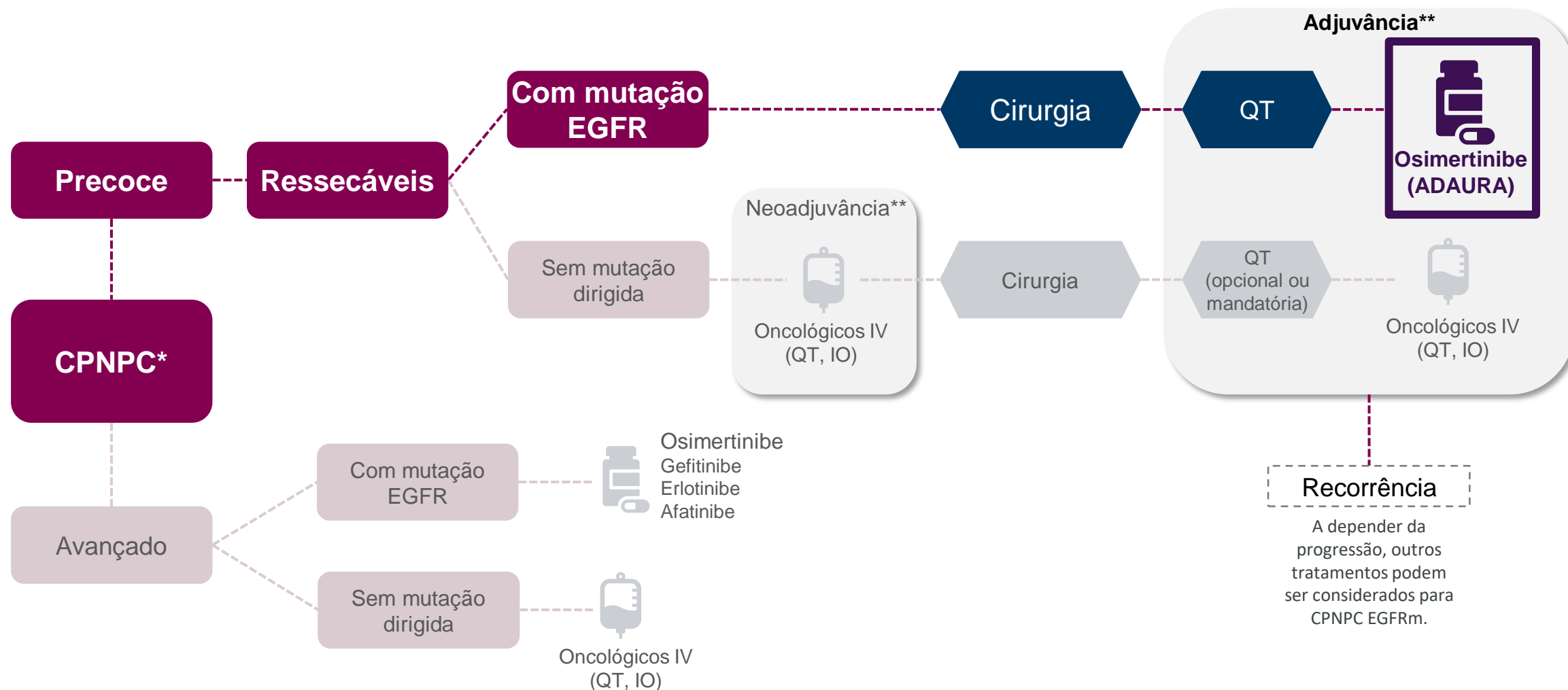
Gráficos e imagens adaptados de referência 1,2,3

1.. Tsao et al, Scientific Advances in Lung Cancer 2015. J Thorac Oncol. 2016 May;11(5):613-38; 2. Alves Pinto I, de Oliveira Cavagna R, Virginio da Silva AL, Dias JM, Santana IV, Souza LC, et al. EGFR Mutations and PD-L1 Expression in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Real-World Data From a Single Center in Brazil. Oncologist. 2022;27(11):e899-907. ; 3. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Anexo II - Diretrizes de Utilização Para Cobertura de Procedimentos na Saúde Suplementar (RN 465/2021). Diretriz de utilização número 64: Terapia Antineoplásica Oral para o Tratamento do Câncer. 2021; 4. Guan, J; et al. EGFR mutations are associated with higher incidence of distant metastases and smaller tumor size in patients with non-small-cell lung cancer based on PET/CT scan. Medical Oncology, Volume 33, article number 1, 2016. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-015-0714-8>; 5. Li L; Luo S; Lin H; et al. Correlation between EGFR mutation status and the incidence of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer. Journal of Thoracic Disease, 2017;9(8):2510-2520.; 6. Peters S; Bexelius C; Munk V; et al. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. Cancer Treat Rev. 2016;45:139-162.doi: 10.1016/j.ctrv.2016.03.009.





# Linha de cuidado do CPNPC, estadios precoce, ressecáveis, com mutação EGFR, e proposta do preenchimento da lacuna de tratamento com osimertinibe



Este fluxograma é de elaboração própria, e tomou como referência o relatório de incorporação de osimertinibe (ADAURA) no NICE e diretrizes de CPNPC localizado e avançado da SBOC. Estas opções de tratamento atuais considerados estão incorporados no sistema privado. O teste é idealmente realizado antes da cirurgia (estadio precoce), e antes do tratamento (estadio avançado)

\*Existem outros perfis de pacientes (CPNPC precoce, irressecável, CPNPC ressecável com outras mutações, CPNPC avançado com outras mutações) que não foram ilustrados para facilitar a visualização do esquema

\*\*Neoadjuvância e adjuvância para pacientes sem mutação dirigida depende do estadiamento e decisão do médico

CPNPC: Câncer de Pulmão de Não-Pequenas Células; IO: Imuno-oncologia; QT: Quimioterapia; EGFRm: Receptor do fator de crescimento epidérmico mutado



# Proposta de DUT incluída à molécula que já possui DUT do tratamento metastático

Substância	Localização	Indicação
Osimertinibe	Pulmão	Tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs).
		Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21



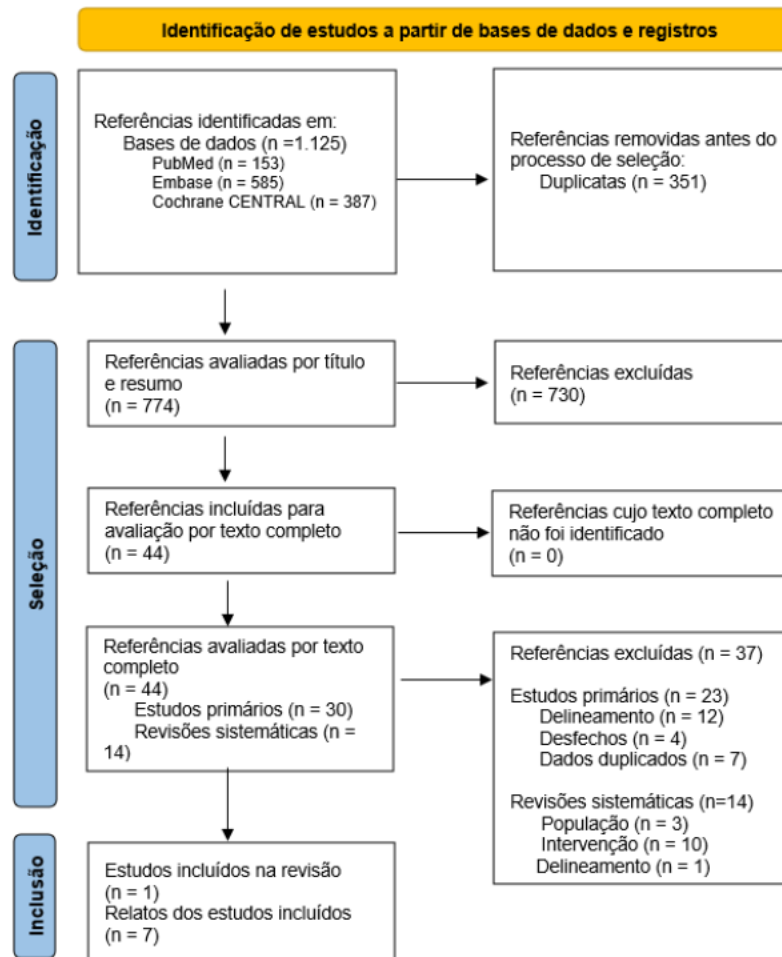
# EVIDÊNCIA CLÍNICA



# Metodologia do PTC

**Pergunta:** O osimertinibe em adjuvância ao tratamento cirúrgico para pacientes com CPNPC, em estadio IB a IIIA, com mutação do EGFR, possui eficácia e segurança, quando comparado a cuidados usuais ou placebo?

<b>P - População</b>	Pacientes com CPNPC, em estadio IB a IIIA, com mutação do EGFR.
<b>I - Intervenção</b>	Osimertinibe em adjuvância ao tratamento cirúrgico.
<b>C – Comparação</b>	Cuidados usuais ou placebo.
<b>O – Desfechos</b>	Eficácia: sobrevida livre de doença, sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde. Segurança: eventos adversos totais e sérios, descontinuação por eventos adversos.
<b>T - Desenho de Estudo</b>	Ensaio clínico randomizado ou revisões sistemáticas



Fonte: elaboração própria.

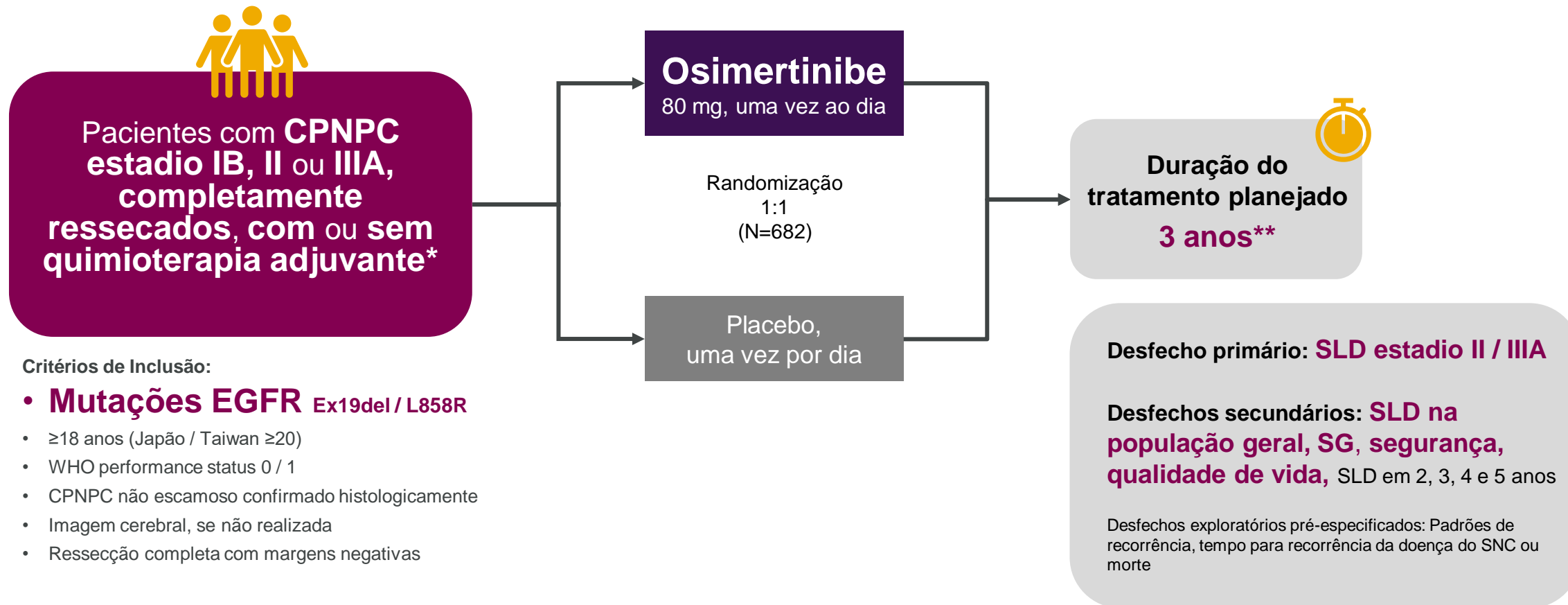


# A revisão sistemática de eficácia e segurança do osimertinibe adjuvante no tratamento de pacientes com CPNPC, em estadio IB - IIIA, com mutação do EGFR, incluiu **7 publicações**

Publicações	Descrição	Principais Desfechos
<b>Wu et al., 2020<sup>1</sup></b>	Estudo ADAURA (2 anos)	Sobrevida livre de doença, sobrevida global, segurança
<b>Herbst et al., 2022<sup>2</sup></b>	Estudo ADAURA (FUP 4 anos)	Sobrevida livre de doença, sobrevida global, segurança
<b>Jie et al., 2022<sup>3</sup></b>	Análise de subgrupo ADAURA (China)	Sobrevida livre de doença, segurança
<b>Majem et al., 2022<sup>4</sup></b>	Estudo de qualidade de vida ADAURA (2 anos)	Qualidade de vida
<b>John et al., 2023<sup>5</sup></b>	Estudo ADAURA (FUP 3 anos)	Qualidade de vida e segurança
<b>Wu et al., 2022<sup>6</sup></b>	Estudo análise exploratória de desfecho ADAURA	Sobrevida livre de doença (análise exploratória em pacientes tratados com ou sem quimioterapia de forma adjuvante ao tratamento cirúrgico)
<b>Tsuboi et al., 2023<sup>7</sup></b>	Estudo ADAURA – Dados de sobrevida global	Sobrevida global



# ADAURA: Ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3, duplo-cego, placebo-controlado avaliou a eficácia e segurança de osimertinibe no tratamento adjuvante de pacientes com CPNPC com mutação do EGFR<sup>1,2</sup>



## Critérios de Inclusão:

- **Mutações EGFR** Ex19del / L858R
- ≥18 anos (Japão / Taiwan ≥20)
- WHO performance status 0 / 1
- CPNPC não escamoso confirmado histologicamente
- Imagem cerebral, se não realizada
- Ressecção completa com margens negativas

\*Estratificação por estadio (IB vs II vs IIIA), EGFRm (Ex19del vs L858R, Raça (Asiático vs não-Asiático)

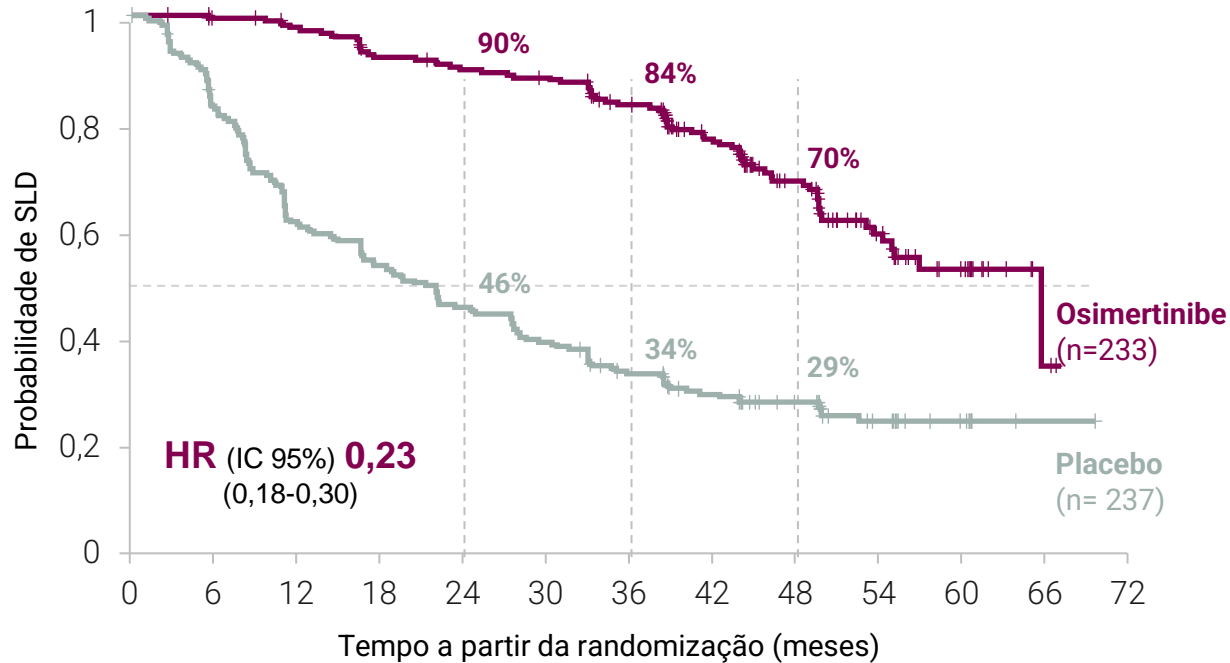
\*\*O tratamento continua até: Recorrência da doença; Finalização do tratamento; Critério de descontinuação atendido



# ADAURA SLD 4 anos: Osimertinibe adjuvante reduz o risco de recorrência ou óbito em **77%** nos pacientes CPNPC estadio II-IIIa e em **73%** em estadio IB-IIIa<sup>1,2</sup>

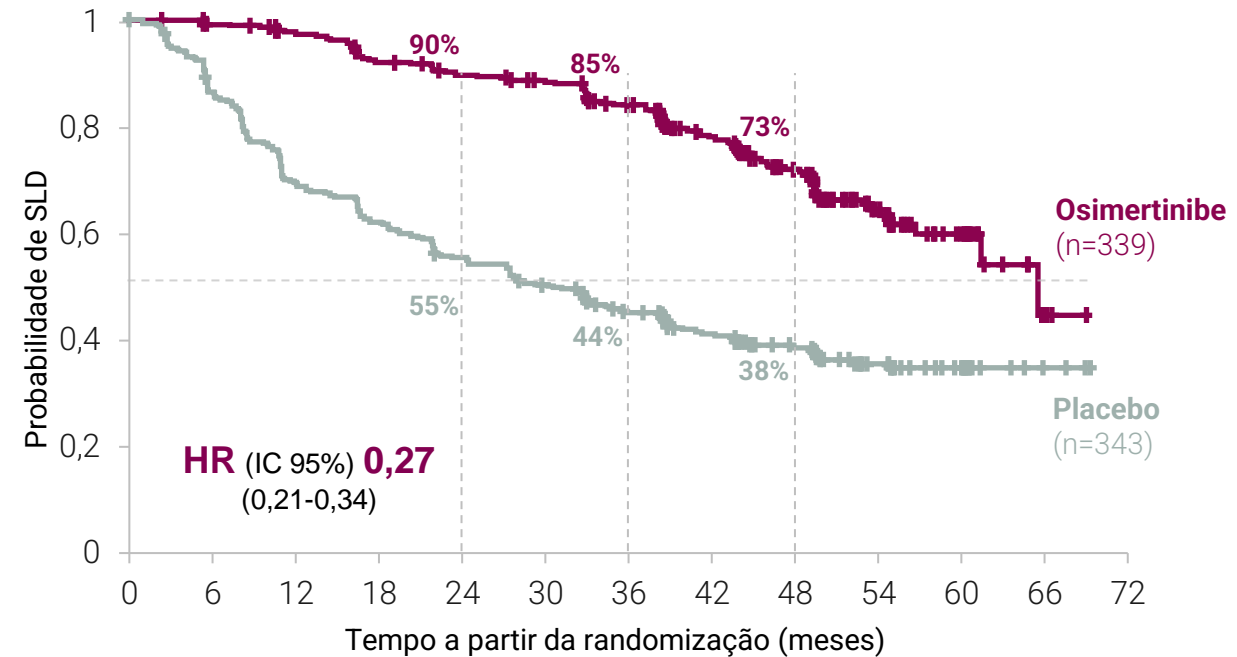
## Pacientes em estadio II a IIIa

	Osimertinibe	Cuidados usuais
SLD mediana	65,8 meses (95% IC, 54,5– NC)	21,9 meses (95% IC, 16,6 – 27,5)



## Pacientes em estadio IB a IIIa

	Osimertinibe	Cuidados usuais
SLD mediana	65,8 meses (95% IC, 61,7– NC)	28,1 meses (95% IC, 22,1 – 35,0)



### Nº em risco

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Osimertinibe	233	222	216	202	196	192	174	138	90	45	20	2	0
Placebo	237	191	141	124	106	91	74	61	41	23	11	1	0

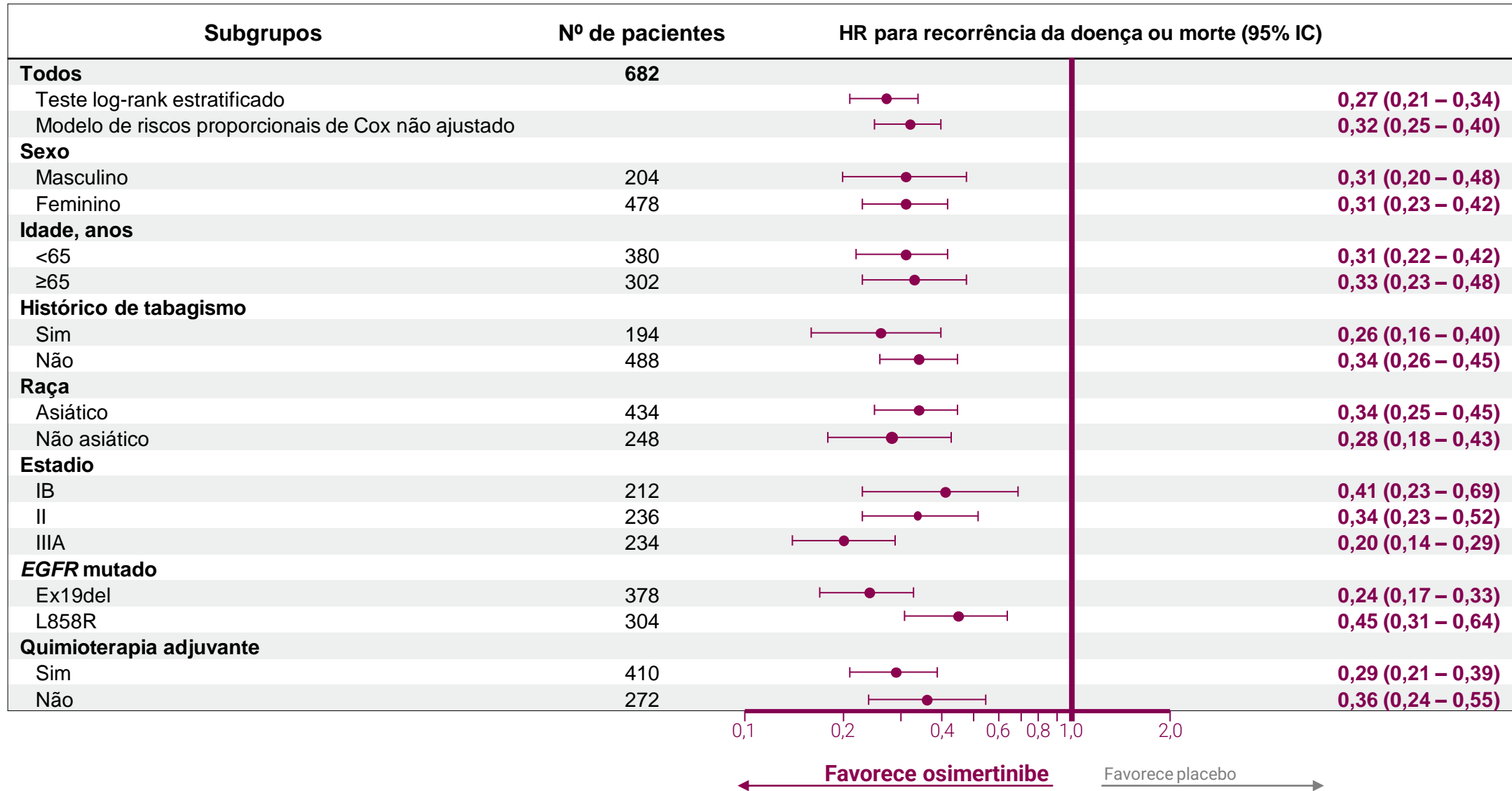
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Osimertinibe	339	316	307	289	278	270	249	201	139	73	33	5	0
Placebo	343	288	230	205	181	162	137	115	84	48	25	4	0

Gráficos e imagens adaptados de referência 1,2

SLD: Sobrevida livre de doença; CPNPC: Câncer de pulmão de não pequenas células; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confiança. 1. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinibe in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020;383(18):1711–23.; 2. Tsuboi M, et al. Abstract LBA47 Annals of Oncology (2022) 33 (suppl\_7): S808-S869. 10.1016/annonc/annonc1089. Presented at: ESMO 2022; Sep 9-13, 2022, Paris, França. Acompanhamento mediano: osimertinibe 44,2 meses (intervalo de 0 a 67), placebo 19,6 meses (intervalo de 0 a 70); SLD por avaliação do investigador; As marcas de escala indicam dados censurados. \*Maturidade planejada para análise de SLD: 50%. IC, intervalo de confiança; SLD, sobrevida livre de doença; HR, proporção de risco; NC, não calculável



# ADAURA SLD: O benefício de osimertinibe adjuvante na SLD foi consistente nos subgrupos<sup>1</sup>



Gráficos e imagens adaptados de referência 1

SLD: Sobrevida livre de doença; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confiança; EGFR: Receptor do fator de crescimento epidermal. 1. Herbst RS, Wu YL, John T, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. J Clin Oncol. 2023; 41(10):1830-1840.

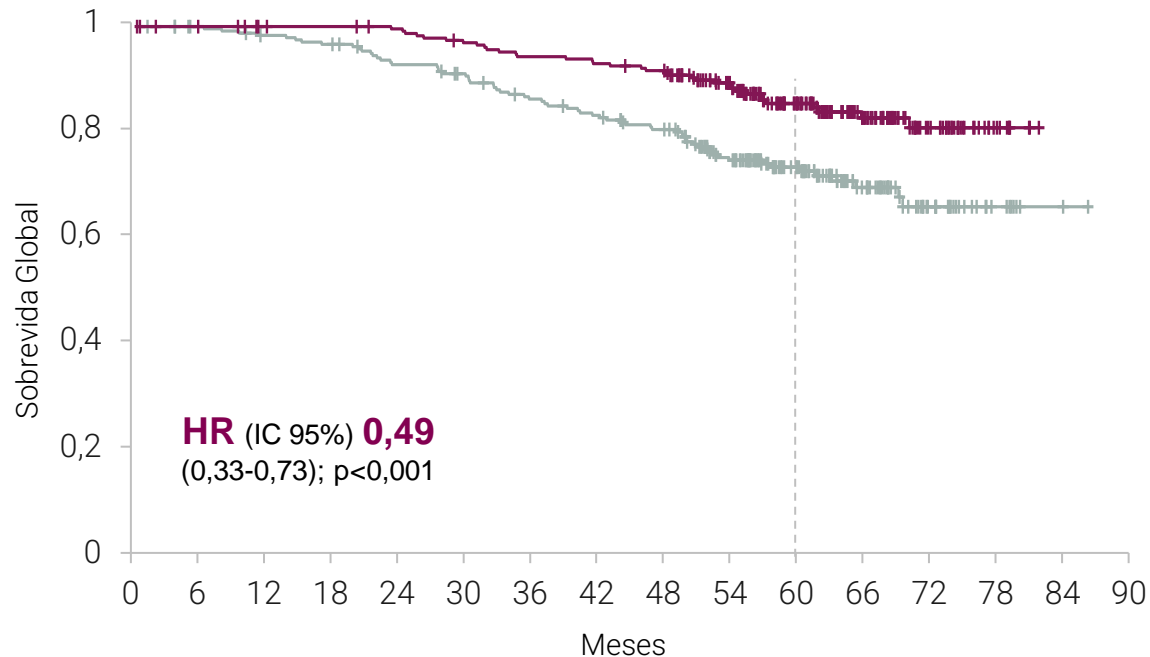




# ADAURA SG: Osimertinibe adjuvante reduziu em 51% o risco de morte versus placebo<sup>1</sup>

## Pacientes em estadio II a IIIA

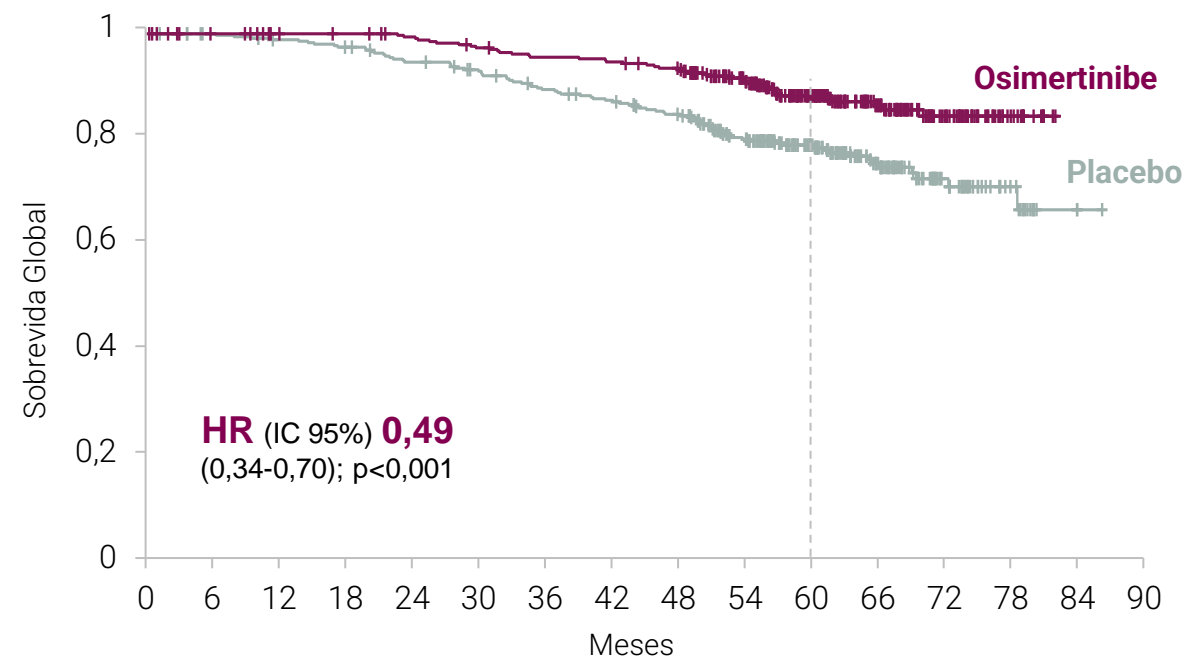
	Osimertinibe	Cuidados usuais
% SG em 5 anos	85% (95% IC; 79-89%)	73% (95% IC, 66-78%)



Nº em risco																
Osimertinibe	233	229	224	224	221	214	208	205	200	170	115	69	33	9	0	
Placebo	237	232	226	221	210	202	190	182	171	138	94	53	25	8	2	0

## Pacientes em estadio IB a IIIA

	Osimertinibe	Cuidados usuais
% SG em 5 anos	88% (95% IC; 83-91%)	78% (95% IC, 73-82%)

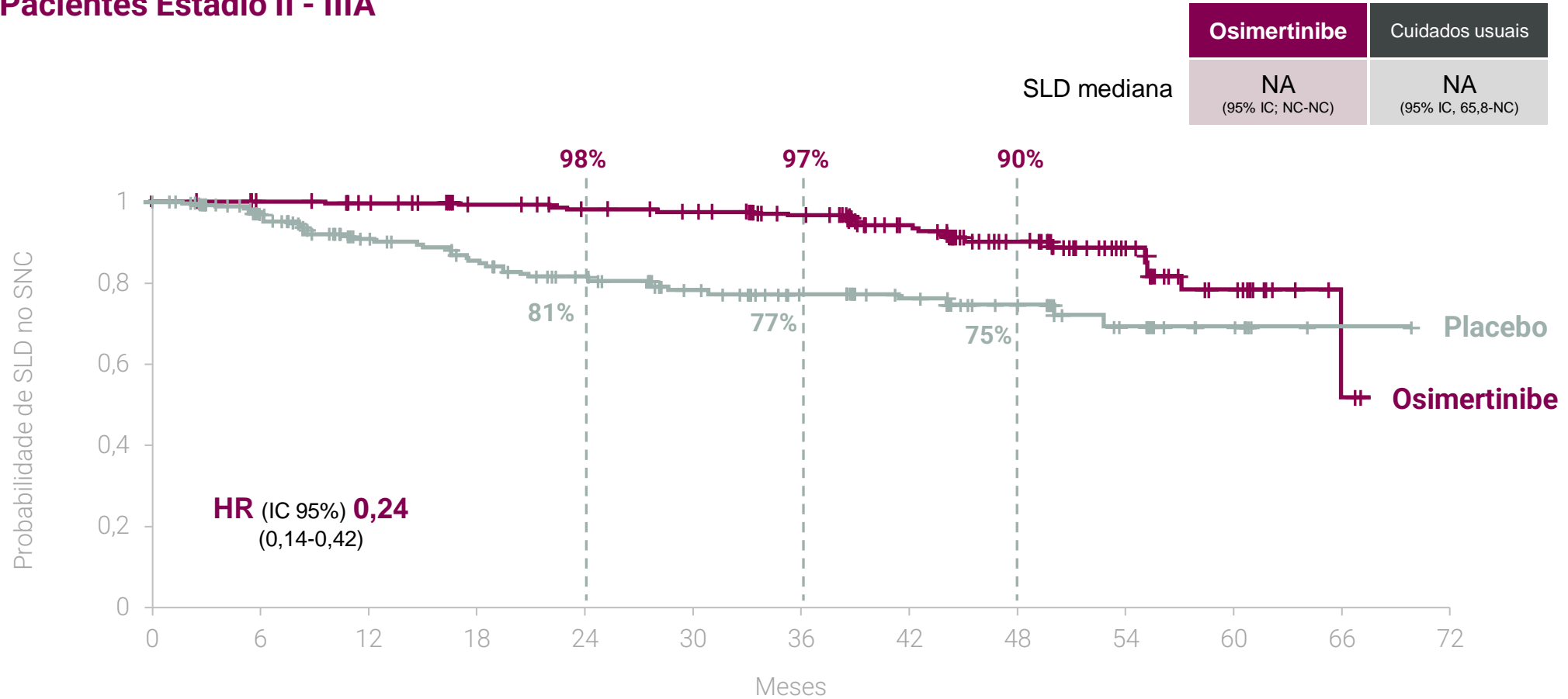


Nº em risco																
Osimertinibe	339	332	325	324	319	311	304	301	294	252	176	108	50	15	0	
Placebo	343	338	332	326	314	304	290	281	267	223	164	97	44	17	3	0



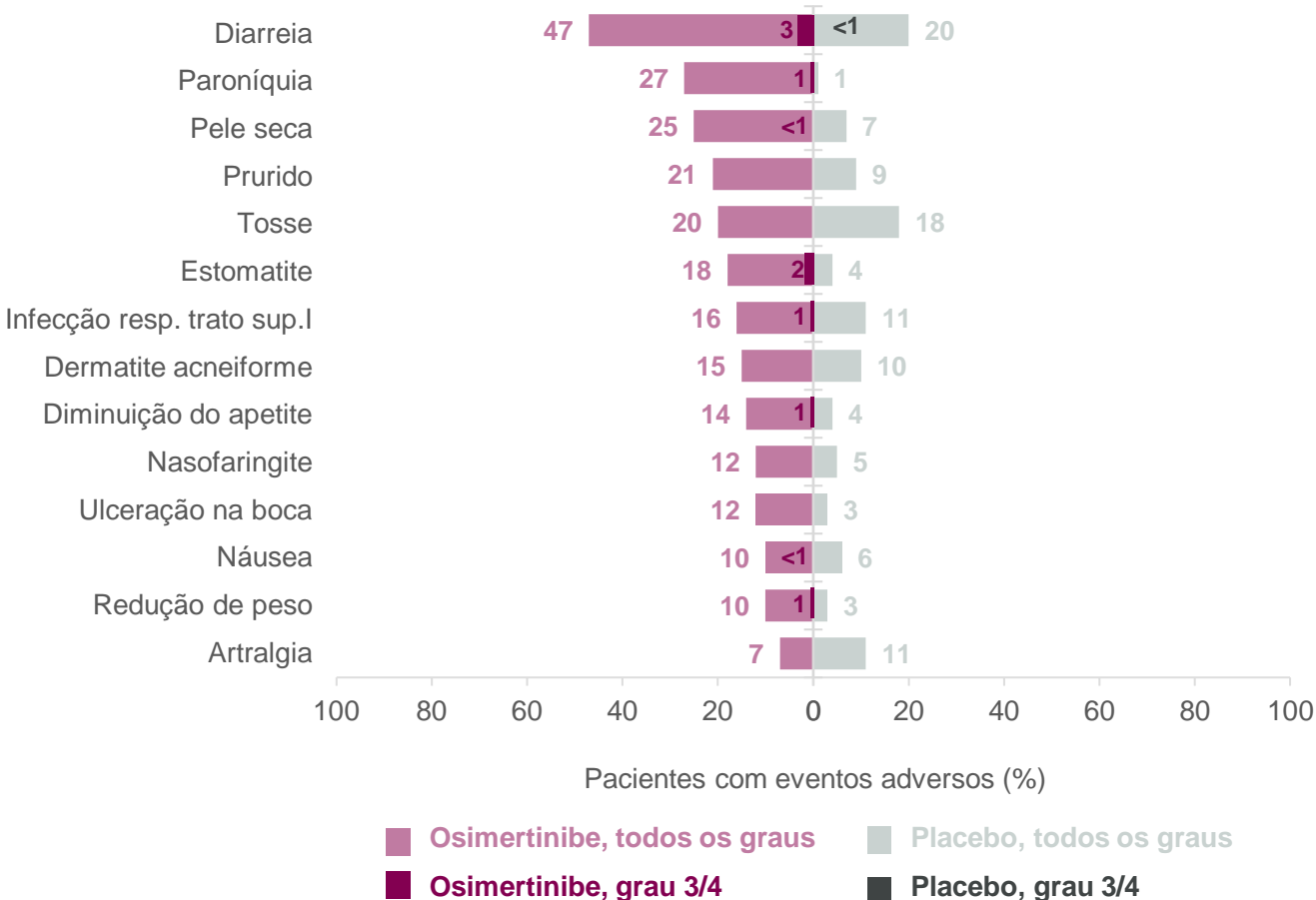
# ADAURA SNC: Osimertinibe adjuvante reduziu em 76% a chance de recorrência no Sistema Nervoso Central<sup>1</sup>

## Pacientes Estadio II - IIIA



# ADAURA Segurança: O tratamento com osimertinibe adjuvante apresentou poucos EAs graus 3/4, com EAs manejáveis já conhecidos no tratamento metastático<sup>1,2</sup>

Mediana de duração da exposição ao tratamento:  
Osimertinibe: 35,8 meses; placebo: 25,1 meses<sup>1</sup>



EA, qualquer causa*, n (%)	Osimertinibe (n=337)	Placebo (n=343)
Qualquer EA	330 (98)	309 (90)
Qualquer EA Grau ≥ 3	79 (23)	48 (14)
Qualquer EA que levou ao óbito	1 (<1)	2 (1)
Qualquer EA sério	68 (20)	47 (14)
Qualquer EA que levou à descontinuação	43 (13)	9 (3)
Qualquer EA que levou à redução da dose	42 (12)	3 (1)
Qualquer EA que levou à interrupção da dose	91 (27)	43 (13)

**A qualidade de vida foi mantida com osimertinibe adjuvante em relação à placebo<sup>3</sup>**

Gráficos e imagens adaptados de referência 1,2

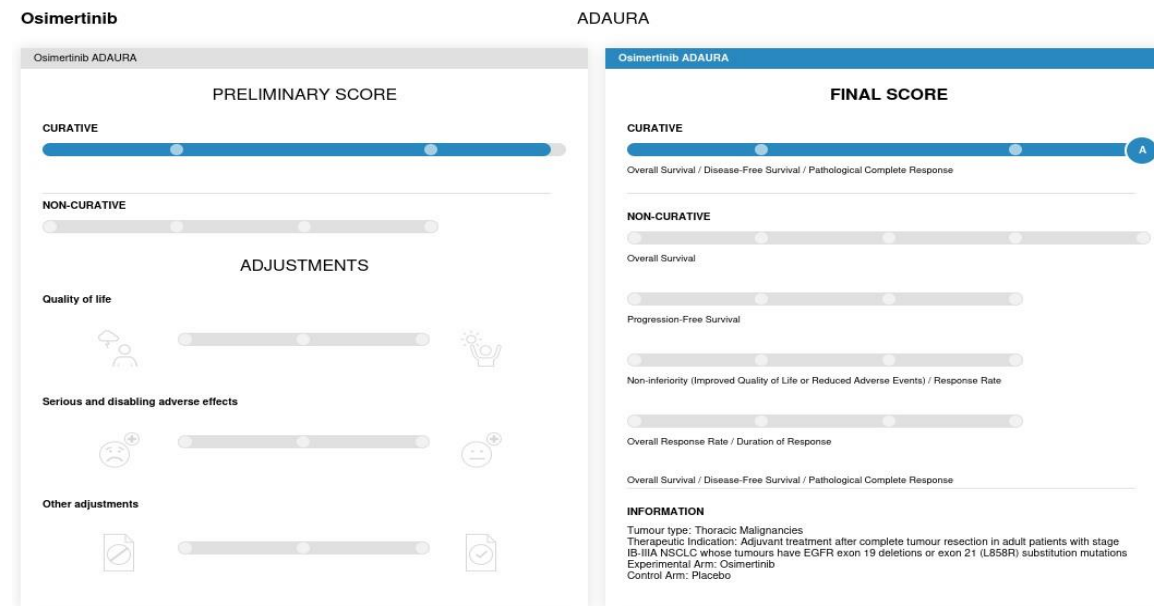
Doença pulmonar intersticial (termos agrupados) foi relatada em 11 (3%)\* pacientes no braço de osimertinibe (todos, Grau 1/2)†. O prolongamento do intervalo Qtc foi relatado em 30 (9%) pacientes no braço de osimertinibe e 8 (2%) pacientes no braço de placebo‡. Eas: Eventos adversos; 1. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020;383(18):1711-23.; 2. Tsuboi, M., et al. Abstract LBA47 Annals of Oncology (2022) 33 (suppl\_7): S808-S869. 10.1016/annonc/annonc1089. Presented at: ESMO 2022; Sep 9-13, 2022, Paris, França.; 3. Majem et al., 2022.



# Osimertinibe adjuvante é recomendado pelas principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais

Entidade	País	Ano
 SBOC <sup>1</sup>		<b>2023</b>
 NCCN <sup>2</sup>		<b>2023</b>
 ASCO <sup>3</sup>		<b>2022</b>
 ESMO <sup>4</sup>	<b>Europa</b>	<b>2021</b>

\*Pacientes com tumor ressecado estágio IB-IIIa ou estágio IIIB, com mutação do EGFR, que receberam quimioterapia adjuvante prévia ou são ineligíveis à quimioterapia baseada em platina.



- O scorecard da ESMO fornece avaliação de medicamentos oncológicos publicados pela ESMO
- **Osimertinibe adjuvante tem score final A**



1. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Pulmão não-pequenas células: doença localizada e localmente avançada. São Paulo: SBOC; 2022. 2. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer. Version 3. Plymouth: NCCN; 2023. 3. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N, for the Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIa NSCLC Guideline Expert Panel. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-IIIa Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. JCO. 10 de abril de 2022;40(10):1127-9. 4. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Annals of Oncology. dezembro de 2021;32(12):1637-42. 5. ESMO Scorecard (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-241-1>)



# Conclusões

## Osimertinibe adjuvante:



**Reduziu em 51% o risco de morte** versus placebo.

Em 5 anos, 85% dos pacientes CPNPC estadio IB-IIIa EGFRm estavam vivos no braço de osimertinibe



**Reduziu em 73% o risco de recorrência de doença** ou morte nos pacientes CPNPC EGFRm estadio IB-IIIa



**Reduziu em 76% a chance de recorrência no Sistema Nervoso Central** ou morte



**Garantiu perfil de segurança tolerável e manejável** (maioria dos EAs de grau 1 -2), sendo **mantida a qualidade de vida**

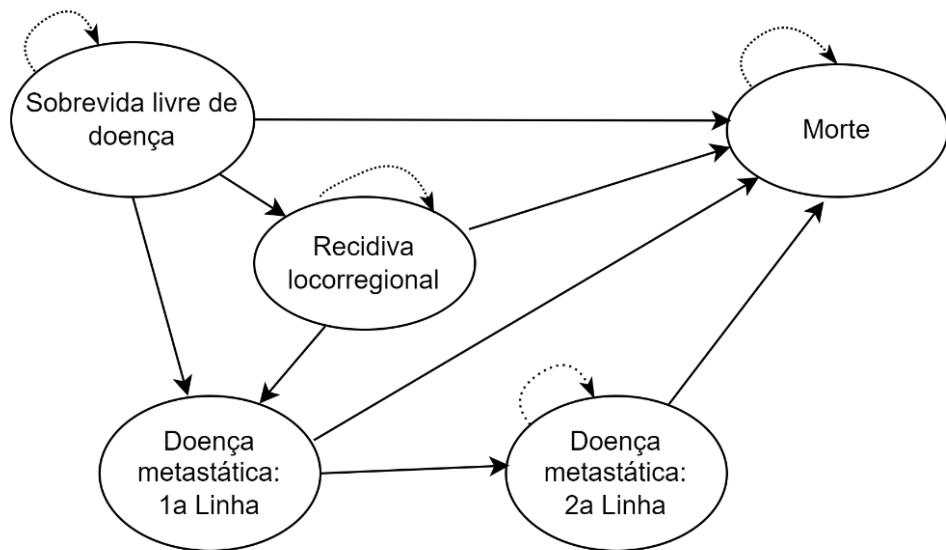


# EVIDÊNCIA ECONÔMICA



# AES: Modelo de custo-utilidade foi estruturado para cálculo do RCUI de osimertinibe adjuvante versus placebo

## Estrutura do modelo



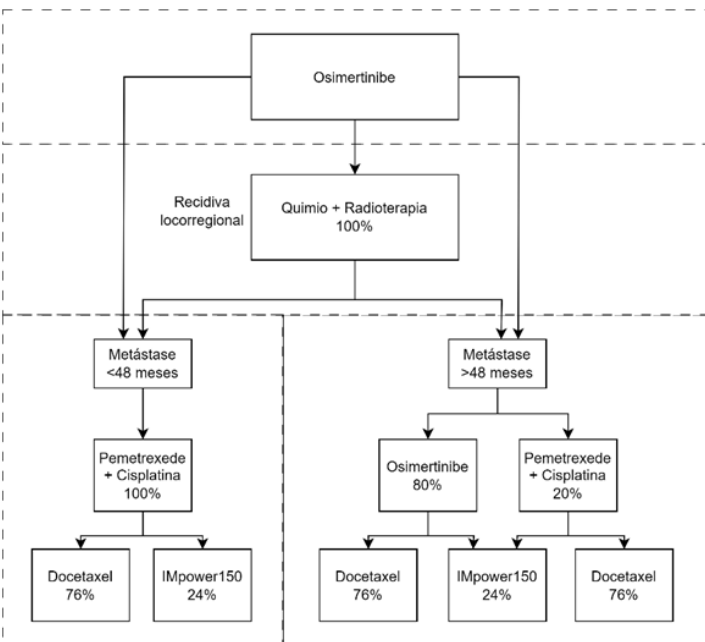
Característica	Definição
<b>Tipo de avaliação econômica e modelo</b>	Modelo semi-Markoviano, sendo realizada análise de custo-utilidade para o desfecho primário.
<b>População</b>	Pacientes com CPNPC, em estágio IB a IIIA, após cirurgia, com mutação ativadora do EGFR.
<b>Intervenção</b>	Tratamento adjuvante com osimertinibe associado aos cuidados usuais. Dose de 80 mg/dia, por um período limitado máximo de 3 anos. Tratamentos subsequentes no caso de progressão.
<b>Comparador</b>	Cuidados usuais, com tratamentos subsequentes no caso de progressão
<b>Horizonte temporal</b>	Tempo de vida (lifetime), com censura aos 100 anos
<b>Perspectiva de custos</b>	Saúde Suplementar Brasileira
<b>Taxa de desconto</b>	5% para custos e para efetividade
<b>Resultados</b>	- Razão de custo-utilidade incremental (R\$/QALY)



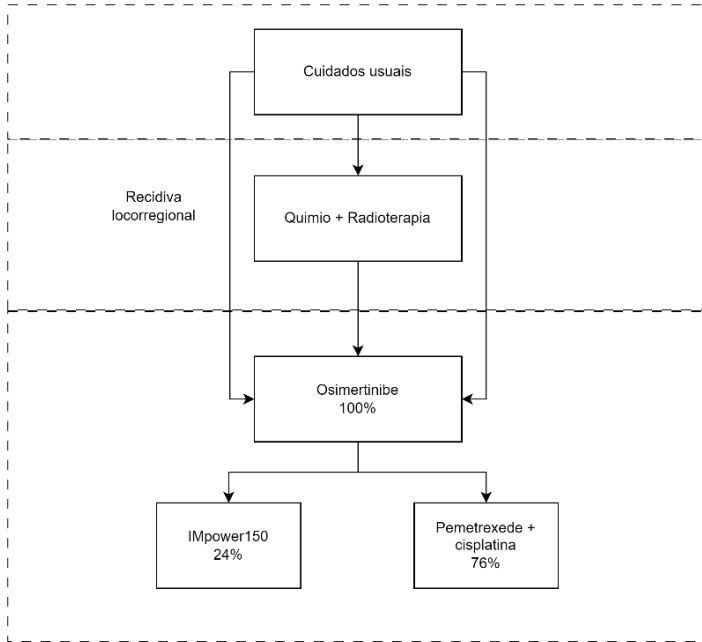
# AES: Modelo de custo-utilidade foi estruturado para cálculo do RCUI de osimertinibe adjuvante versus placebo

## Tratamentos Subsequentes

### Braço Osimertinibe Adjuvante



### Braço Placebo



- Os tratamentos subsequentes foram validados em painel de especialistas
- Os custos por estado de saúde consideraram microcusteio realizado a partir da base D-TISS

## Custos por estado de saúde

Intervenção	Posologia	Custo (PF 18%)
Osimertinibe	Dose de 80 mg, uma vez ao dia	R\$ 39.567,12

Estado de saúde	Custo mensal	Custo anual
Doença estável	R\$ 612,90	R\$ 7.354,80
Progressão locorregional	R\$ 1.200,18	R\$ 14.402,14

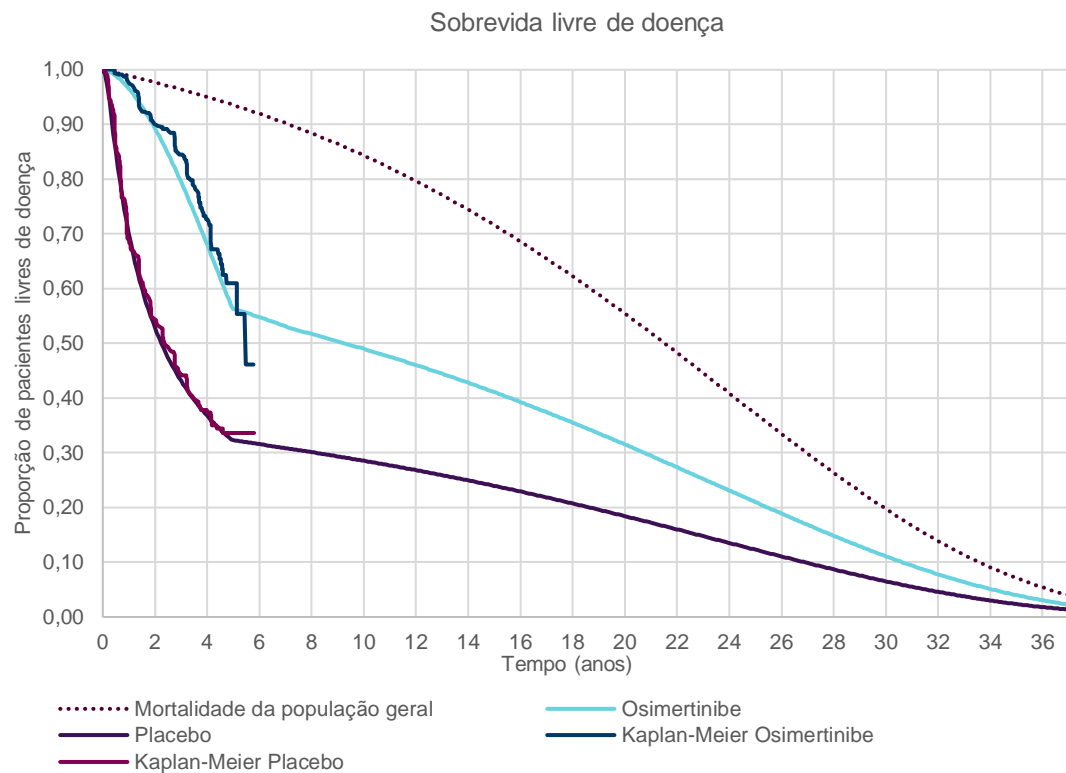
Doença metastática (1L ou 2L)		
Com metástase no SNC <sup>a</sup>	R\$ 3.183,82	R\$ 38.205,86
Sem metástase no SNC	R\$ 2.486,70	R\$ 29.840,37

Evento	Custo por evento
Óbito (cuidados terminais)	R\$ 36.662,28
Metástase no SNC <sup>a</sup>	R\$ 36.040,28





# AES: As curvas de sobrevida foram extrapoladas a partir do estudo ADAURA, e a qualidade de vida foi comprovada e mantida no estudo<sup>1</sup>



	QALY (com 5% de desconto)		AVG (com 5% de desconto)	
	Osimertinibe	Cuidados usuais	Osimertinibe	Cuidados usuais
<b>Sem progressão</b>	<b>6,87</b>	4,24	<b>8,32</b>	5,14
<b>Recidiva locoregional</b>	<b>0,22</b>	0,35	<b>0,26</b>	0,43
<b>Metástase 1a linha</b>	<b>0,25</b>	1,02	<b>0,31</b>	1,28
<b>Metástase 2a linha</b>	<b>0,32</b>	0,46	<b>0,50</b>	0,71
<b>Eventos adversos</b>	<b>-0,00002</b>	-0,000001	-	-
<b>Total</b>	<b>7,66</b>	<b>6,07</b>	<b>9,40</b>	<b>7,56</b>

A utilidade foi calculada pela qualidade de vida do questionário SF-36, convertidos para EQ-5D-3L<sup>1</sup>

As parametrizações foram mantidas considerando a submissão do NICE e publicação do modelo



# AES: O valor de **RCUI** foi de **R\$ 413.184/QALY** considerando **PF 18%** ou **R\$ 326.838/QALY** considerando **PF 0%**

## Cenário PF 18%

	Custo	Efetividade (QALY)	RCUI
<b>Osimertinibe</b>	R\$ 1.354.442	7,66	<b>R\$ 413.184/ QALY</b>
<b>Cuidados usuais</b>	R\$ 698.010	6,07	

## Cenário PF 0%

	Custo	Efetividade (QALY)	RCUI
<b>Osimertinibe</b>	R\$ 1.101.198	7,66	<b>R\$ 326.838/ QALY</b>
<b>Cuidados usuais</b>	R\$ 581.946	6,07	

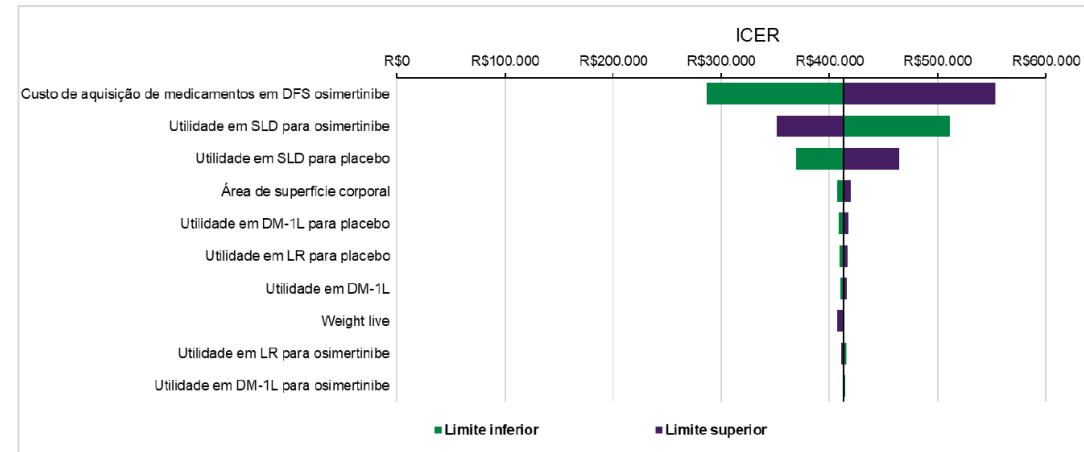
Cenário mais provável – PF 0%: 25 das 27 unidades da federação aderiram ao convênio CONFAZ 132/2021



# Análise de sensibilidade: Osimertinibe adjuvante apresentou maior custo e maior efeito sobre o comparador

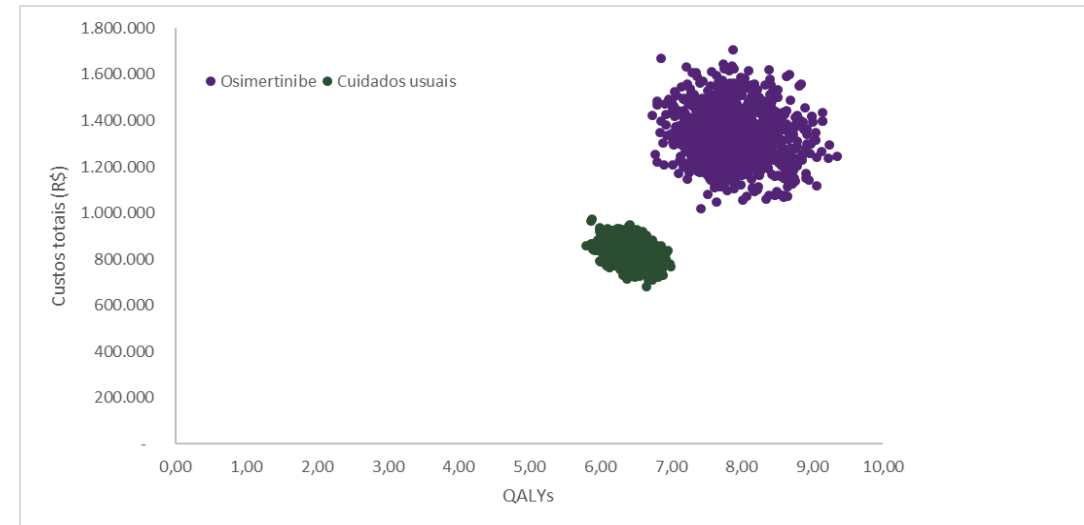
## Análise de sensibilidade determinística

- Parâmetros variados conforme referências publicadas quando disponíveis, ou 20% quando as referências não estavam disponíveis
- **Custo de aquisição de osimertinibe foi a variável que mais impactou o resultado**



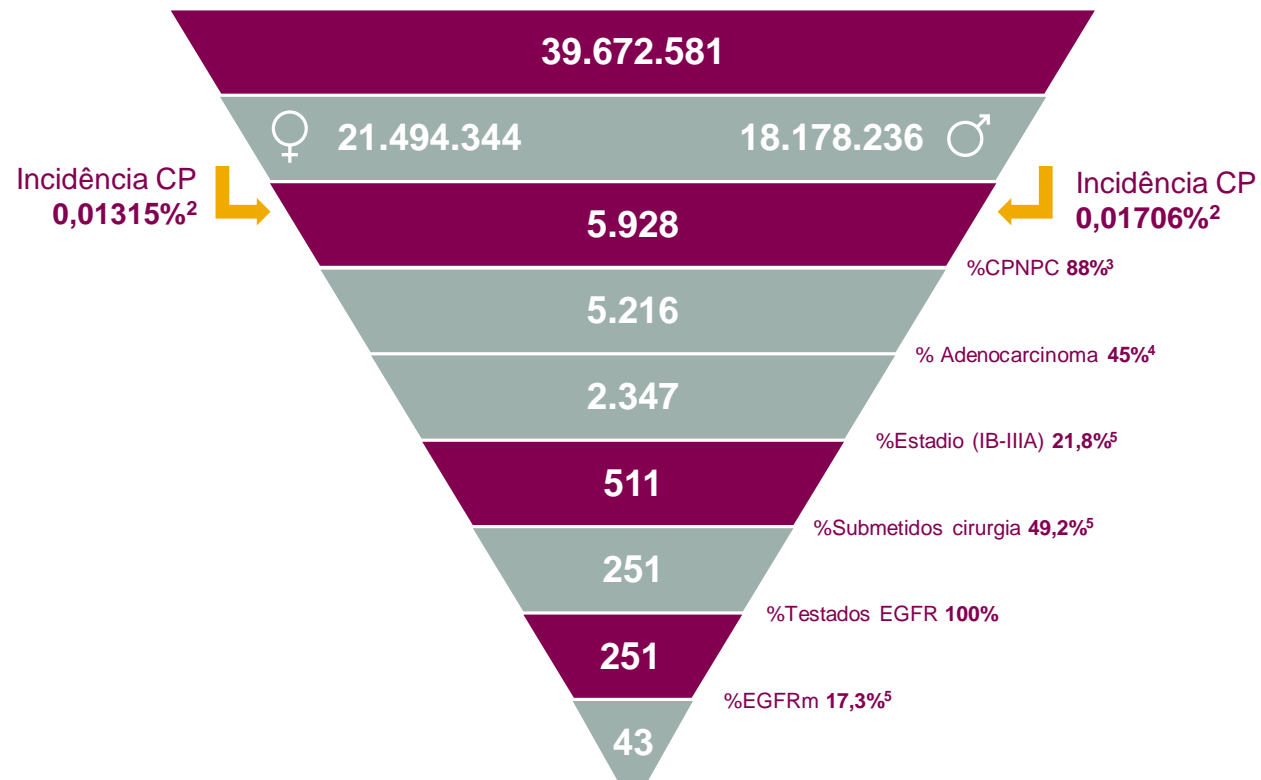
## Análise de sensibilidade probabilística

- 1.000 simulações foram configuradas, e em sua execução, todos os parâmetros variaram
- **O resultado da análise probabilística ficou em linha com a análise do cenário base.**



# AIO: O modelo de impacto orçamentário previu **43 novos pacientes elegíveis por ano**

## Pacientes elegíveis a osimertinibe adjuvante (1º ano) = 43



- População ANS > 18 anos<sup>1</sup>
- População ANS > 18 anos separada por sexo<sup>1</sup>
- Novos CP na saúde suplementar
- Novos CPNPC na saúde suplementar
- Novos CPNPC IB-IIIa
- Novos CPNPC IB-IIIa cirurgia
- Novos CPNPC IB-IIIa cirurgia testados
- Novos CPNPC IB-IIIa cirurgia EGFRm

\*Número de beneficiários ANS total = 50.285.627 (Sala de situação ANS em Janeiro de 2023), aplicando a incidência do INCA e a % de CPNPC geral ~85% (Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2019 Oct 1;28(10):1563-79; Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. Nature Reviews Disease Primers. 2015 Dec 17;1(1):15009). EGFR: Receptor do fator de crescimento epidermal; CP: Câncer de pulmão; CPNPC: Câncer de pulmão de não pequenas células; ANS: Agência nacional de saúde. 1. ANS Jun 2022 Sala de situação; 2. Estimativa INCA 2022; 3. Araujo et al. Cancer de pulmão no Brasil. J Bras Pneumol. 2018;44(1):55-64. 4. Ferreira, 2021. 5. Pinto et al, 2022.



# AIO: Curva de adoção considerou **entrada de 40%**, com aumento de 10 em 10% até **80% no ano 5**.

## Cenário atual:

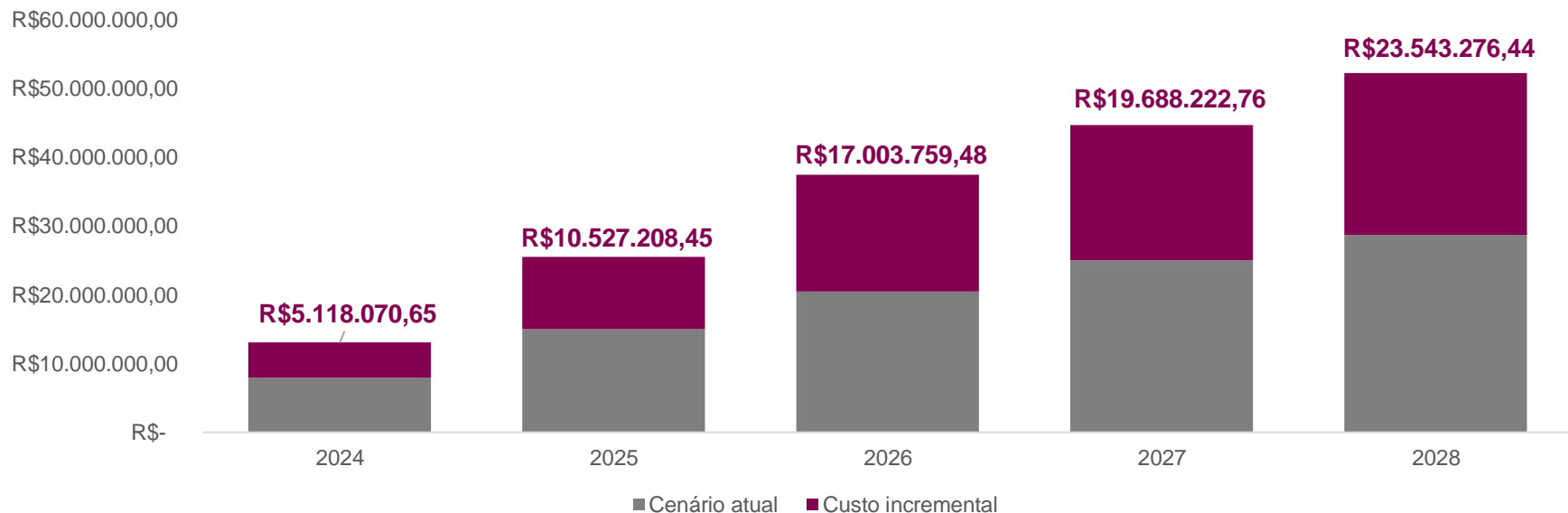
Ano	-	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Taxa de adoção	-	--	--	--	--	--	-
Pacientes	Osimertinibe	0	0	0	0	0	
	Cuidado usuais	43	87	132	176	221	
Custos	Osimertinibe	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
	Cuidado usuais	R\$ 7.971.972,96	R\$ 14.995.537,14	R\$ 20.513.156,35	R\$ 25.034.939,84	R\$ 28.769.312,41	R\$ 97.284.918,70
Custo total	-	R\$ 7.971.972,96	R\$ 14.995.537,14	R\$ 20.513.156,35	R\$ 25.034.939,84	R\$ 28.769.312,41	R\$ 97.284.918,70

## Cenário alternativo:

Ano	-	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Taxa de Adoção	-	40%	50%	60%	70%	80%	-
Pacientes	Osimertinibe	17	39	66	97	133	
	Cuidado usuais	26	48	66	79	88	
Custos	Osimertinibe	R\$ 8.306.859,83	R\$ 17.329.944,74	R\$ 27.533.619,67	R\$ 34.115.849,04	R\$ 42.025.356,27	R\$ 129.311.629,55
	Cuidado usuais	R\$ 4.783.183,78	R\$ 8.192.800,84	R\$ 9.983.296,16	R\$ 10.607.313,57	R\$ 10.287.232,58	R\$ 43.853.826,93
Custo total	-	R\$ 13.090.043,61	R\$ 25.522.745,59	R\$ 37.516.915,84	R\$ 44.723.162,60	R\$ 52.312.588,85	R\$ 173.165.456,48

# AIO: O total incremental acumulado em 5 anos é R\$ 75 milhões (PF 18%) ou R\$ 60 milhões (PF 0%)

Impacto orçamentário - Osimertinibe no tratamento adjuvante



## Capacidade instalada:

- Pesquisa de mutação EGFR (DUT 21)
- Não necessita recursos físicos e humanos adicionais

## Valores incrementais:

Ano	Parâmetro	2024	2025	2026	2027	2028	Total
<b>Adoção</b>	-	40%	50%	60%	70%	80%	-
<b>PF 18%</b>	Total	R\$ 5.118.070,65	R\$ 10.527.208,45	R\$ 17.003.759,48	R\$ 19.688.222,76	R\$ 23.543.276,44	<b>R\$ 75.880.537,78</b>
	Por beneficiário	R\$ 0,10	R\$ 0,21	R\$ 0,33	R\$ 0,38	R\$ 0,46	<b>R\$ 0,30</b>
<b>PF 0%</b>	Total	R\$ 4.067.630,81	R\$ 8.355.309,55	R\$ 13.498.230,33	R\$ 15.628.542,70	R\$ 18.693.674,47	<b>R\$ 60.243.387,86</b>
	Por beneficiário	R\$ 0,08	R\$ 0,17	R\$ 0,27	R\$ 0,31	R\$ 0,36	<b>R\$ 0,24</b>



# Osimertinibe adjuvante está incorporado pelas principais agências de ATS

Entidade	País	Ano
<b>NICE</b>	NICE <sup>1</sup> 	<b>2022</b>
<b>CADTH</b>	CADTH <sup>2</sup> 	<b>2022*</b>
Scottish Medicines Consortium	SMC <sup>3</sup> 	<b>2021</b>
 AIFA <sup>4</sup>		<b>2022</b>
 GB-A <sup>5</sup>		<b>2021</b>
 PBAC <sup>6</sup>		<b>2023**</b>

\*Aprovação condicional;  
\*\*Aprovação preliminar

1. National Institute for Health and Care Excellence. Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer after complete tumour resection. London: NICE; 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta761/chapter/1-Recommendations>. 2. CADTH reimbursement recommendation: Osimertinib (Tagrisso). Can J Health Technol. 2022;2(1):1-17. 3. AstraZeneca UK Ltd. Osimertinib 40mg and 80mg film-coated tablets (Tagrisso®) [Internet]. Scottish Medicines Consortium; 2021 [capturado em 6 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6422/osimertinib-tagrisso-final-october-2021-for-website.pdf>. 4. Agenzia italiana del farmaco. GU n.211 [Internet]. Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Tagrisso». 2022.(Seção Disponível em: [https://www.afa.gov.it/documents/20142/847786/Det\\_594-2022\\_TAGRISSO.pdf](https://www.afa.gov.it/documents/20142/847786/Det_594-2022_TAGRISSO.pdf). 5. Federal Joint Committee. Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Osimertinib (new therapeutic indication: non-small cell lung cancer, EGFR mutations, adjuvant treatment) [Internet]. Berlin: Bundesaussschuss; 2021 [capturado em 6 jun. 2023]. Disponível em: [https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5177/2021-12-16\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-701\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5177/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_EN.pdf). 6. PBAC/PBS (<https://www.pbs.gov.au/info/news/2023/12/recommendations-made-by-the-pharmaceutical-benefits-Advisory>)



# Conclusão geral



**Osimertinibe adjuvante** traz **potencial de cura** e demonstração da sobrevida global  
**Perfil de segurança tolerável e manejável**, sendo mantida a **qualidade de vida**



**Terapia alvo** em população específica, com **duração finita de tratamento (36 meses)**  
e **uso racional do recurso**.



**RCEI condizente** com outras incorporações, e **impacto orçamentário absorvível**  
Indicado em diretrizes médicas nacionais e internacionais, e recomendado por agências ATS



**Experiência prévia com osimertinibe** no cenário de doença metastática  
Preenchimento de uma **necessidade não atendida**, e **evolução no tratamento do paciente com câncer de pulmão no Brasil**







**FenaSaúde**

Federação Nacional  
de Saúde Suplementar

# **Osimertinibe para tratamento adjuvante de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células EGFR mutado**

**COSAÚDE – 23 de janeiro 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.

# Solicitação de incorporação

Incorporação de nova tecnologia em saúde ou nova indicação de uso no Rol	Medicamento	Osimertinibe	Tratamento adjuvante após ressecção tumor CPNPC com mutações deleção éxon 19 ou substituição éxon 21 L858R dos EGFRs
--	-------------	--------------	--

**Tabela: DUT 64 - texto atual e proposição de texto no caso de cobertura para o osimertinibe no tratamento adjuvante de câncer de pulmão.**

	Substância	Localização	Indicação
Versão atual	Osimertinibe	Pulmão	Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21
Nova versão	Osimertinibe	Pulmão	<p>Tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs).</p> <p>Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21.</p>

# Tratamento disponível no Rol

**Tabela 4: Terapias-alvo para CPNPC disponíveis no rol da ANS.**

	Tratamento adjuvante	Tratamento paliativo (tumor avançado ou metastático)
EGFR mutado	Não há	Afatinibe Erlotinibe Gefitinibe Osimertinibe
ALK mutado	Não há	Alectinibe Crizotinibe
Expressão PD-L1	Atezolizumabe	Atezolizumabe Pembrolizumabe

ALK: anaplastic lymphoma kinase; ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; CPNPC: câncer de pulmão de células não pequenas; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; PD-L1: *programmed cell death ligand 1*.

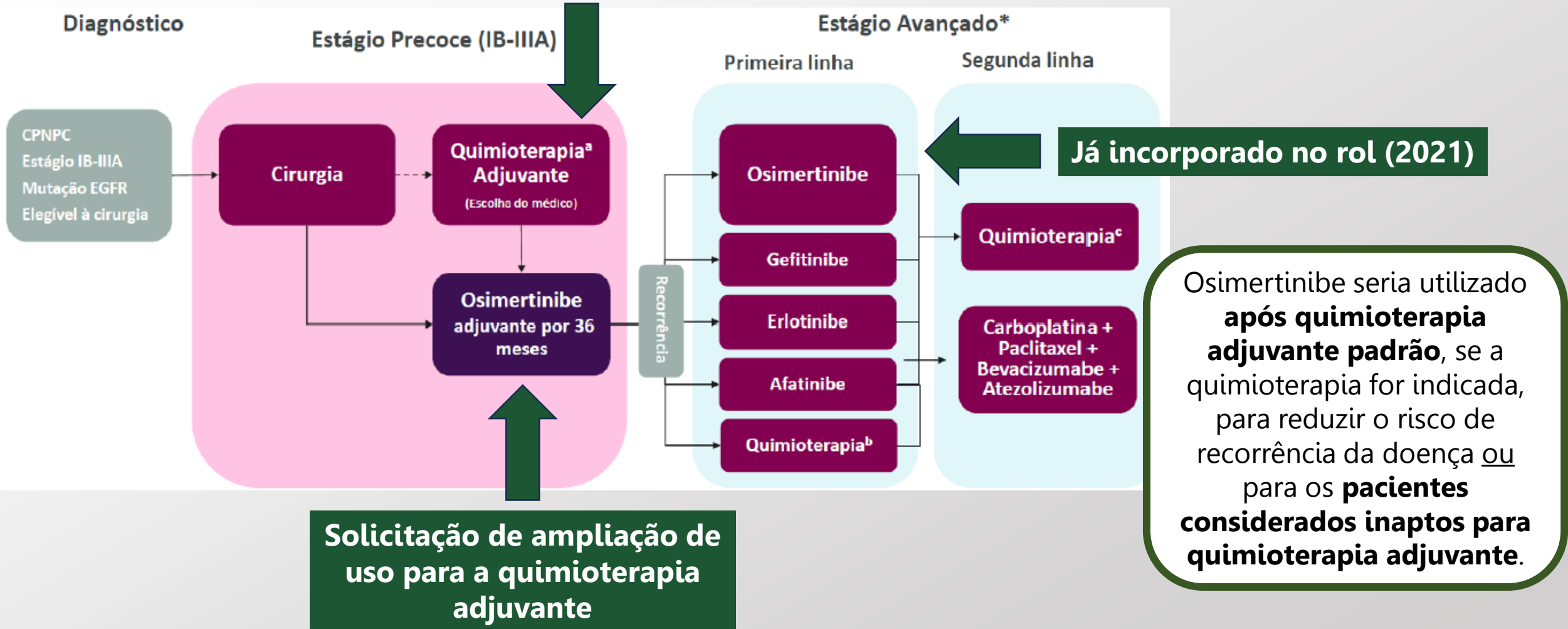
Há cobertura também do nintedanibe – terapia oral – para tumor avançado ou metastático.

Atezolizumabe não foi avaliado pela ANS, possuindo cobertura conforme bula; no tratamento adjuvante, o atezolizumabe é limitado para tumores com expressão de PD-L1.

Fonte: elaboração própria.

# LINHA DE CUIDADO PROPOSTA

Os esquemas indicados na adjuvância são baseados em combinações de platina





## DUT PROPOSTA

Posicionamento da osimertinibe na linha de cuidado difere da nova DUT proposta

**Tratamento adjuvante** após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) cujo tumor apresenta **mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs)**.

Formulário de submissão

Subgrupo não mencionado  
na DUT proposta

DEFINIR A POPULAÇÃO-ALVO PARA A UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.

A população alvo é composta por pacientes adultos com CPNPC, em estágio IB a IIIA, submetidos a cirurgia com intenção curativa e cujos tumores apresentam mutação no gene EGFR (deleções do éxon 19 ou substituição L858R no éxon 21). Os pacientes podem receber quimioterapia citotóxica adjuvante conforme indicação médica e seguir para o tratamento adjuvante com osimertinibe.

**Tabela 8: Questão de pesquisa estruturada no formado PICOT.**

<b>P - População</b>	Pacientes com CPNPC, em estágio IB a IIIA, com mutação do <i>EGFR</i> .
<b>I - Intervenção</b>	Osimertinibe em adjuvância ao tratamento cirúrgico.
<b>C – Comparação</b>	Cuidados usuais ou placebo.
<b>O – Desfechos</b>	Eficácia: sobrevida livre de doença, sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde. Segurança: eventos adversos totais e sérios, descontinuação por eventos adversos.
<b>T - Desenho de Estudo</b>	Ensaio clínico randomizado ou revisão sistemática

CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico.

Fonte: elaboração própria.

# EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE

1 ECR de fase III ADAURA (NCT02511106), duplo cego e controlado por placebo

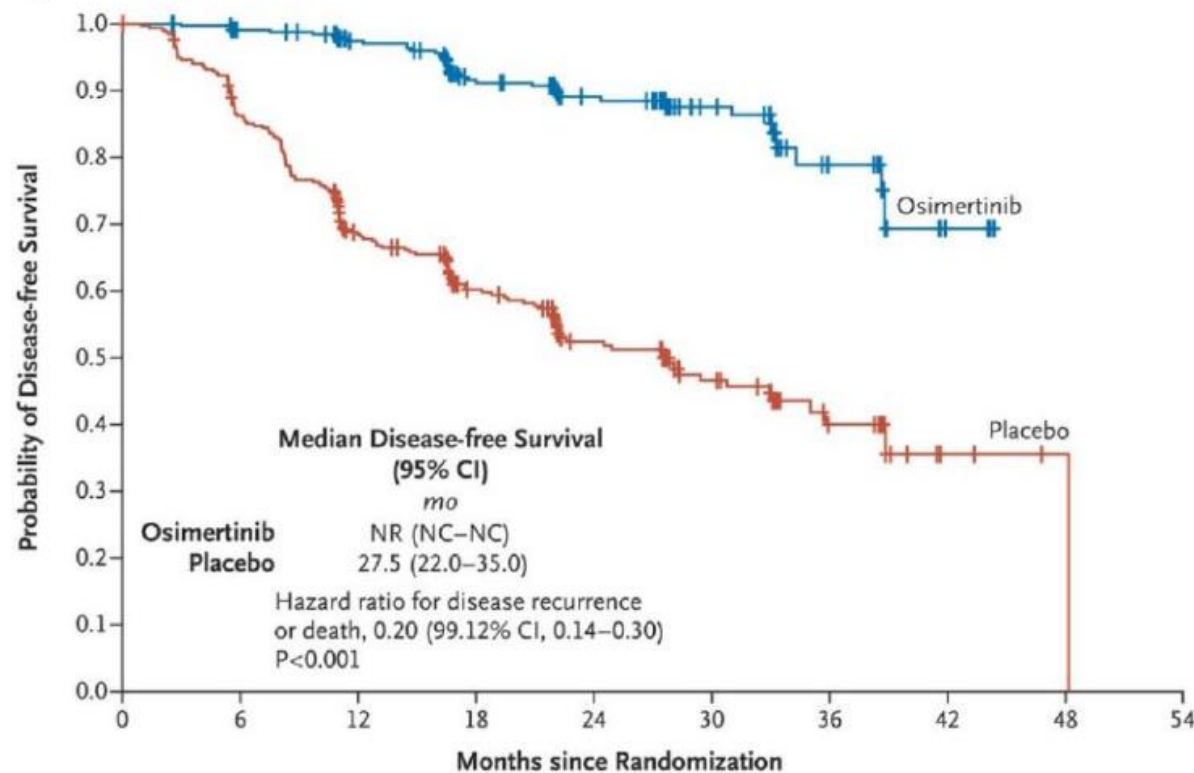
6 publicações e 1 resumo de congresso:

- **Desfechos de sobrevida livre de doença e de segurança:**
  - ✓ Wu et al., 2020 – **PRIMEIRO ARTIGO PUBLICADO:** após 2 anos de acompanhamento
  - ✓ Herbst et al., 2022 – **ATUALIZAÇÃO:** após 4 anos de acompanhamento
  - ✓ Jie et al., 2022 – **RESUMO DE CONGRESSO**
- **Desfecho de qualidade de vida:**
  - ✓ Majem et al., 2022
  - ✓ John et al., 2023
- **Análise exploratória – *post hoc*.**
  - ✓ Wu et al., 2022
- **Análise final de sobrevida global:**
  - ✓ Tsuboi et al., 2023 – **ATUALIZAÇÃO:** após 5 anos de acompanhamento



Pacientes estágio IB até IIIA – população geral

B Patients with Stage IB to IIIA Disease



No. at Risk

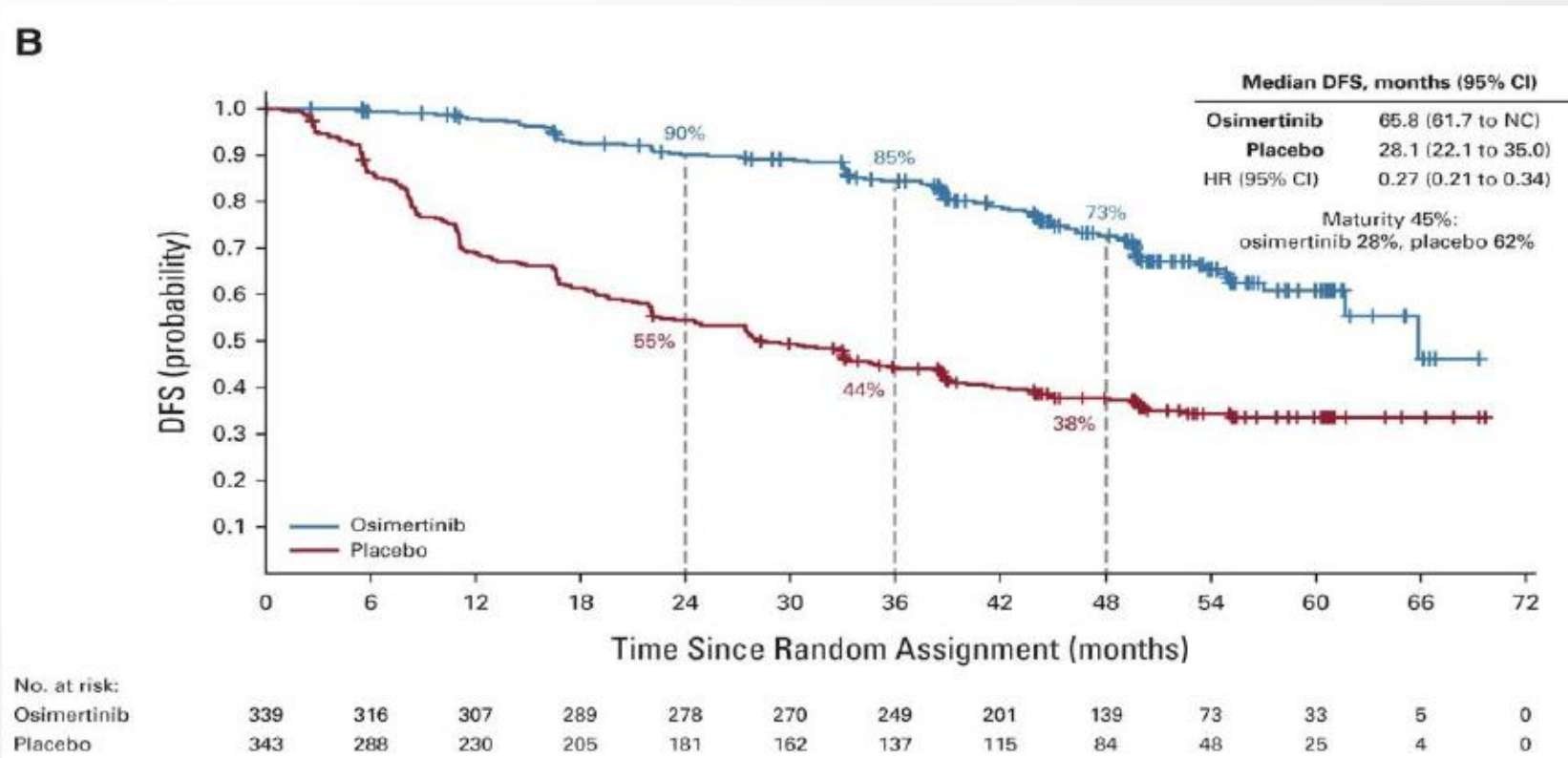
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Osimertinib	339	313	272	208	138	74	27	5	0	
Placebo	343	287	207	148	88	53	20	3	1	0

**Incerteza dos resultados apresentados para SLD.**

Considerando a **população geral**, o risco de recidiva da doença ou morte foi 80% menor no grupo osimertinibe que no grupo placebo, com HR de **0,20 (IC 99,12% 0,14 a 0,30; p<0,001)**. A **mediana de SLD não foi alcançada** no grupo osimertinibe (IC 95% não estimável a não estimável) e de 27,5 meses no grupo placebo (IC 95% 22,0 a 35,0).

**Trecho colocado pelo autor: “A vantagem da SLD não se traduziu em sobrevida global” – resultados não apresentados.**

## População geral – 4 anos de acompanhamento



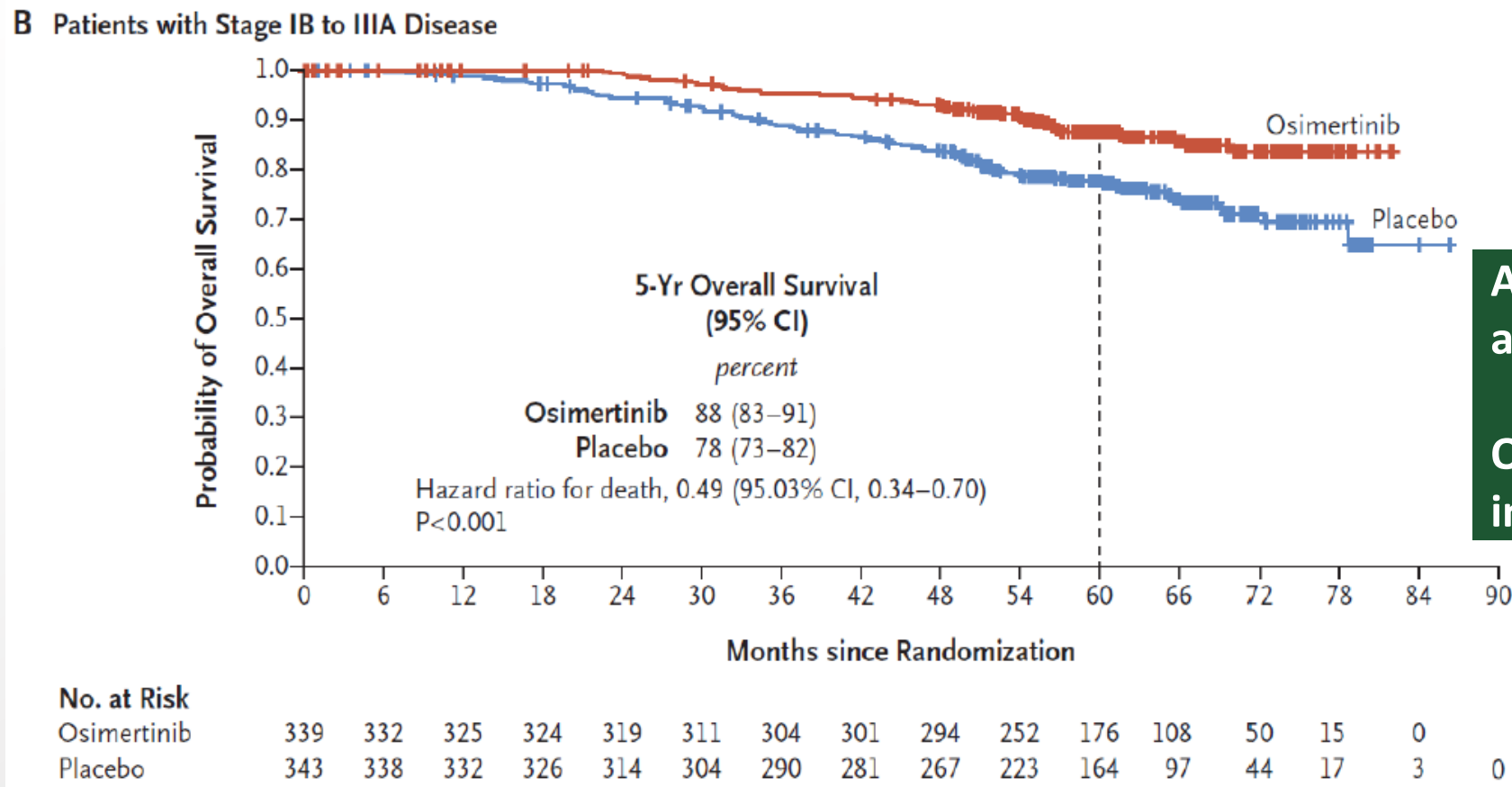
A mediana não foi alcançada no grupo osimetinibe.

Incerteza dos resultados apresentados para SLD.

Não foram apresentados os dados de sobrevida global.

- Em 48 meses, a porcentagem de pacientes com SLD foi de 73% (IC 95% 67 a 78) no grupo osimertinibe e de 38% (IC 95% 32 a 43) no grupo placebo.
- Na população geral, o desfecho de SLD apresentou **HR de 0,27 (IC95% 0,21 a 0,34)**. O risco de recidiva da doença ou morte foi **73% menor** no grupo osimetinibe.

## População geral – 5 anos de acompanhamento



A mediana não foi alcançada nos dois grupos.

Os dados ainda podem ser imaturos.

- Na população geral, a SG em 5 anos foi de 88% (IC95%: 83 a 91) no grupo osimertinibe e 78% (IC95%: 73 a 82) no grupo placebo (**HR global para morte: 0,49; IC95.03%: 0,34 a 0,70; p<0,001**). O risco de morte foi 51% menor no grupo osimertinibe.

# AVALIAÇÃO ECONÔMICA

- Modelo apresentado

**Tabela 2: Principais características dos modelos.**

Característica	Definição
Tipo de avaliação econômica e modelo	Modelo Markoviano, sendo realizada análise de custo-utilidade para o desfecho primário.
População	Pacientes com CPNPC, em estágio IB a IIIA, após cirurgia, com mutação ativadora do EGFR.
Intervenção	Tratamento adjuvante com osimertinibe associado aos cuidados usuais. Dose de 80 mg/dia, por um período limitado máximo de 3 anos. Tratamentos subsequentes no caso de progressão.
Comparador	Cuidados usuais, com tratamentos subsequentes no caso de progressão
Horizonte temporal	Tempo de vida ( <i>lifetime</i> ), com censura aos 100 anos
Perspectiva de custos	Saúde Suplementar Brasileira
Taxa de desconto	5% para custos e para efetividade
Resultados	- Custo médio dos tratamentos - Anos de vida ajustados para qualidade (QALY) para cada um dos tratamentos - Razão de custo-utilidade incremental (R\$/QALY)
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística
Cálculo das estimativas	Modelo Markoviano Realizado no software Microsoft Excel

Fonte: elaboração própria

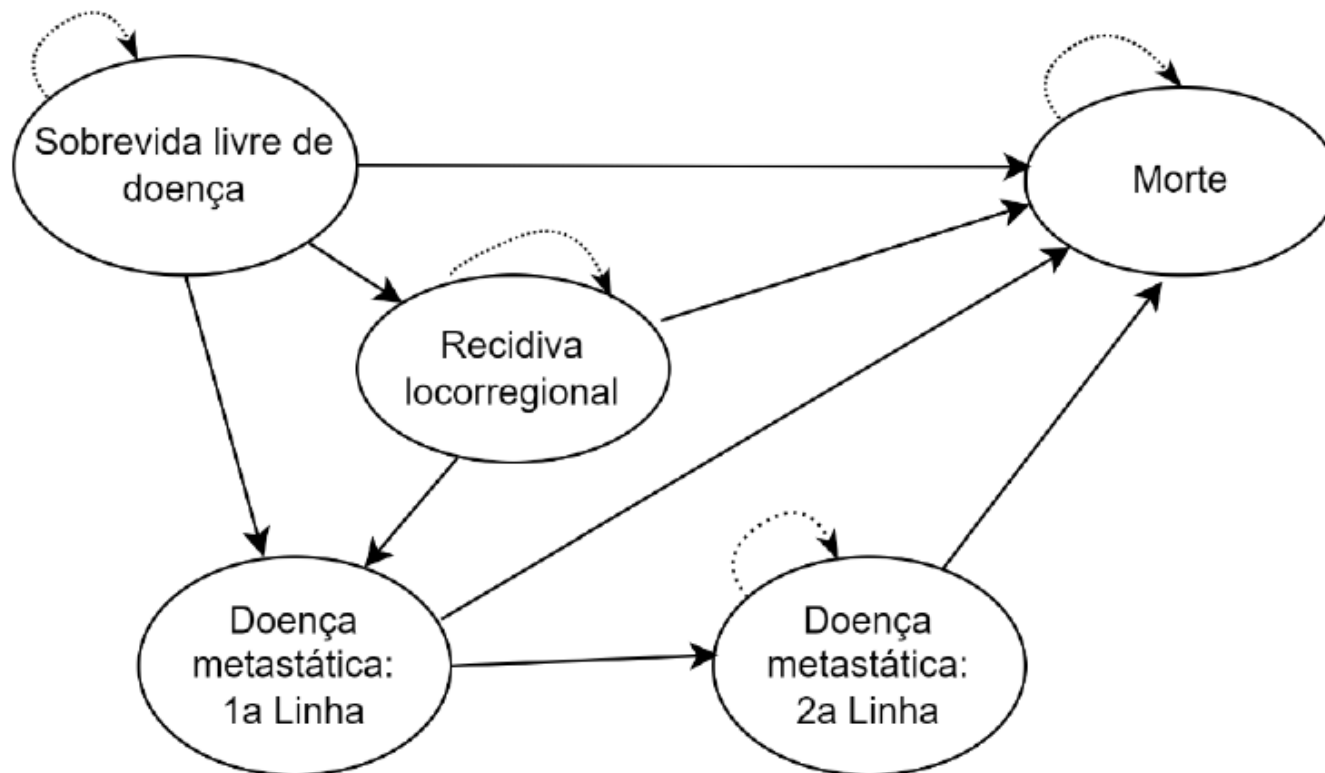
**Horizonte temporal de 100 anos – seria plausível considerando a expectativa de vida do brasileiro?**

# AValiação EconôMica

- Estrutura do modelo (Markov).

Não foram utilizados os dados de sobrevida global.

Figura 1: Estrutura do modelo (estados transicionais).



Fonte: elaboração própria.



# AValiação EconôMica – custo-utilidade e custo-efetividade

- Incertezas relacionadas aos resultados os parâmetros utilizados apresentados

**Tabela 13: Avaliação da custo-utilidade incremental do osimertinibe, comparada a cuidados usuais.**

	Custo	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental	Custo incremental	RCUI
Osimertinibe	R\$ 1.354.442,43	7,66	1,59	R\$ 656.432,28	R\$ 413.183,98/QALY
Cuidados usuais	R\$ 698.010,15	6,07			

Aplicada taxa de desconto de 5% para custos e efetividade

RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

Fonte: elaboração própria.

**Incerteza dos dados de sobrevida e utilidade.**

**Tabela 15: Avaliação da custo-efetividade incremental do osimertinibe, comparada a cuidados usuais.**

	Custo	Efetividade (AVG)	Efetividade incremental	Custo incremental	RCEI
Osimertinibe	R\$ 1.354.442,43	9,40	1,84	R\$ 656.432,28	R\$ 356.297,37/AVG
Cuidados usuais	R\$ 698.010,15	7,56			

Aplicada taxa de desconto de 5% para custos e efetividade

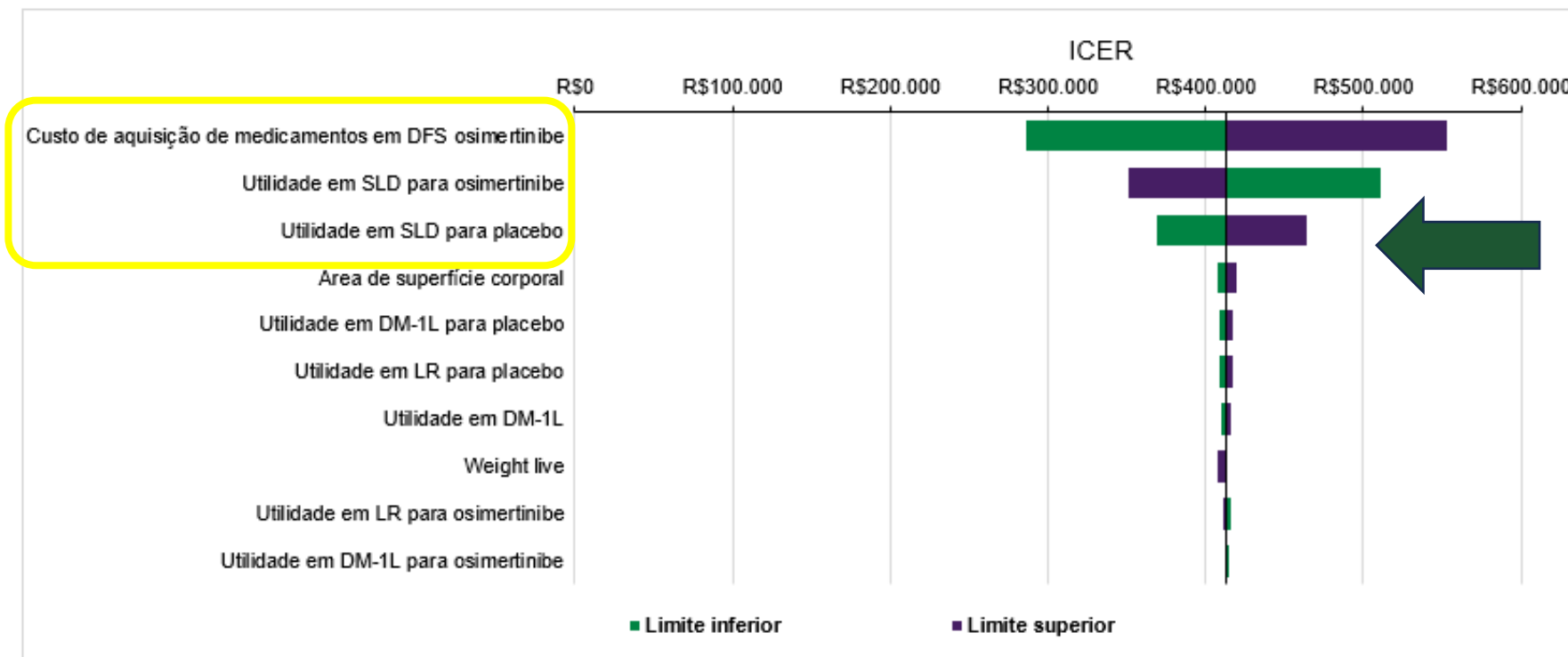
RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Fonte: elaboração própria.

# AValiação Econômica – custo-utilidade

- Incertezas relacionadas aos resultados os parâmetros utilizados apresentados

Gráfico de tornado



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

Incerteza dos dados de sobrevida livre da doença e utilidade.



# 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)

## Estimativa da população-alvo

População Total						
Parâmetro	2024	2025	2026	2027	2028	Fonte
População - Brasil	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	<a href="#">IBGE</a>
Adultos (>= 18 anos)	165.088.471	166.606.553	168.071.704	169.485.837	170.824.689	<a href="#">IBGE</a>
Mulheres >= 18 anos	85.635.751	86.431.286	87.199.432	87.941.205	88.644.697	<a href="#">IBGE</a>
Homens >= 18 anos	79.452.720	80.175.267	80.872.272	81.544.632	82.179.992	<a href="#">IBGE</a>

Cobertura Saúde suplementar						
Parâmetro	2024	2025	2026	2027	2028	Fonte
Mulheres >= 18 anos	25,1%	25,1%	25,1%	25,1%	25,1%	<a href="#">ANS</a>
Homens >= 18 anos	22,9%	22,9%	22,9%	22,9%	22,9%	<a href="#">ANS</a>

Parâmetros referente à doença		
Parâmetro	Estimativa	Fonte
Incidência (por 100.000) - Mulheres	13,15	<a href="#">INCA 2022</a>
Incidência (por 100.000) - Homens	17,06	<a href="#">INCA 2022</a>
Proporção de pacientes com CPNPC	88,0%	<a href="#">Araujo 2018</a>
Proporção de pacientes com adenocarcinoma	45,0%	<a href="#">Ferreira 2021</a>
Proporção de pacientes IB-III A	21,8%	<a href="#">Pinto 2022</a>
Proporção de pacientes que foram a cirurgia	49,2%	<a href="#">Pinto 2022</a>
Proporção de pacientes testados para mutação EGFR (válidos)	100,0%	Assumido
Proporção de pacientes com EGFR mutado	17,3%	<a href="#">Pinto 2022</a>



# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- Impacto incremental calculado subestimado: market share e proporção com EGFR mutado pode estar inadequado (subestimado).

**Tabela 12: Custos referentes ao cenário alternativo, no qual há oferta do osimertinibe**

Ano		2024	2025	2026	2027	2028	Total
<b>Market share</b>		40%	50%	60%	70%	80%	-
<b>Pacientes</b>	Osimertinibe	17	39	66	97	133	
	Cuidado usuais	26	48	66	79	88	
<b>Custos</b>	Osimertinibe	R\$ 8.306.859,83	R\$ 17.329.944,74	R\$ 27.533.619,67	R\$ 34.115.849,04	R\$ 42.025.356,27	R\$ 129.311.629,55
	Cuidado usuais	R\$ 4.783.183,78	R\$ 8.192.800,84	R\$ 9.983.296,16	R\$ 10.607.313,57	R\$ 10.287.232,58	R\$ 43.853.826,93
<b>Custo total</b>		<b>R\$ 13.090.043,61</b>	<b>R\$ 25.522.745,59</b>	<b>R\$ 37.516.915,84</b>	<b>R\$ 44.723.162,60</b>	<b>R\$ 52.312.588,85</b>	<b>R\$ 173.165.456,48</b>

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 13: Impacto orçamentário incremental em cada ano e total**

	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Cenário atual	R\$7.971.972,96	R\$14.995.537,14	R\$20.513.156,35	R\$25.034.939,84	R\$28.769.312,41	R\$97.284.918,70
Cenário alternativo	R\$13.090.043,61	R\$25.522.745,59	R\$37.516.915,84	R\$44.723.162,60	R\$52.312.588,85	R\$173.165.456,48
<b>Impacto orçamentário incremental</b>	<b>R\$ 5.118.070,65</b>	<b>R\$ 10.527.208,45</b>	<b>R\$ 17.003.759,48</b>	<b>R\$ 19.688.222,76</b>	<b>R\$ 23.543.276,44</b>	<b>R\$ 75.880.537,78</b>

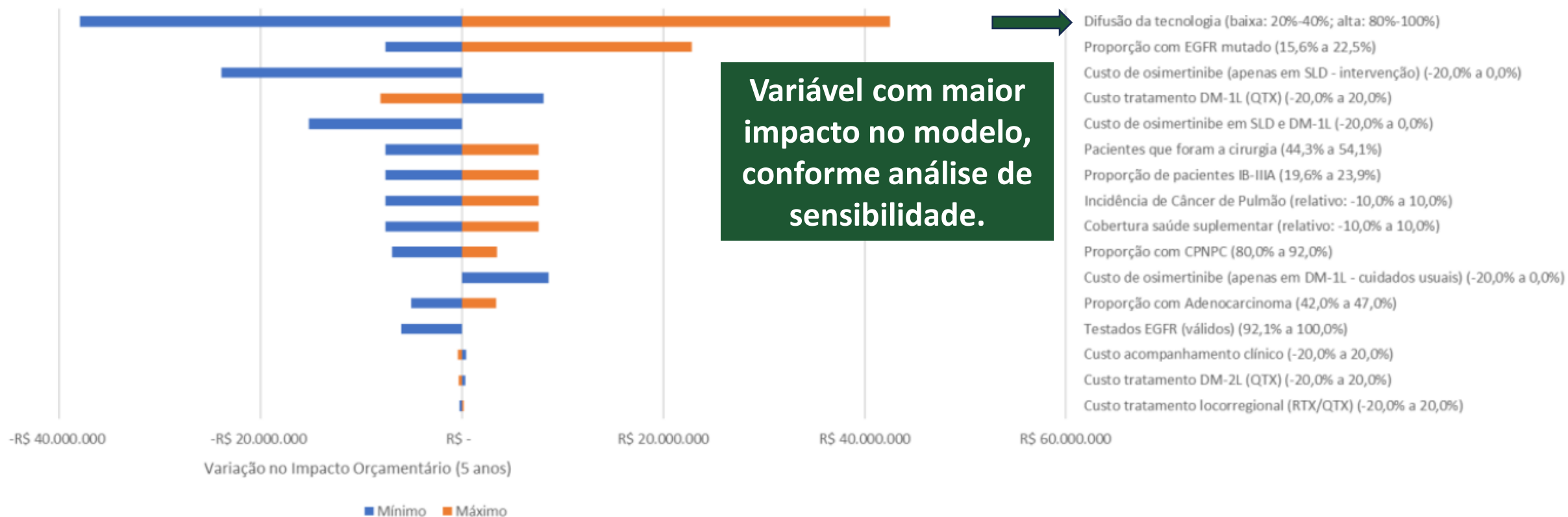
Fonte: elaboração própria.

**Não foram apresentados dados de difusão da lenta e rápida da tecnologia.**

# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- Impacto incremental calculado subestimado: taxa de difusão da tecnologia (market share) pode estar inadequado.

Diagrama de Tornado: Variação em Relação ao Impacto Orçamentário Estimado em Cinco Anos





## AGÊNCIAS DE ATS

- **CADTH** – aprovado (2022)
- **NICE** – aprovado (2022)
- **SMC** – aprovado (2021)
- **CONITEC** – não avaliado

**NICE e SMC recomendaram o uso por até 3 anos e que a empresa forneça osimertinibe de acordo com o contrato de acesso gerenciado.**

- **PBAC** – novembro de 2023

O PBAC recomendou a listagem de osimertinibe para o tratamento de CPNPC positivo para mutação EGFR em estágio IB a IIIA como terapia adjuvante após ressecção cirúrgica. O PBAC considerou que o osimertinibe proporcionou um benefício substancial em termos de sobrevivência livre de doença em comparação com o tratamento padrão, **mas a magnitude do benefício de sobrevivência global permaneceu incerta**. O PBAC considerou que o osimertinibe seria rentável a um preço inferior ao oferecido na resposta pré-PBAC. O PBAC aconselhou que o custo líquido do osimertinibe no cenário de tratamento adjuvante (representando a utilização reduzida no cenário de tratamento metastático) poderia ser adicionado ao acordo de compartilhamento de riscos atualmente em vigor para o osimertinibe.

**PBAC sugere redução do preço**

Considerando que:

- Os resultados dos ensaios clínicos relacionados ao aos desfechos demonstraram resultados promissores ainda imaturos;
- A adoção de premissas e inferências no modelo econômico que podem conferir incertezas na dimensão das consequências econômicas;
- A RCUI de 413k/QALY;
- O impacto orçamentário parece estar subestimado pela população alvo indicada pelo proponente;
- A dificuldade de adotar mecanismos de compartilhamento de riscos baseados em desfechos;
- A impossibilidade de negociação de preços

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



# FenaSaúde

Federação Nacional  
de Saúde Suplementar



[www.fenasaude.org.br](http://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 117 - Tagrisso® (osimertinibe) para o tratamento adjuvante do câncer de pulmão não pequenas células EGFR mutado

dezembro/2023



Confederação Nacional da Indústria

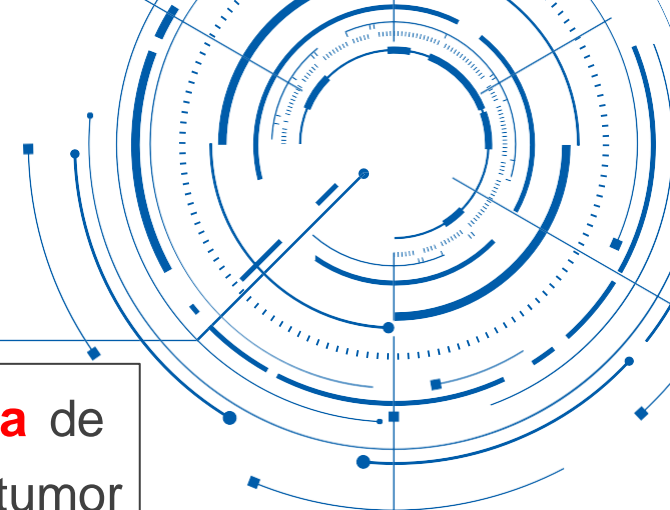
PELO FUTURO DA INDÚSTRIA

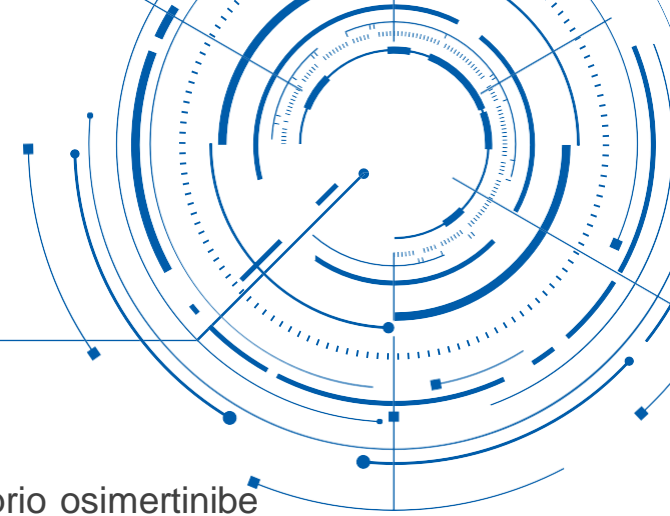
# Objetivo

Osimertinibe está no Rol da ANS para “Tratamento de **primeira linha** de pacientes com CPNPC, localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções no éxon 19 ou de substituição no éxon 21 (L858R) dos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFRs)”, (DUT 64).



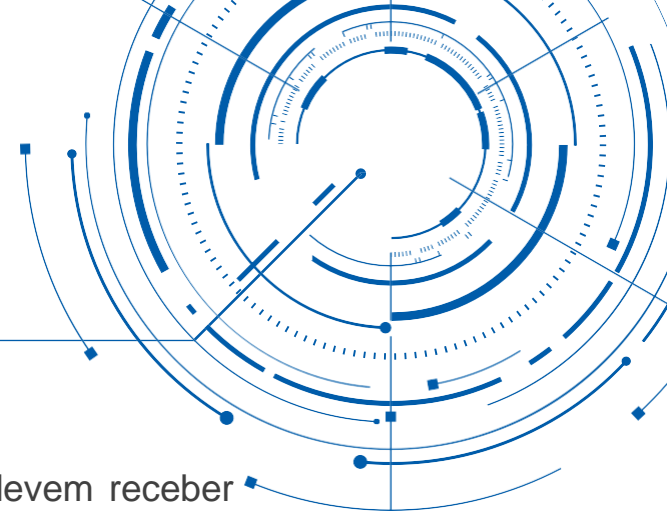
**INDICAÇÃO PROPOSTA: tratamento adjuvante, após ressecção do tumor** em pacientes com CPNPC, cujo tumor apresenta mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição no éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs).





- ✓ No Rol da ANS há incorporados os medicamentos afatinibe, erlotinibe e gefitinibe, além do próprio osimertinibe (em primeira linha), que são indicados para pacientes com tumores que apresentam mutações EGFR, no entanto, para aqueles que tiveram ressecção tumoral, não há alternativa incorporada.
- ✓ Deste modo, o paciente fica “descoberto” após a ressecção do tumor, sujeito à recidiva ou metástases.
- ✓ Estudos tem mostrado que o osimertinibe apresenta maior penetração hematoencefálica, sendo importante no tratamento e prevenção de metástases no SNC.





- ✓ Os pacientes em regime de adjuvância, devem receber 80 mg/dia do osimertinibe até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável, por até 3 anos.

# Análise dos resultados de ECR

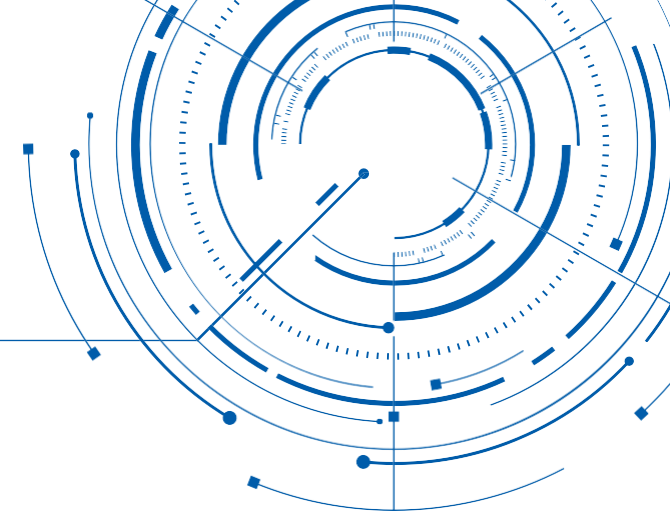


**ADAURA:** atenção especial deve ser dada na interpretação dos resultados das figuras IV A e B.

Ao se analisar pontualmente (verticalmente - por tempo) vs. horizontalmente, a ocorrência de doença (recorrência ou metástase), se observa que a partir dos 30 meses, não há diferença entre os dois grupos (**RR = 0,98 [0,69 a 1,42]**) e (**RR = 1,17 [IC95%: 0,85 a 1,6]**) – **cálculos nossos**, em pacientes nos estágios II a IIA e IB a IIIA, respectivamente.

# Análise dos resultados de ECR

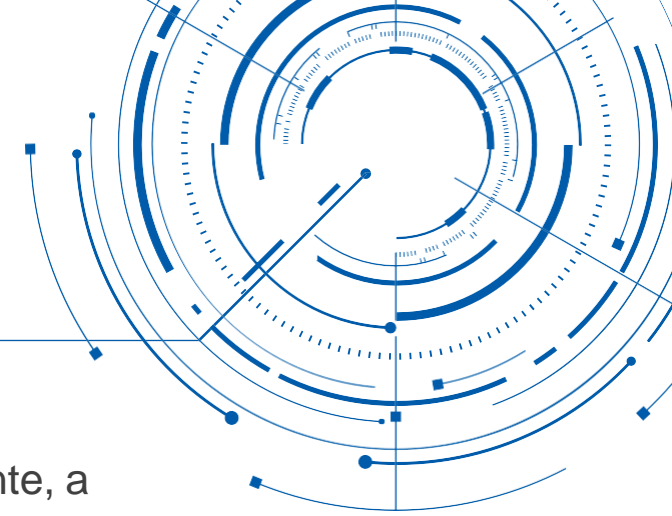
---



**ADAURA:** pacientes em estágio II a IIIA estavam vivos e sem doença ao final de 24 meses com risco de recidiva da doença ou morte sendo 83% menor no grupo osimertinibe [*Hazard Ratio* = 0,17 (IC95%: 0,11 a 0,26;  $p < 0,001$ )]. Os resultados por subgrupos, em todos os desfechos, foram todos clinicamente e estatisticamente significativos e favoráveis ao osimertinibe com **boa precisão e grande magnitude de efeito** (Figura 5 do dossiê do demandante).

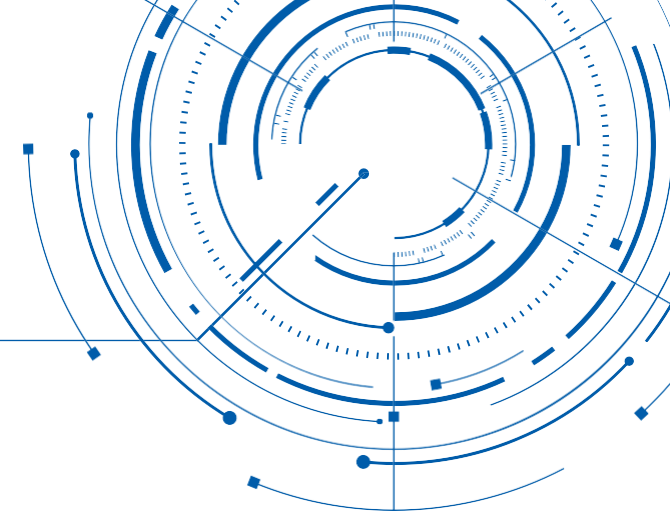
# Análise dos resultados de ECR

**ADAURA:** Ao se analisar pontualmente (verticalmente - por tempo) vs. horizontalmente, a **Sobrevida livre de doença no sistema nervoso central (Figura 6)** se observa que a partir dos 18 meses, não há diferença entre os dois grupos (**RR = 0,91 [IC95%: 0,68 a 1,23]**); (**RR = 0,82 [IC95%: 0,63 a 1,08]**); (**RR = 1,16 [IC95%: 0,85 a 1,59]**); (**RR = 0,99 [IC95%: 0,76 a 1,31]**) e (**RR = 1,05 [IC95%: 0,81 a 1,35]**) – cálculos nossos, aos 24, 30, 36 e  $\geq 42$  meses, respectivamente.



# Análise dos resultados de ECR

---



**ADAURA (seguimento maior [66 – 72meses] - Herbst *et al.*, 2023):** a **Sobrevida livre de doença** por subgrupos, mostrou resultados que foram todos clinicamente e estatisticamente significativos e favoráveis ao osimertinibe com **boa precisão e grande magnitude de efeito** (Figura 8 no dossiê do demandante).

---

## Análise dos resultados de ECR

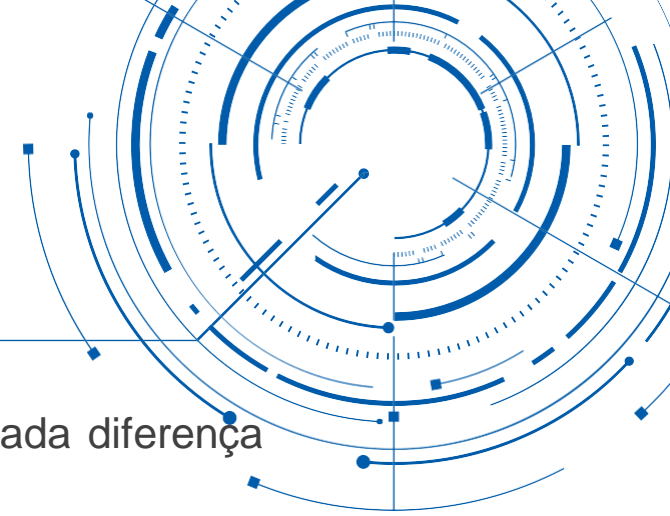
---

**ADAURA - *Majem et al., 2022 e John et al., 2023* (QoL pelo SF-36):** não foi observada diferença entre os grupos.

**Adesão ao tratamento:** não foi observada diferença entre os grupos.

**Deterioração clinicamente significativa:** não foi observada diferença entre os grupos.

**Nota:** o SF-36 não é um bom instrumento para avaliar QoL em câncer



## Análise dos resultados de ECR

**ADAURA - Wu et al., 2022 (análise por uso de quimioterapia por idade, estadio e localização geográfica dos pacientes [ásia vs, não asiáticos]) – Figuras 21 A e B)**

- ✓ Com quimioterapia adjuvante (Sobrevida livre de doença: HR = 0,16 (IC95%: 0,10 a 0,26) em favor do grupo com osimertinibe
- ✓ Sem quimioterapia adjuvante: (Sobrevida livre de doença: HR = 0,23 (IC95%: 0,13 a 0,40) em favor do grupo com osimertinibe.



---

## Análise dos resultados de ECR

---

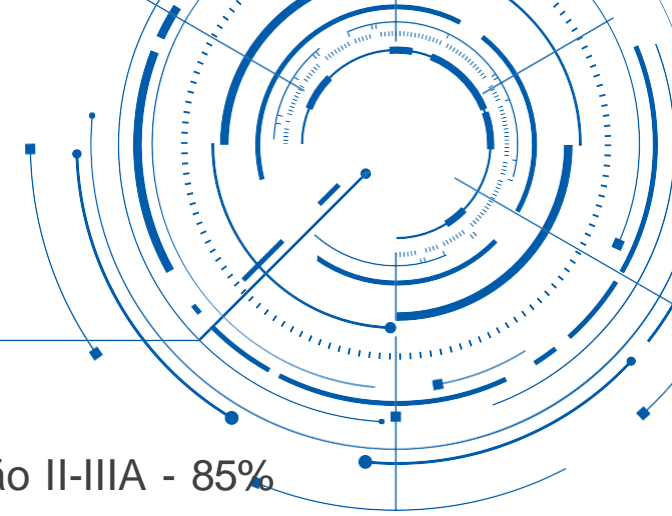
ADAURA *Wu et al., 2022 (análise por uso de quimioterapia/ idade, estadio e localização geográfica dos pacientes [ásia vs, não asiáticos])*: a **Sobrevida livre de doença**, mostrou resultados que foram todos clinicamente e estatisticamente significativos e favoráveis ao osimertinibe com **boa precisão e grande magnitude de efeito** (Figura 22 no dossiê do demandante).



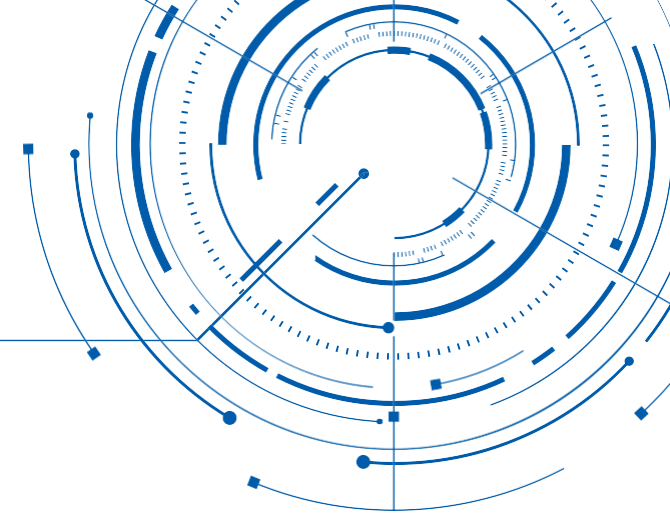


## Análise dos resultados de ECR

**Tsuboi et al. 2023 (ADAURA) – Sobrevida global em 5 anos (análise final):** população II-III A - 85% (IC95%: 79 a 89) no grupo osimertinibe e 73% (IC95%: 66 a 78) no grupo placebo (HR=0,49; IC95%: 0,33 a 0,73;  $p < 0,001$ ) (Figura 24A). População IB-III A - 88% (IC95%: 83 a 91) no grupo osimertinibe e 78% (IC95%: 73 a 82) no grupo placebo (HR=0,49; IC95%: 0,34 a 0,70;  $p < 0,001$ ) (Figura 24B). OS resultados sugerem **potencial curativo** da doença com osimertinibe vs. tratamento padrão de cuidados usuais.



## Análise da qualidade da evidência - GRADE



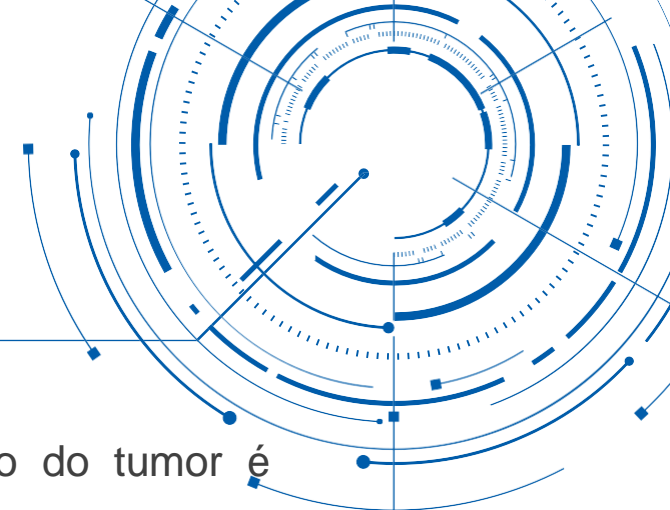
### Desfechos:

SLD, Sobrevida global em estágio II a IIIA e em estágio IB a IIIA, qualidade de vida e eventos adversos  
= **Alta qualidade;**

✓ **Benefício clínico potencial:** na medicina personalizada/de precisão, o osimertinibe mostra-se como grande potencial curativo para uma população específica (**tratamento adjuvante em tumores EGFR mutados e ressecados**) de pacientes com CPNPC estágio IB a IIIA, levando a melhor manejo, previsibilidade orçamentária e sustentabilidade do SSS.

## Avaliação econômica – Análise de Impacto orçamentário

- ✓ A população de pacientes com CPNPC e EGFR mutado e submetida à ressecção do tumor é pequena, portanto, o IO não é expressivo,. O demandante considerou uma taxa de adoção de 40% no primeiro ano, com incremento linear anual absoluto de 10%, totalizando 80% para tratamento com osimertinibe na adjuvância no cenário alternativo, assim o número de pacientes no primeiro ano foi de 17 e ao final de 5 anos foi de 133.
- ✓ Diante dessas premissas e parâmetros, o IOI calculado foi de R\$ 5,1 milhões no ano 1 e de R\$ 23,5 milhões no ano 5, resultando em aproximadamente R\$ 76 milhões ao longo de 5 anos, com o uso do osimertinibe na indicação proposta.

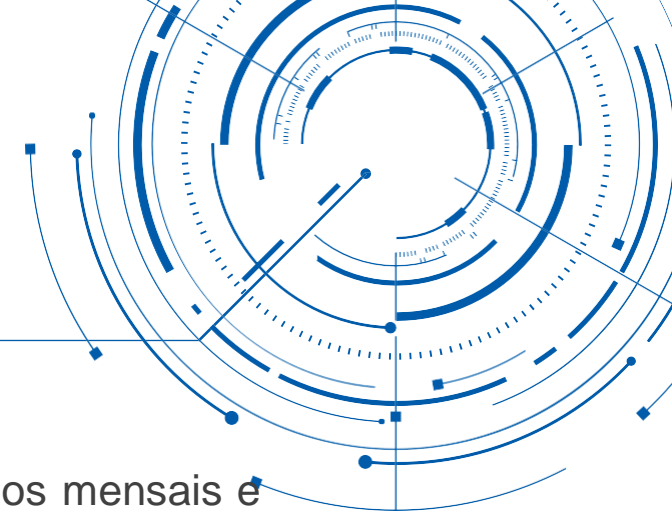


---

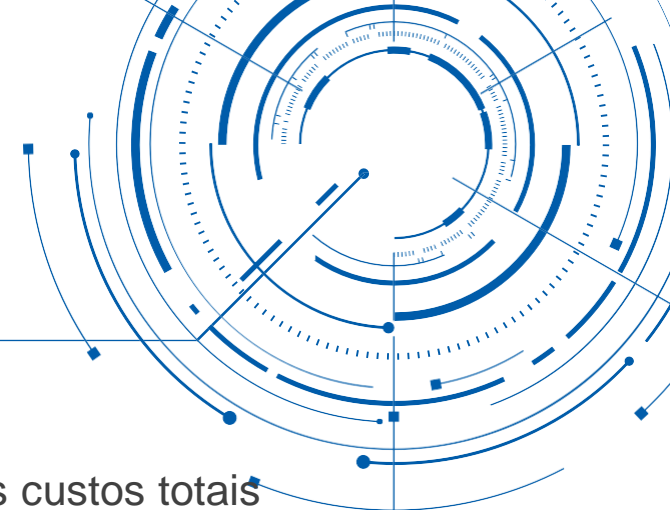
## Avaliação econômica: Análise de Custo-Efetividade

---

✓ O demandante apresentou um estudo de custo-utilidade (custo/QALY ganho), com ciclos mensais e horizonte de tempo por toda a vida (censura aos 100 anos de idade), com aplicação de taxa de desconto de 5% para custos e para efetividade; o desfecho secundário de interesse foi o custo por ano de vida ganho (AVG). Foi realizada análise de sensibilidade determinística e probabilística.



## Avaliação econômica: Análise de Custo-Efetividade



✓ A sobrevida total foi de 14,84 anos (osimertinibe) e de 11,17 anos (cuidados usuais). Os custos totais ao longo de todo o período do modelo (taxa de desconto de 5%) foram de R\$ 1.354.442,43 e de R\$ 698.010,15, respectivamente.

✓ Em relação ao número de QALY ganhos, com uso de osimertinibe foi de 7,66 QALY, frente a 6,07 nos cuidados usuais, resultando em um ganho de 1,59 QALY e uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 413.183,98 por QALY ganho.

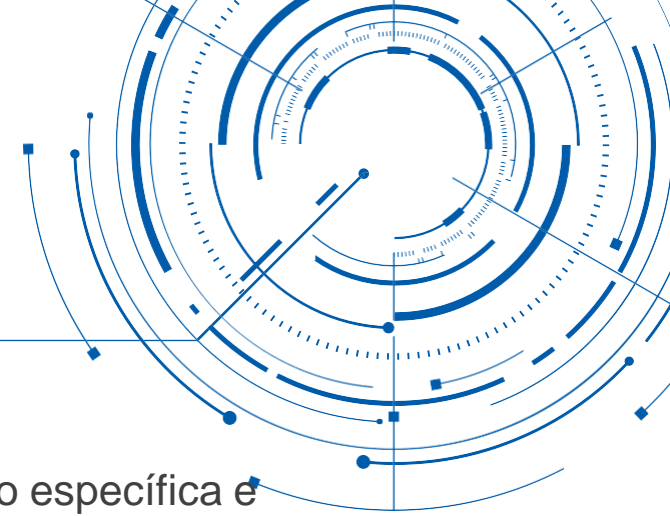
✓ Considerando a taxa de desconto de 5%, o modelo resultou em uma estimativa de sobrevida de 9,40 anos para osimertinibe e de 7,56 anos para o grupo controle, resultado em RCEI de R\$ 356.297,37 por AVG.

---

## Conclusão/recomendação

---

✓ Considerando-se ser uma abordagem com grande potencial curativo para uma população específica e não atendida nas suas particularidades clínicas e genético-moleculares, bem como a alta qualidade das evidências apresentadas, além do baixo impacto orçamentário global e incremental, sugere-se a incorporação da tecnologia proposta dentro da indicação apontada.





## Núcleo de Avaliação em Tecnologia em Saúde(NATS)

Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão  
Preto - HC-FMRP

Universidade de São Paulo - USP





*Confederação Nacional da Indústria*

**PELO FUTURO DA INDÚSTRIA**



**UAT 117**

**OSIMERTINIBE PARA O TRATAMENTO ADJUVANTE APÓS RESSECÇÃO DO TUMOR EM  
PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS (CPNPC) CUJO TUMOR  
APRESENTA MUTAÇÕES DE DELEÇÃO NO ÉXON 19 OU DE SUBSTITUIÇÃO NO ÉXON 21  
(L858R) DOS RECEPTORES DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO (EGFRS)**

**RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC**

**25ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**23/01/2024**

- **Protocolo:** 2023.2.000166
- **Proponente:** ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA.
- **Nº UAT:** 117
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Osimertinibe
- **Indicação de uso:** tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) cujo tumor apresenta mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição no éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs).
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol para tratamento de CPNPC em estágio IB a IIIA :** cirurgia, radioterapia, quimioterapia adjuvante a base de platina, imunoterapia. Não está incorporada terapia alvo no tratamento adjuvante.

**Osimertinibe utilizado em adjuvância ao tratamento cirúrgico é mais eficaz e seguro do que cuidados usuais e placebo para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, em estágio IB a IIIA, com mutação do EGFR?**

<b>P (população)</b>	Pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), em estágio IB a IIIA, com mutação do EGFR.
<b>I (intervenção)</b>	Osimertinibe em adjuvância ao tratamento cirúrgico
<b>C (comparadores)</b>	Cuidados usuais ou placebo
<b>O (desfecho)</b>	Eficácia: sobrevida livre de doença, sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde. Segurança: eventos adversos totais e sérios, descontinuação por eventos adversos.
<b>T (tipos de estudos)</b>	Ensaio clínico randomizado ou revisão sistemática

- Foi identificado um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase III, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes adultos com mutação positiva de EGFR (definido como deleções éxon 19 do EGFR ou mutações de substituição do éxon 21 [L858R]), em estágio IB-IIIa, completamente ressecado : ADAURA;
- O PROPONENTE incluiu sete publicações em seu parecer técnico científico. Todos os estudos são relacionados ao ECR ADAURA;
- O PARECERISTA não incluiu nenhum estudo adicional.

AUTOR / ANO	POPULAÇÃO	DESFECHOS	RESULTADOS PUBLICADOS
Wu et al., 2020 (47)	n= 682 (1:1) osimertinibe n=339 placebo n=343	SLD, SG, EA totais e sérios, descontinuação por EA	Dados até 17 /01/2020
Herbst et al., 2023 (48)	n= 682 (1:1) osimertinibe n=339 placebo n=343	SLD, SG, EA totais e sérios, descontinuação por EA	Atualização até 11/04/2022
Jie et al., 2022 (49)	NR	SLD, SG, EA totais e sérios, descontinuação por EA	Complementa resultados
<u>Majem</u> et al., 2022 (50)	n= 682 (1:1) osimertinibe n=339 placebo n=343	QVRS	Dados até 17 /01/2020
John et al., 2023 (51)	n= 682 (1:1) osimertinibe n=339 placebo n=343	QVRS, EA totais e sérios, descontinuação por EA	Atualização até 11/04/2022
Wu et al., 2022 (52)	n= 410/682 (1:1) osimertinibe n=203 placebo n=207	SLD (com ou sem quimioterapia)	Análise exploratória
Tsuboi et al., 2023 (53)	n= 682 (1:1) osimertinibe n=339 placebo n=343	SG, EA totais e sérios	Dados até 27/01/2023

SLD=Sobrevida Livre de Doença, SG=Sobrevida Global, EA=Eventos Adversos, QVRS=Qualidade de Vida relacionada à Saúde.

<p><b>Sobrevida Livre de Doença (48)</b></p>	<p><b>Follow-up 3 anos</b>                  População total (IB-III A)                  HR: 0,20 (IC 99,12%: 0,14 – 0,30)                  P&lt;0.001</p> <p>Estágio II-III A                  HR: 0,17 (IC 99,6%: 0,11 – 0,26)                  P&lt;0.001</p> <p><b>Follow-up adicional de 2 anos</b>                  População total (IB-III A)                  HR: 0,27 (IC 95%: 0,21 – 0,34)</p> <p>A taxa de SLD em 4 anos foi de 73% (<u>osimertinibe</u>) e 38% (placebo)</p> <p>Estágio II-III A                  HR: 0,23 (IC 95%: 0,18 – 0,30)</p> <p>A taxa de SLD em 4 anos foi de 70% (<u>osimertinibe</u>) e 29% (placebo)</p>	<p>Segundo os resultados após o seguimento de três anos, os pacientes em estágio IB-III A que receberam <u>osimertinibe</u> apresentaram uma diminuição de risco na progressão da doença de 80% em comparação aos que receberam placebo. Quando analisada a população em estágio II-III A, a diminuição de risco na progressão da doença foi de 83% entre os que receberam <u>osimertinibe</u> em comparação aos que receberam placebo. Ambos resultados estatisticamente significativos.</p> <p>Após o seguimento adicional de dois anos, os pacientes que receberam <u>osimertinibe</u> apresentaram uma diminuição de risco na progressão da doença de 73% em comparação aos que receberam placebo. Quando analisada a população em estágio II-III A, a diminuição de risco na progressão da doença foi de 77% entre os que receberam <u>osimertinibe</u> em comparação aos que receberam placebo. Ambos resultados estatisticamente significativos.</p>
--	---	---

<p><b>Sobrevida Global (53)</b></p>	<p><b>Follow-up 5 anos</b></p> <p>População total (IB-III A)</p> <p><u>Osimertinibe</u>= 88%</p> <p>Placebo= 78%</p> <p>HR: 0,49 (IC 95,03%: 0,34 – 0,70)</p> <p>P&lt;0.001</p> <p>Estágio II-III A</p> <p><u>Osimertinibe</u>= 85%</p> <p>Placebo= 73%</p> <p>HR: 0,49 (IC 95,03%: 0,33 – 0,73)</p> <p>P&lt;0.001</p>	<p>Segundo os resultados após o seguimento de cinco anos, os pacientes em estágio IB-III A quanto os pacientes em estágio II-III A que receberam <u>osimertinibe</u> apresentaram uma diminuição do risco de morte de 51% em comparação aos que receberam placebo.</p> <p>Ambos resultados estatisticamente significativos.</p>
-------------------------------------	---	---

<p><b>Eventos Adversos Totais e sérios (48, 51)</b></p>	<p><b>EA totais</b>  Osimertinibe= 98% (330)  Placebo= 90% (309)</p> <p><b>EA de grau ≥ 3</b>  Osimertinibe= 23%  Placebo= 14%</p> <p><b>EA sérios</b>  Osimertinibe= 20%  Placebo= 14%</p> <p><b>EA relacionados ao medicamento em estudo (todos os graus)</b>  Osimertinibe= 91%  Placebo= 58%</p>	<p>Os <b>EA mais comumente relatados</b> (de todas as causalidades) foram diarreia (osimertinibe 47% vs placebo 20%), paroníquia (27% vs 1%) e pele seca (25% vs 7%). Doença pulmonar intersticial foi relatada no grupo de osimertinibe 11(3%), mas nenhum caso no grupo placebo 0 (0%); a maioria dos EA foram de grau 1 ou 2 e nenhum foi fatal.</p> <p>Os <b>EAs de grau ≥ 3</b> mais comuns foram diarreia (n= 9, 3%), estomatite (n = 6, 2%), pneumonia (n = 4, 1%) e prolongamento do intervalo QTc (n = 4, 1%) no grupo osimertinibe, que também foram relatados em um (&lt;1%), zero, quatro (1%) e um (&lt;1%) pacientes no grupo placebo, respectivamente. Os efeitos cardíacos foram relatados em 19 (6%) e nove (3%) pacientes nos grupos de osimertinibe e placebo, respectivamente.</p> <p>Entre os <b>EAs sérios</b>, mais frequentemente relatados estão pneumonia, relatada em cinco pacientes (1%) no grupo de osimertinibe e em quatro pacientes (1%) no grupo de placebo.</p>
---	--	--






<p style="text-align: center;"><b>Qualidade de vida (50,51)</b></p>	<p><b>Média basal (DP) scores</b></p> <p><b>PCS</b> Osimertinibe= 47,09 (7,4) Placebo= 46,61 (7,4)</p> <p><b>MCS</b> Osimertinibe= 46,37 (10,4) Placebo= 46,82 (10,8)</p> <p><b>Modelo Misto de Medidas Repetidas (MMMR) ajustado pela DMQ</b> A seguir são apresentadas as medidas para PCS e MCS da baseline até a semana 96:</p> <p><b>PCS</b> Osimertinibe= 1,13 (IC 95%: 0,54–1,72) Placebo= 2,31 (IC 95%: 1,70–2,91)</p> <p><b>MCS</b> Osimertinibe= 1,34 (IC 95%: 0,60–2,08) Placebo= 2,68 (IC 95%: 1,92–3,44)</p> <p><b>As diferenças encontradas foram:</b> PCS = -1.18 (-2.02 a -0.34) MCS = -1.34 (-2.40 a -0.28)</p>	<p>A QVRS foi avaliada usando o questionário de saúde SF-36 versão 2, que mede o estado geral de saúde de um paciente com um período recordatório de 4 semanas. O SF-36 coleta pontuações de 36 itens em oito domínios de saúde [Funcionamento Físico, Limitações de Papel – Físico, Vitalidade, Percepções Gerais de Saúde, Dor Corporal, Função Social, Limitações de Papel - Emocional e Saúde Mental] e produz duas pontuações agregadas ponderadas, o resumo do componente físico (PCS) e o resumo do componente mental (MCS).</p> <p>A pesquisa SF-36 mediu a QVRS no início do estudo, na semana 12, na semana 24 e a cada 24 semanas até a recorrência, conclusão do tratamento ou descontinuação. Data limite de dados: 11/04/2022.</p> <p>Com base nas definições do manual de pontuação SF-36 (3ª edição) se consideram diferenças clinicamente significativas, os valores <math>\pm 2</math> para PCS e <math>\pm 3</math> para MCS, nos componentes físico e mental, respectivamente. Segundo os resultados apresentados, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nos componentes PCS e MCS avaliados pelo SF-36, bem como para qualquer dos domínios da saúde avaliados (Tabela 1, Ref. 50), quando comparados o osimertinibe e o placebo.</p>
---	--	--

<p><b>Qualidade de vida (50,51)</b></p>	<p><b>Tempo de Deterioração (TDD)</b></p> <p><b>População total (IB-III A)</b></p> <p><b>Sem deterioração</b> clinicamente significativa ou morte:  <b>PCS:</b> Osimertinibe= 81%, Placebo= 84%  <b>MCS:</b> Osimertinibe= 81%, Placebo= 81%</p> <p><b>Com deterioração</b> clinicamente significativa ou morte:  <b>PCS:</b> HR=1,17 (IC 95% 0,82–1,67)  <b>MCS:</b> HR=0,98 (IC 95% 0,70–1,39)</p>	<p>O TDD foi definido como o tempo desde a randomização até a primeira piora clinicamente importante, confirmada na avaliação subsequente, ou morte por qualquer causa na ausência de piora clinicamente importante, desde que a morte tenha ocorrido dentro de duas consultas de avaliação a partir da última avaliação de QVRS, e independentemente de o paciente ter abandonado o tratamento do estudo ou recebido outra terapia anticâncer antes da deterioração dos sintomas<sup>50</sup>.</p> <p>Os resultados mostraram que a maioria dos pacientes não experimentou uma deterioração clinicamente significativa ou morte, em ambos os braços de tratamento, tanto na avaliação do componente PCS quanto do MCS.</p> <p>Entre os que apresentaram deterioração clinicamente significativa ou morte, não houve superioridade entre os braços osimertinibe e placebo para ambos os componentes avaliados PCS e MCS.</p> <p>O estudo também mostrou que não houve superioridade entre os braços osimertinibe e placebo no TTD para todos os domínios de saúde do SF-36, com HRs variando de 0,68 a 1,19.</p>
---	--	--

<p><b>Sobrevida Livre de Doença no SNC (48)</b></p>	<p><b>Follow-up 3 anos</b></p> <p>População total (IB-III A)</p> <p>HR: 0,18 (IC 95%: 0,10 – 0,33)</p>	<p>Segundo os resultados após o seguimento de três anos, os pacientes em estágio IB-III A que receberam <u>osimertinibe</u> apresentaram uma diminuição de risco na progressão da doença no SNC de 82% em comparação aos que receberam placebo.</p> <p>Após o seguimento adicional de dois anos, os pacientes que receberam <u>osimertinibe</u> apresentaram uma diminuição de risco na progressão da doença no SNC de 64% em comparação aos que receberam placebo. Quando analisada a população em estágio II-III A, a diminuição de risco na progressão da doença no SNC foi de 76% entre os que receberam <u>osimertinibe</u> em comparação aos que receberam placebo. Ambos resultados estatisticamente significativos.</p>
	<p><b>Follow-up adicional de 2 anos</b></p> <p>População total (IB-III A)</p> <p>HR: 0,36 (IC 95%: 0,23 – 0,57)</p>	
	<p>Estágio II-III A</p> <p>HR: 0,24 (IC 95%: 0,14 - 0,42)</p>	

- ❑ O parecerista avaliou o risco de viés de acordo com a ferramenta *Risk of Bias 2.0* (Rob-2.0)
- ❑ De acordo com o PARECERISTA, todos os cinco domínios avaliados foram considerados com baixo risco de viés. A randomização foi realizada por meio de números aleatórios gerados via Sistema Interativo de Resposta de Voz (IVRS)/ Sistema Interativo de Resposta Web (IWRS). O protocolo do estudo informou que a sequência de alocação foi ocultada e administrada centralmente. As características no baseline foram equilibradas entre os dois grupos. O estudo ADAURA foi duplo-cego, sendo que o medicamento ativo e os comprimidos de placebo eram idênticos e foram apresentados na mesma embalagem para garantir o cegamento. Foi utilizada análise de intenção de tratar. Os dados que produziram os resultados apresentados para os desfechos foram analisados e revisados pelo Comitê Independente de Monitoramento de Dados (IDMC), de acordo com o plano de análise pré-especificado no protocolo do estudo.

<u>Desfechos</u>	<u>Publicações</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Avaliação Global</u>	
Sobrevida livre de doença (24 e 48 meses)	Wu et al., 2020 e Herbst et al., 2023	+	+	+	+	+	+	+
Sobrevida global (60 meses)	Tsuboi et al., 2023	+	+	+	+	+	+	!
Eventos adversos (24 e 48 meses)	Wu et al., 2020 e Herbst et al., 2023	+	+	+	+	+	+	-
Qualidade de vida (24 e 48 meses)	Majem et al., 2022 e John et al., 2023	+	+	+	+	+	+	
		+	+	+	+	+	+	
								D1
								D2
								D3
								D4
								D5

 Baixo risco  
 Algumas preocupações  
 Alto risco

D1 Processo de randomização  
 D2 Desvio nas intervenções pretendidas  
 D3 Resultado de dados ausentes  
 D4 Medição dos desfechos  
 D5 Seleção do resultado relatado

Avaliação de certeza							Sumário dos resultados	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

### Sobrevida global em estágio II a IIIA

1ª	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	A duração mediana do acompanhamento para sobrevida global em todos os pacientes com doença em estágio II a IIIA foi de 59,9 meses (intervalo de 0 a 82) no grupo de osimertinibe e 56,2 meses (intervalo de 1 a 86) no grupo de placebo. A sobrevida global em 5 anos foi de 85% (IC95%, 79 a 89) no grupo osimertinibe e 73% (IC 95%, 66 a 78) no grupo placebo; os pacientes em estágio II-IIIa que receberam osimertinibe apresentaram uma diminuição no risco de morte de 51% em comparação aos que receberam placebo (HR; 0,49; IC 95% 0,33-0,73; p<0.001).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
----	----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	---------

### Sobrevida global em estágio IB a IIIA

1ª	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	A duração mediana do acompanhamento para sobrevida global em todos os pacientes foi de 60,4 meses (variação de 0 a 82) no grupo de osimertinibe e de 59,4 meses (variação de 1 a 86) no grupo de placebo. A sobrevida global em 5 anos foi de 88% (IC 95%, 83 a 91) no grupo osimertinibe e 78% (IC 95%, 73 a 82) no grupo placebo; os pacientes em estágio IB-IIIa que receberam osimertinibe apresentaram uma	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
----	----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---	--------------	---------

Avaliação de certeza							Sumário dos resultados	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							diminuição do risco de morte de 51% em comparação aos que receberam placebo (HR: 0,49; IC 95% 0,34-0,70; p<0,001).		

## Sobrevida livre de doença em CPNPC estágio II a IIIA

1 <sup>b</sup>	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	A duração mediana do acompanhamento para sobrevida livre de doença foi de 44,2 meses para o grupo <u>osimertinibe</u> e 19,6 meses para o grupo placebo. O percentual de pacientes em estágio II a IIIA que estavam vivos e sem doença ao final de 48 meses foi de 70% no grupo <u>osimertinibe</u> (IC 95% 62 a 76) e 29% no grupo placebo (IC 95% 23 a 35). O risco de recidiva da doença ou morte foi 77% menor no grupo <u>osimertinibe</u> que no grupo placebo (HR: 0,23; IC 95%: 0,18-0,30; p<0,001).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
----------------	----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	---------

## Sobrevida livre de doença em CPNPC estágio IB – IIIA

Avaliação de certeza							Sumário dos resultados	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1 <sup>b</sup>	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	A sobrevida livre de doença aos 48 meses foi de 73% (IC95% 67 a 78) no grupo osimertinibe e 38% (IC95% 32 a 43%) no grupo placebo (HR: 0,27; IC 95% 0,21-0,34; p<0,001). O risco de recidiva da doença ou morte foi 73% menor no grupo osimertinibe que no grupo placebo.	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
<b>Eventos Adversos Totais e Sérios</b>									
1 <sup>c</sup>	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Os EA mais comumente relatados (de todas as causalidades) foram diarreia (osimertinibe 47% vs placebo 20%), paroníquia (27% vs 1%) e pele seca (25% vs 7%). Doença pulmonar intersticial foi relatada em 11 (3%) e em nenhum paciente nos grupos de osimertinibe e placebo, respectivamente; todos os EA foram de grau 1 ou 2 e nenhum foi fatal. Os efeitos cardíacos foram relatados em 19 (6%) e nove (3%) pacientes nos grupos de osimertinibe e placebo, respectivamente. O eletrocardiograma QT prolongado foi relatado em 30 (9%) pacientes no grupo osimertinibe e oito (2%) pacientes no grupo placebo.	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Avaliação de certeza							Sumário dos resultados	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							<p><b>EA Totais :</b></p> <p><u>Osimertinibe</u>= 98% (330); Placebo= 90% (309)</p> <p><b>EA de grau ≥ 3</b></p> <p><u>Osimertinibe</u>= 23%;</p> <p>Placebo= 14%</p> <p><b>EA sérios</b></p> <p><u>Osimertinibe</u>= 20%</p> <p>Placebo= 14%</p> <p><b>EA relacionados ao medicamento em estudo (todos os graus)</b></p> <p><u>Osimertinibe</u>= 91%</p> <p>Placebo= 58%</p>		



- ❑ A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio da metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para os desfechos de maior relevância clínica: SLD, SG, qualidade de vida e eventos adversos.
- ❑ A qualidade da evidência foi considerada alta para todos os desfechos avaliados.

- ❑ *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*: aprovou a incorporação do osimertinibe, considerando a duração de tratamento de no máximo 3 anos, interrupção do tratamento em caso de progressão, e, ainda, a aprovação ocorreu sob condições de negociação do valor do medicamento.
- ❑ *Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* : O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* não recomendou o medicamento para tratamento adjuvante de estágio IB a IIA, apenas para tratamento do câncer de pulmão avançado estágio IIIB ou IV.
- ❑ *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*: Osimertinibe é recomendado para uso no *Cancer Drugs Fund* como tratamento adjuvante após ressecção completa do tumor em adultos com CPNPC em estágio 1b a 3a, cujos tumores têm deleções do éxon 19 do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou éxon 21 (L858R) mutações de substituição.
- ❑ A Conitec (Brasil) não avaliou a tecnologia até o momento.

## Dados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** Custo-utilidade
- **Comparador:** Cuidados usuais
- **Razão de custo-utilidade incremental (RCUI):** R\$ 413.183,98 por AVAQ

- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:**
  - Observou-se uma falta de transparência na descrição metodológica da análise, onde faltam detalhes sobre a extrapolação das curvas que definem as probabilidades de transição do modelo, na descrição do comparador nas fases após a progressão metastática e nas publicações referenciadas que embasaram os dados de utilidades.
  - A análise da planilha do modelo identificou algumas inconsistências principalmente nas curvas extrapoladas relacionadas a progressão metastática de primeira linha. No entanto, a análise de sensibilidade determinística mostrou um peso menor nessas variáveis para o resultado da decisão. Já as utilidades mostraram um peso significativo, mas a referência do dado está inadequada.


## AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- **População-alvo:** 282 pacientes em 5 anos, média anual de 56
- **Comparadores:** Cuidados usuais
- **Difusão:**
  - Cenário 1: Evolução de 40% a 80% em 5 anos
  - Cenário 2: Evolução de 80% a 100% em 5 anos
  - Cenário 3: Evolução de 20% a 40% em 5 anos
- **Impacto orçamentário incremental:**
  - Cenário 1: R\$ 97,0 milhões, com média anual de R\$ 19,4 milhões
  - Cenário 2: R\$ 151,3 milhões, com média anual de R\$ 30,3 milhões
  - Cenário 3: R\$ 48,7 milhões, com média anual de R\$ 9,7 milhões

- ❑ As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia do tratamento adjuvante com Osimertinibe para CPNPC são baseadas em um ensaio de fase III, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em pacientes adultos com mutação positiva de EGFR em estágio IB-IIIa completamente ressecado (definido como deleções do éxon 19 do EGFR ou mutações de substituição do éxon 21 [L858R]);
- ❑ O tratamento com Osimertinibe resultou num prolongamento estatisticamente significativo da sobrevida livre de doença (SLD) em comparação com o placebo;
- ❑ O benefício clínico se confirmou também para os desfechos secundários (sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde, eventos adversos totais e sérios, sobrevida livre de doença no SNC, recorrência locoregional ou local). O estudo foi considerado com baixo risco de viés e a evidência de alta qualidade.
- ❑ A avaliação econômica apontou para uma RCEI de R\$ 413.183,98 por AVAQ. Já o impacto orçamentário médio anual estimado, para uma população média de 56 pacientes, variou de R\$ 9,7 milhões a R\$ 30,3 milhões, sendo o cenário de maior difusão aquele considerado mais provável, dado o potencial curativo e a lacuna terapêutica.




 DISQUE ANS  
0800 701 9656

 Formulário eletrônico  
[www.gov.br/ans](http://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)



25ª Reunião Técnica da COSAÚDE

23/01/2024

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	AKNAR FREIRE DE CARVALHO CALABRICH	AMB/SBOC
2	ANA CARLA DE SOUZA NOGUEIRA	COFFITO
3	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
4	ANDREIA APARECIDA OLIVEIRA BESSA	FEBRARARAS
5	ANNA PAULA N. DE SOUSA	ANS
6	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
7	ARTHUR ACCIOLY ROSA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA
8	BEATRIZ BATTISTELLA NADAS	CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS MUNICIPAIS DE SAÚDE - CONASEMS
9	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
10	CARKA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
12	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
13	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
14	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
15	CASSIO IDE ALVES	CASSIO IDE ALVES
16	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
17	CLARISSA BALDOTTO	GRUPO BRASILEIRO DE ONCOLOGIA TORÁCICA
18	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS - ABRA
19	CLESO ANDRE GUIMARÃES JUNIOR	CFO
20	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
21	DANIELLE KIERTSMAN HARARI	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS
22	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ABRAMGE
23	FABIANA ZANGIACOMO DA SILVA BOSNICH	SANOFI



24	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
25	FLAVIA HARUMI RAMOS TANAKA	ANS
26	GEISA DOS SANTOS LUZ	AFAG
27	GEORGIA ANTONY GOMES DE MATOS	SESI DEPARTAMENTO NACIONAL - REPRESENTANDO A CNI
28	GRACCHO BOGÉA DE MELO E ALVIM NETO	FBH
29	GUSTAVO NADER MARTA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA
30	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
31	JACQUELINE NUNES DE MENEZES	SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA ONCOLÓGICA
32	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
33	JOSE MAURICIO S. C. MOTA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA (SBOC)
34	LARA CRISTINA SANTOS DE OLIVEIRA	LARA CRISTINA SANTOS DE OLIVEIRA
35	LEONARDO MOTTA SOARES	AGENCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
36	LETICIA JABASE	ASTRAZENECA
37	LETÍCIA RIGO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR
38	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA
39	LUCIANA HOLTZ DE CAMARGO BARROS	ONCOGUIA/CNS
40	LUIZ FERNANDO DE OLIVEIRA MODERNO	COFFITO
41	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
42	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS
43	MARIA CECILIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA	AFAG
44	MARIA CRISTINA DE SOUZA LEÃO ATTAYDE	SECRETARIA DE REFORMAS ECONÔMICAS - MINISTÉRIO DA FAZENDA
45	MARTA SUNDFELD	ANS
46	MAURICIO DENER CORDEIRO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA
47	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
48	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
49	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
50	NORMA DE PAULA MOTTA RUBINI	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA
51	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA
52	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

53	RENE JOSÉ MOREIRA DOS SANTOS	CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE CONASS
54	RILDO PINTO DA SILVA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA
55	ROBERTOVELLASCO	FBH
56	RÔMULO BEZERRA MARQUES	FEBRARARAS- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS RARAS
57	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL UNIMED BH
58	SIMONE ASSUMPCÃO PEROBA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DO COMERCIO
59	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
60	VALERIA NASCIMENTO BRION	CNC
61	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS
62	VILMA DUARTE	ABRAZ
63	WAGNER GONÇALVES SALTORATO	APAE BRASIL
64	WAGNER GUIMARAES GALVAO CESAR	CNS - BIORED
65	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME - MDS.
66	WALQUIRIA CRISTINA BATISTA ALVES	ABRAZ- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER