

PROCESSO Nº: 33910.004933/2023-67

NOTA TÉCNICA Nº 17/2023/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO

INTERESSADOS:

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
DIRETORIA DE NORMAS E HABILITAÇÃO DOS PRODUTOS - DIPRO
DIRETORIA ADJUNTA DA DIPRO - DIRAD/DIPRO
GERÊNCIA GERAL DE REGULAÇÃO ASSISTENCIAL - GGRAS
GERÊNCIA DE COBERTURA ASSISTENCIAL E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - GCITS

1. ASSUNTO

- 1.1. Trata-se de **Nota Técnica de Recomendação Final – NTRF**, que tem por objetivo apresentar:
- I - as recomendações finais para as Propostas de Atualização do Rol – PAR elegíveis vinculadas às Unidades de Análise Técnica - UAT nº 71 e nº 74, para fins de deliberação quanto à atualização do Rol;
 - II - o relatório de consolidação da participação social ampliada (Consulta Pública nº 107/2023 e Audiência Pública nº 28/2023);
 - III - os relatórios finais da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar - COSAÚDE, elaborados em sua 15ª Reunião Técnica – RT; e
 - IV - a versão final da minuta de resolução normativa para atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

2. CONTEXTO

- 2.1. O rito processual de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde é regulamentado pelas disposições da Lei nº 9.656/1998 (alterada pela Lei nº 14.307/2022) e da Resolução Normativa - RN nº 555/2022.
- 2.2. A presente NTRF trata do resultado da etapa de avaliação final das PARs elegíveis vinculadas às UAT nº 71 (SEI nº [26049253](#)) e nº 74 (SEI nº [26049255](#)) e visa apresentar os itens dispostos nos artigos 29 e 30 da RN nº 555/2022, conforme segue:

Art. 29. Finalizadas as discussões nas RTs, a unidade competente da DIPRO apresentará NTRF, que será objeto de deliberação da DICOL e deverá conter:

I - as recomendações finais das propostas de atualização do Rol submetidas à discussão na COSAÚDE;

II - relatório de consolidação da participação social ampliada; e

III - quando couber, minuta da resolução normativa que atualizará a lista de coberturas assistenciais obrigatórias e, se for o caso, de diretrizes de utilização, que compõem o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

Art. 30. O relatório final da COSAÚDE será apresentado à DICOL por ocasião da deliberação da NTRF.

3. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

- 3.1. Em consonância com as etapas do rito processual de atualização do Rol, após uma análise de elegibilidade positiva, foram elaborados pela ANS estudos técnicos (Relatório de Análise Crítica – RAC) para as PAR elegíveis vinculadas às UAT nº 71 (SEI nº [26057489](#)) e nº 74 (SEI nº [26049263](#)), seguidos pela discussão inicial das tecnologias na RT da COSAÚDE nº 13, realizada em 14/02/2023 (<https://www.youtube.com/watch?v=XfPwcahCuDY>), com produção dos relatórios preliminares da comissão, UAT nº 71 (SEI nº [26049242](#)) e nº 74 (SEI nº [26049246](#)), em observância ao § 3º do art. 10-D da Lei nº 9.656/1998.
- 3.2. Ato contínuo, as Recomendações Técnicas Preliminares – RP para as UAT nº 71 e nº 74 foram apresentas à DICOL para apreciação mediante Nota Técnica de Recomendação Preliminar - NTRP, NOTA TÉCNICA Nº 6/2023/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO (SEI nº [26049223](#)), conforme quadro nº 1.

QUADRO Nº 1: RECOMENDAÇÕES PRELIMINARES PARA AS UAT Nº 71 E Nº 74, CONFORME NOTA TÉCNICA Nº 6/2023/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO

PROTOCOLO	PROPONENTE	UAT¹	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR
2022.2.000103	AstraZeneca do Brasil Ltda	71	Olaparibe em associação a bevacizumabe	Tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado (estágio FIGO² III-IV) de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) com status HRD positivo e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, em combinação com bevacizumabe	Desfavorável
2022.2.000105	Bayer S.A.	74	Darolutamida	Tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível em combinação com docetaxel	Desfavorável

¹UAT - Unidade de Análise Técnica

²FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (International Federation of Gynaecology and Obstetrics)

- 3.3. Apreciada a NTRP, foi aprovada pela DICOL, em sua 585ª Reunião Extraordinária, realizada em 27/02/2023, a submissão das recomendações preliminares para as UAT nº 71 e nº 74 aos mecanismos de participação social ampliada, Consulta Pública – CP (nº 107/2023) e Audiência Pública – AP (nº 28/2023), em cumprimento aos incisos III e IV do §11 do art. 10 da Lei nº 9.656/1998.

4. PARTICIPAÇÃO SOCIAL AMPLIADA

- 4.1. Os mecanismos de participação social ampliada têm como objetivo captar as opiniões e os valores dos pacientes, dos atores do mercado de saúde suplementar e da sociedade em geral, quanto às tecnologias e recomendações preliminares elaboradas para as propostas de atualização do Rol elegíveis.
- 4.2. A Consulta Pública - CP relacionada às recomendações preliminares para as UAT nº 71 e nº 74, CP nº 107/2023, foi realizada no período de 02/03/2023 a 21/03/2023, conforme publicação no Diário Oficial da União (DOU) nº 41, Seção 1, pág. 111, de 01/03/2023 (SEI nº [26099737](#)).
- 4.3. Toda documentação relacionada à CP nº 107/2023, inclusive a planilha (SEI nº [26534203](#)) com as contribuições recebidas pela Agência, está disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-no-107-tem-como-objetivo-receber-contribuicoes-para-a-revisao-da-lista-de-coberturas-dos-planos-de-saude>.

QUADRO Nº 2: DISTRIBUIÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES DA CP Nº 107/2023

UAT¹	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	Nº DE CONTRIBUIÇÕES	CONCORDÂNCIAS	DISCORDÂNCIAS	CONCORDÂNCIAS/ DISCORDÂNCIAS PARCIAIS
71	Olaparibe em associação a bevacizumabe	Tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado (estágio FIGO² III-IV) de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) com status HRD positivo e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, em combinação com bevacizumabe	Desfavorável	754	184 (24,4%)	564 (74,8%)	6 (0,8%)
74	Darolutamida	Tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível em combinação com docetaxel	Desfavorável	1965	125 (6,36%)³	1834 (93,33%)	6 (0,3%)

¹UAT - Unidade de Análise Técnica

²FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (International Federation of Gynaecology and Obstetrics)

³Dentre as 125 contribuições registradas como concordantes, 97 apresentaram argumentos desfavoráveis à recomendação preliminar e, portanto, foram reclassificadas como discordantes

- 4.4. Conforme arcabouço legal vigente, as Audiências Públicas - AP ocorrerão nos casos previstos no inciso IV, do parágrafo 11, do art. 10 da Lei nº 9.656/1998. Neste sentido, a audiência pública para a recomendação preliminar desfavorável vinculada às UAT nº 71 e nº 74, AP nº 28/2023, foi realizada em 10/03/2023, conforme publicação no Diário Oficial da União (DOU) nº 41, Seção 3, pág. 125, de 01/03/2023 (SEI nº [26099740](#)).
- 4.5. Toda documentação relacionada à AP nº 28/2023 está disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/audiencias-publicas/audiencia-publica-28>. Adicionalmente, a gravação da AP nº 28/2023 está disponível para visualização no canal institucional da ANS no Youtube, em: <https://www.youtube.com/watch?v=9JV6VsHc85c>.
- 4.6. Após análise das contribuições da CP e da AP, foi elaborado o **Relatório de Consolidação da Participação Social Ampliada**, que integra esta NTRF e comporta os relatórios de consulta pública elaborados para as UATs em pauta nesta NT, nº 71 (SEI nº [26592978](#)) e nº 74 (SEI nº [26592983](#)), e o relatório da AP nº 28 (SEI nº [26475365](#)).
- 4.7. O Relatório de Consolidação da Participação Social Ampliada observa o disposto no art. 9º da Lei nº 13.848, de 25 de junho de 2019, e visa dar transparência à participação da sociedade no processo de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.
5. COSAÚDE
- 5.1. Finalizada a análise das contribuições da participação social ampliada, foi realizada, nos dias 18 e 19/04/2023, a 15ª Reunião Técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, para apresentação dos relatórios de consulta pública e audiência pública vinculados às UAT em comento nesta NTRF.
- 5.2. Concluídas as apresentações dos relatórios CP, foram feitas novas discussões sobre as tecnologias e, em observância ao inciso V, do parágrafo 11, do art. 10, da Lei nº 9.656/1998, elaborados os relatórios com os aportes finais da COSAÚDE para as UAT nº 71 (SEI nº [26504166](#)) e nº 74 (SEI nº [26504169](#)), que integram esta NTRF.
- 5.3. O conteúdo integral da 15ª RT COSAÚDE está disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=63Me6gQuoJ4> (dia 18/04/2023) e <https://www.youtube.com/watch?v=Adyl5RxDTKo&t=550s> (dia 19/04/2023).
6. RECOMENDAÇÃO FINAL
- 6.1. Por todo o exposto, consolidadas as contribuições dos mecanismos de participação social dirigida (RT preliminar e final da COSAÚDE) e ampliada (Consulta Pública e Audiência Pública), e concluídos os estudos técnicos das tecnologias, o quadro nº 3 apresenta as recomendações finais, devidamente motivadas, para as UAT nº 71 e nº 74.
- 6.2. Em relação ao quadro nº 1 desta NT, que trata da etapa de avaliação preliminar, cabe esclarecer que houve mudança das recomendações técnicas vinculadas às UAT nº 71 e 74.

QUADRO Nº 3: RECOMENDAÇÕES FINAIS PARA AS UAT Nº 71 E Nº 74.

UAT¹	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO FINAL	MOTIVAÇÃO
71	Olaparibe em associação a bevacizumabe	Tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado (estágio FIGO² III-IV) de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) com status HRD positivo e que respondem	Favorável	Contribuições adicionais advindas da participação social dirigida e ampliada, contendo documentos/publicações inicialmente não incluídos na análise, bem como o aprofundamento da compreensão do fluxo assistencial da condição, resultaram na alteração da recomendação preliminar desfavorável para uma recomendação final favorável à incorporação ao Rol. Com relação ao teste para definição do status HRD, foi demonstrada que sua validação e disponibilidade, embora recentes, constam no contexto nacional. Do mesmo modo, ficou compreendido que a população alvo da proposta, com status HRD positivo que está em uso de Bevacizumabe durante a quimioterapia, tem somente a opção de utilizar o Bevacizumabe em monoterapia como terapia de manutenção, considerando as tecnologias disponíveis no Rol vigente. O

UAT¹	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO FINAL	MOTIVAÇÃO
		(resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, em combinação com bevacizumabe		estudo PAOLA-1, referência para análise da tecnologia proposta, indicou que Olaparibe em associação ao Bevacizumabe reduziu significativamente o risco de progressão da doença (67%) e o risco de morte (38%) no grupo HRD positivo. A tecnologia apresentou um perfil de toxicidade manejável, embora os resultados tenham como referência a população geral do estudo PAOLA-1, independentemente do status HRD. As limitações metodológicas associadas às evidências derivadas de análise de subgrupo, impactando na certeza de evidência quando da aplicação da ferramenta GRADE, bem como a disponibilização preliminar (aguardando publicação em periódico) dos dados para SG (sobrevida global), foram consideradas na análise com a devida cautela. Por fim, a revisão da linha de cuidado e o respectivo recálculo do impacto orçamentário resultaram em estimativa menor do que a anteriormente apresentada.
74	Darolutamida	Tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível em combinação com docetaxel	Favorável	Com relação à terapia tripla (Darolutamida associada a Docetaxel e Terapia de Privação Androgênica - TPA) para pacientes com câncer de próstata metastático sensível à castração, as evidências apontam para ganhos em sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Embora não tenham sido identificados estudos de comparação direta entre a terapia em questão e Apalutamida e/ou Enzalutamida, que são as opções atualmente disponíveis no Rol, contribuições encaminhadas na participação social ampliada (Consulta Pública), contendo informações sobre o mascaramento do estudo, resultaram em reclassificação do conjunto final das evidências na ferramenta GRADE como certeza de evidências de moderada a alta, o que justifica a alteração da recomendação preliminar desfavorável para uma recomendação final favorável à incorporação ao Rol.

¹UAT - Unidade de Análise Técnica
²FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (International Federation of Gynaecology and Obstetrics)

7. **TESTE DE DEFICIÊNCIA DE RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA - HRD**
- 7.1. Considerando a indicação de uso do medicamento antineoplásico oral Olaparibe, em associação a bevacizumabe, apresentada na UAT nº 71, verifica-se que a elegibilidade para uso da medicação no tratamento de manutenção do carcinoma de ovário é determinada pela presença de Deficiência de Recombinação Homóloga - HRD.
- 7.2. O termo HRD, do inglês “Homologous Recombination Deficiency” e no português “Deficiência de Recombinação Homóloga”, é utilizado para determinar que o principal mecanismo de reparo do DNA, que ocorre quando há quebra da dupla fita, está ineficiente. A Deficiência de Recombinação Homóloga - HRD leva à instabilidade cromossômica, que é traduzida citogeneticamente à grandes perdas do DNA.
- 7.3. O teste que determina o status da deficiência de recombinação homóloga, se positiva ou negativa, não tem, atualmente, previsão de cobertura obrigatória no âmbito da saúde suplementar. Nesse sentido, em vista da recomendação final favorável para a UAT nº 71, propõe-se a incorporação ao Rol do procedimento/teste em comento, para o diagnóstico de elegibilidade de pacientes com indicação de uso de medicação em que a bula ou a diretriz de utilização determine a análise de deficiência de recombinação homóloga para o início do tratamento.
- 7.4. Para fins da atualização dos Anexos I e II, da RN nº 465/2021, sugere-se a adoção dos seguintes parâmetros e terminologias:

Nome do procedimento	TESTE DE DEFICIÊNCIA DE RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA, HRD (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
Segmentação assistencial	Ambulatorial, Hospitalar (com ou sem obstetrícia) e Referência
Procedimento de alta complexidade (PAC)	Sim
Diretriz de Utilização - DUT	Cobertura obrigatória para o diagnóstico de elegibilidade de pacientes com indicação de uso de medicação em que a bula ou a diretriz de utilização determine a análise de deficiência de recombinação homóloga para o início do tratamento

8. **MINUTA DE RESOLUÇÃO NORMATIVA**
- 8.1. Em observância ao inciso III do art. 29 da RN nº 555/2022, a versão final da minuta de resolução normativa para atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde encontra-se anexada ao presente processo (SEI nº [26568581](#)).
9. **CONCLUSÃO**
- 9.1. Por todo o exposto, apresenta-se a **Nota Técnica de Recomendação Final - NTRF**, visando seu encaminhamento à Diretoria Colegiada da ANS para:
- a) apreciação do **relatório de consolidação das contribuições da participação social ampliada** (Consulta Pública nº 107/2023 e Audiência Pública nº 28/2023);
 - b) apreciação dos **relatórios finais da COSAÚDE** para as UAT nº 71 e nº 74;
 - c) apreciação e deliberação quanto às **recomendações finais** desta área técnica para as UAT nº 71 e nº 74, conforme quadro nº 3 desta NTRF; e
 - d) apreciação e deliberação quanto à **versão final da minuta** para atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.
- 9.2. À consideração superior.



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Eduardo Menezes De Rezende, Coordenador(a) de Gestão de Tecnologias em Saúde**, em 27/04/2023, às 16:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3ºdo art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **MILTON DAYRELL LUCAS FILHO, Gerente de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde (Substituto)**, em 27/04/2023, às 16:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3ºdo art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cecilia de Sa Campello Faveret, Coordenador(a) de Avaliação Econômica em Saúde**, em 27/04/2023, às 16:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3ºdo art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **RENATA DE CAMPOS LOPES DA SILVA, Coordenador(a) de Apoio à Gestão**, em 27/04/2023, às 16:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3ºdo art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Marques Martins, Gerente-Geral de Regulação Assistencial**, em 27/04/2023, às 17:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3ºdo art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://www.ans.gov.br/sei/autenticidade>, informando o código verificador **26561234** e o código CRC **9873F4F3**.

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

CONSULTA PÚBLICA Nº 107: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES

1. TECNOLOGIA E RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	
Nº UAT	71
Proponente	Astrazeneca do Brasil LTDA.
Tipo de PAR	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Tecnologia em saúde	Olaparibe e bevacizumabe
Indicação de uso	Olaparibe em combinação com bevacizumabe como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado (estágio FIGO III-IV) de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) com status HRD positivo e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, em combinação com bevacizumabe. As pacientes devem ter iniciado o tratamento com bevacizumabe durante a quimioterapia.
Recomendação Preliminar	Desfavorável à Incorporação

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT- Unidade de Análise Técnica

2. VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

2.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião, antes da análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Discordo da recomendação preliminar	564	74,80%
Concordo com a recomendação preliminar	184	24,40%
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	6	0,80%
Total Geral	754	100

2.2. Quantidade ajustada de contribuições por tipo de opinião, após análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Discordo da recomendação preliminar	688	91,25%
Concordo com a recomendação preliminar	32	4,24%
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	6	0,80%

Não se aplica	28	3,71%
Total	754	100,0%

Observações quanto ao ajuste da quantidade de contribuições:

Para algumas contribuições, foram observadas claras dissonâncias entre as opiniões escolhidas e as justificativas apresentadas. Neste caso, em relação à recomendação preliminar:

- 152 opiniões concordantes foram reclassificadas como discordantes;
- 28 opiniões não relacionadas à tecnologia em análise foram reclassificadas na categoria “Não se aplica”.

2.3. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	239	31,70%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	133	17,64%
Conselho Profissional	100	13,26%
Outro	91	12,07%
Interessado no tema	85	11,27%
Paciente	39	5,17%
Sociedade médica	15	1,99%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	12	1,59%
Empresa/Indústria	11	1,46%
Grupos/associação/organização de pacientes	7	0,93%
Instituição de saúde	6	0,80%
Consultoria	5	0,66%
Instituição acadêmica	4	0,53%
Operadora	2	0,27%
Prestador	2	0,27%
Entidade representativa de operadoras	1	0,13%
Órgão de defesa do consumidor	1	0,13%
Órgão governamental	1	0,13%
Total	754	100,0%

3. RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

Concordantes

- Baixa certeza da evidência;
- Dados de sobrevivência global imaturos;
- Teste de detecção de HRD não incluído no Rol.

Discordantes

- Melhora da qualidade de vida;
- Aumento de sobrevida;
- Não há tratamento alternativo;
- Ampliação das opções terapêuticas;
- Direito constitucional;
- Tecnologia eficaz.

4. ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

4.1. Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

A favor da recomendação preliminar:

1. *“As evidências disponíveis para análise do subgrupo de pacientes com status HRD positivo (cerca de 48% da amostra) não compartilham da mesma certeza de evidência para toda a população do estudo.”* – Entidade representativa de operadoras
2. *“...o método de randomização usado no estudo não incluiu entre os critérios de estratificação o status HRD, fato que torna a análise inadequada para fins comparativos.* – Entidade representativa de operadoras

Contra a recomendação preliminar:

1. *“... a adição de olaparibe de manutenção forneceu um benefício significativo de sobrevida livre de progressão, que foi substancial em pacientes com tumores HRD-positivos, incluindo aqueles sem mutação BRCA, segundo os achados do Estudo Paola-1.”* – Sociedade médica.
2. *“...Os dados atualizados do estudo clínico de aprovação regulatória de Olaparibe mostraram que a terapia de manutenção de dois anos com olaparibe reduziu o risco de progressão da doença ou morte em 59%, apresentando uma sobrevida livre de progressão mediana de 46,8 meses versus 17,6 meses para o placebo. De modo importante, o Paola-1 apresentou SG final na população HRD positiva com pacientes vivas em 60 meses de 65,5% olaparibe+Beva versus 48,4% do placebo, com 38% de redução de risco de morte.* – Profissional
3. *“...Dessa forma, o entendimento teórico dos pareceristas da ANS de que a análise de subgrupo pode inflar o risco de erro tipo I (falso positivo) devido às comparações adicionais de análise pré-especificada em população HRD são equivocadas e não alinhadas ao que de fato ocorre no mundo real...”* – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
4. *“... Como sugestão, foi realizado o teste de interação (qui-quadrado) a partir de um corte de dados de 42 meses, no desfecho primário (sobrevida livre de progressão) e secundário (sobrevida global).”* – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
5. *Diversas sociedades médicas como a ASCO, ESMO e NCCN (Tew et al. 2020; ESMO 2022; NCCN 2022), incluindo a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC, 2022), agências regulatórias (FDA, 2020; EMA, 2022; Fujiwara et al., 2021) e agências de ATS (HAS, 2021; NICE, 2021; SMC,*

2021) recomendam o uso de olaparibe associado à bevacizumabe na população HRD ." – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

Análise:

Em ensaios clínicos randomizados, análises de subgrupos que se baseiam em características avaliadas após a randomização, como é o caso do *status* HRD no estudo PAOLA-1, violam os princípios da randomização e, por isso, devem ser interpretadas com cautela. Quando múltiplas análises são realizadas (múltiplos desfechos, múltiplos subgrupos de pacientes, dentre outros) análises estatísticas adicionais são necessárias a fim de controlar o erro tipo I (1-6).

Ressalta-se, ainda, que **os autores do estudo PAOLA-1 reconheceram as limitações das análises do subgrupo HRD e declararam que estas análises devem ser consideradas com cautela devido ao risco potencial de vieses estatísticos (viés de seleção)**, dado que apenas 82% da população ITT do estudo PAOLA-1 tiveram um teste HRD conclusivo e porque pode haver viés causado por desbalanço, dado que a randomização não foi estratificada de acordo com o *status* HRD (7 - Apêndice Suplementar página 14).

Os pareceristas reconhecem a inovação do tratamento para a população global do estudo PAOLA-1, entretanto, para o subgrupo do pedido de atualização do Rol (pacientes HRD positivo), a confiança da evidência dos desfechos teve que ser rebaixada no domínio que avalia o risco de viés, o que levou ao resultado global do GRADE com confiança baixa, o que significa que a confiança na estimativa do efeito é limitada e o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito observada. Além disso, é importante destacar que os dados de sobrevida global, com 55,3% dos dados maduros, foram apresentados sob a forma de resumo de congresso e, por isso, não foi possível realizar avaliação da qualidade desta evidência.

Finalmente, cabe ressaltar que em seu parecer sobre a tecnologia para a mesma indicação, o **National Institute For Health And Care Excellence (NICE) também expressou preocupações quanto à certeza da evidência para este subgrupo**, afirmando que os resultados para pacientes HRD+ são exploratórios e que, portanto, devem ser considerados com cautela (8).

O NICE, em sua recomendação publicada em abril de 2021, reconhece que o tratamento com olaparibe associado ao bevacizumabe é uma inovação para o câncer de ovário avançado e que a evidência do estudo PAOLA-1 sugere um efeito no tratamento do subgrupo com HRD. Porém, ressalta que há incerteza sobre esta evidência, fazendo com que as estimativas de custo-efetividade sejam incertas. Por isso, o tratamento de manutenção com olaparibe + bevacizumabe **não é recomendado para uso rotineiro no sistema de saúde público inglês (National Health Service – NHS)** e é restrito ao programa *Cancer Drugs Fund*, para o tratamento de alguns pacientes com coleta conjunta de evidências sobre este uso. De acordo com o plano do *Cancer Drugs Fund – Managed Access Agreement*, a análise final dos dados de sobrevida global (incluindo o subgrupo HRD positivo) será realizada quando 60% dos dados de sobrevida global estiverem maduros ou após três anos das análises de sobrevida livre de progressão. Portanto, a recomendação do NICE não é livre da constatação de incerteza nos dados para o grupo de HRD positivo, assim como o relatório dos pareceristas da ANS (9,10).

Da mesma forma, a recomendação do *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, de dezembro de 2021, está condicionada às negociações aprovadas do *NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS)* que podem incluir desde um desconto simples no preço de tabela do NHS até esquemas complexos como, por exemplo, estoque fornecido a custo zero, limite de dose por gasto ou esquemas baseados em resultados (baseados na resposta dos pacientes ao tratamento). Para a recomendação do olaparibe

+ bevacizumabe para câncer de ovário avançado, o PAS adotado pela SMC levou em consideração um desconto confidencial oferecido pela empresa farmacêutica que melhorou a relação custo-efetividade da intervenção (11,12).

A recomendação da agência francesa *Haute Autorité de Santé* (HAS) é referente à população de câncer de ovário avançado HRD positivo, com os mesmos dados apresentados neste parecer. Em seu relatório publicado em abril de 2021, é enfatizado que os resultados se referem uma análise de subgrupo planejada *a priori*, mas não integrada aos métodos para levar em consideração o erro tipo 1 e que a significância estatística deste resultado não foi demonstrada formalmente. Além disso, o relatório destaca a ocorrência de eventos adversos de grau ≥ 3 e a falta de conclusão sobre os resultados de qualidade de vida, de modo que o “comitê de transparência” responsável pelo relatório concluiu que o tratamento fornece um valor clínico agregado pequeno (13,14).

Importante ressaltar também que as sociedades médicas como *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e *European Society for Medical Oncology* (ESMO) realizam recomendações sem avaliar a relação de custo-efetividade ou impacto orçamentário das tecnologias, os quais estão preconizadas nas diretrizes para atualização do Rol da ANS.

4.2. Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

A seguir serão apresentadas as contribuições mais relevantes sobre a avaliação econômica e análise de impacto orçamentário com manifestação contrária à recomendação preliminar. Para facilitar o entendimento, após cada contribuição será apresentada a resposta dos pareceristas.

1. “...Em diversos pontos do documento RAC da ANS, verifica-se que não houve a compreensão em sua totalidade da população que se beneficiará de olaparibe associado à bevacizumabe.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
2. “...bevacizumabe associado à quimioterapia tem sido empregada em pacientes que apresentam um risco elevado de recidiva da doença, tais como aquelas com alto volume de doença, ou que apresentam estágio III candidato à neoadjuvância ou com doença residual após citorredução primária, ou estágio IV ao diagnóstico.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
3. “Os pareceristas da ANS sugeriram comparadores que não possuem evidência de benefício em população elegível à manutenção com bevacizumabe.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
4. “...As novas análises elaboradas pelos pareceristas superestimam uso de recursos ao considerar que todas as pacientes com câncer de ovário seriam expostas à quimioterapia associada a bevacizumabe em primeira linha.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

As estimativas iniciais de impacto orçamentário não se restringiram às terapias de manutenção com o objetivo de representar a complexidade do cenário no qual a terapia seria utilizada. Nesse sentido, foram incluídas todas as possibilidades de condutas terapêuticas atualmente disponíveis no Rol para a população de mulheres com câncer de ovário epitelial HRD+.

De toda forma, tendo em vista as contribuições recebidas âmbito da reunião da Cosaúde e na Audiência Pública, considerou-se necessária a realização de uma tutoria com especialista sobre esta tecnologia. A partir desse conjunto de informações, foi realizada uma análise de sensibilidade, mediante a revisão de alguns dos parâmetros adotados nos cálculos do impacto orçamentário.

Em suma, foi adotado um parâmetro adicional para a estimativa da população elegível, correspondente aos pacientes que estariam aptos à utilização da quimioterapia associada à bevacizumabe. Consequentemente, como comparador, foi considerado apenas o uso do bevacizumabe em monoterapia.

Esses novos cenários apontaram para um impacto orçamentário incremental médio anual variando de 43,2 milhões a 44,4 milhões por ano, para uma população alvo média de 104 pacientes por ano.

5. *“Dessa forma, diferente do entendimento dos pareceristas, o esquema de olaparibe bevacizumabe como manutenção não representa a ampliação das opções de tratamento de manutenção atualmente disponíveis para pacientes com status HRD positivo.”* – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

Atualmente, os seguintes tratamentos de manutenção estão disponíveis no Rol para pacientes com *status* HRD+ recentemente diagnosticado: bevacizumabe (para pacientes que utilizaram este medicamento associado à quimioterapia), olaparibe em monoterapia (para pacientes BRCA+) e niraparibe. Desta forma, a incorporação da manutenção com olaparibe + bevacizumabe representaria a ampliação das opções de tratamento de manutenção atualmente disponíveis para estas pacientes.

6. *“...O teste de BRCA tumoral (somático) para câncer de ovário está incorporado desde 2022, de forma que o HRD, portanto, está parcialmente incorporado no Rol da ANS. (ANS, 2022a).”* – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
7. *“...O argumento de que “o teste HRD não está incluído no ROL e, portanto, a tecnologia não deveria ser incorporada”, é frágil, tendo em vista que outras diversas incorporações de medicamentos oncológicos teste-dependentes já ocorreram não necessariamente de forma concomitante à DUT específica para a testagem.”* – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

O teste BRCA não substitui o teste HRD. O teste HRD não está incluído no Rol.

O fato do teste HRD não estar incluído no Rol não é condicionante para incorporação da tecnologia. No entanto, é um fator que deve ser considerado nas análises econômicas e de impacto orçamentário e na viabilização de sua disponibilização.

8. *“...Convém reforçar ainda, como exposto na apresentação do demandante e discutido no COSAUDE, olaparibe e bevacizumabe estão incluídos na lista de medicamentos isentos de ICMS destinados ao tratamento de câncer (Convênio ICMS nº 162/94) e, portanto, a medida contribui para redução do impacto orçamentário do tratamento de câncer de ovário e deve ser considerada na decisão da Agência.”* – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

Para fins da análise econômica, quando da incorporação de tecnologias em saúde, é essencial a utilização de preços de referência para os medicamentos, de forma padronizada, especialmente para

manter uma consistência comparativa entre a tecnologia proposta e seus comparadores, trazendo mais transparência para o processo e estabilidade nos resultados.

No rito processual de atualização do Rol, o inciso II do parágrafo 11 do art. 10 da Lei nº 9.656/1998 obriga apresentação do preço estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A CMED é o órgão interministerial responsável pela regulação econômica do mercado de medicamentos no Brasil, que estabelece limites para preços de medicamentos, adota regras que estimulam a concorrência no setor, monitora a comercialização e aplica penalidades quando suas regras são descumpridas.

Nesse sentido, o preço estabelecido no âmbito da CMED, sem descontos, é o parâmetro oficial, aplicável ao país como um todo, que permite a comparabilidade de estimativas econômicas de diferentes tecnologias, numa perspectiva mais conservadora. As eventuais variações de preços podem ser apresentadas nas análises de sensibilidade dos estudos econômicos.

9. *“De modo importante, o cálculo de impacto orçamentário elaborado pelos pareceristas desconsidera a jornada completa de cuidado do câncer de ovário, não incluindo os custos relacionados ao manejo dos eventos adversos, tratamentos subsequentes, acompanhamento das pacientes e cuidados de fim de vida.”* – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

De fato, os custos supracitados são relevantes. Porém, incluir nas análises os custos de tratamentos subsequentes, acompanhamento e cuidados de fim de vida, quando estes parâmetros são consequência da eficácia da tecnologia, poderia resultar em uma análise baseada em premissas incertas já que, como mencionado anteriormente, a certeza na evidência para o subgrupo HRD positivo é baixa.

Quanto aos custos relacionados aos eventos adversos de grau 3 ou superior, o proponente não apresentou o microcusteio sobre o manejo da neutropenia, diarreia e hipertensão, mas citou o estudo de Fernandes *et al.* (2010) como fonte dos dados. Nas referências do dossiê, identificamos o estudo de Fernandes *et al.* (1) publicado em 2011 que se trata de um resumo de evento em que não foram encontrados os valores constantes na tabela 11 do dossiê do proponente (que apresenta o custo total do manejo destes eventos adversos). Diante da impossibilidade de verificar os custos do manejo destes eventos, os pareceristas optaram por não incluir custos relativos a eventos adversos na nova análise. No entanto, cabe ressaltar que, dentre os eventos considerados pelo proponente em suas análises, todos, exceto a hipertensão, ocorreram em maior frequência no grupo intervenção (7), de forma que é possível que não incluir os custos de eventos adversos esteja, na verdade, beneficiando a tecnologia.

10. *“...Sobre a “falta de transparência sobre a composição de custos dos eventos adversos”: por favor consultar o relatório na página 32 e anexo 1 e a aba “MC” da planilha em Excel. Todos os custos estão indicados.”* – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

O proponente apresentou o custo total do manejo da neutropenia, diarreia e hipertensão porém sem explicitar seu detalhamento. Como referência, citou o estudo de Fernandes *et al.* (2010). Nas referências do dossiê, identifica-se apenas o estudo de Fernandes *et al.* (15) de 2011, que se trata de um resumo no qual não foram identificados os valores informados pelo proponente na página 32 de

seu dossiê. Na aba “MC” da planilha em Excel a mesma referência é citada. O Anexo 1 não contém os custos relacionados ao manejo destes três eventos adversos.

11. *“...Sobre a “falta de inclusão de quimioterapias de primeira linha e linhas subsequentes no modelo”: por favor consultar o relatório na página 28 e as abas “custo unitário” e “custo drogas”. – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*

O proponente não incluiu em suas análises os custos da quimioterapia de primeira linha. Os custos apresentados na página 29 do dossiê do proponente e nas abas “custo unitário” e “custos drogas” referem-se à quimioterapia dos tratamentos subsequentes decorrentes da progressão da doença.

12. *“...Sobre “a estimativa de custos de tratamento do câncer metastático se baseou em um estudo americano”: por favor consultar a primeira linha do último parágrafo da página 31, onde mencionamos que não foram incluídos esses custos.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*

Apesar do proponente mencionar na página 31 de seu dossiê que os custos relacionados ao tratamento do câncer metastático não foram incluídos, na continuação do mesmo parágrafo que termina na página 32, lê-se:

“O estudo apurou-se um custo médio anual por paciente de US\$ 140.124. Tal valor foi ajustado para o cenário brasileiro considerando uma taxa de câmbio de R\$ 5,40 para cada US\$ e o índice de Paridade de Poder de Compra (PPP, do inglês *Purchasing Power Parities*) de 2,311, resultando em um custo anual de R\$ 327.420,85, ou um custo mensal de R\$ 27.285,07. Dada a incerteza sobre esse dado, ele foi amplamente explorado em análise de sensibilidades variando este parâmetro em 50% do valor base.”

Conclui-se, desta forma, que o texto do dossiê está contraditório quanto à inclusão destes custos.

13. *“...Sobre as críticas com relação às curvas utilizadas incluindo as extrapolações, o comentário dos pareceristas é teórico e pode ser contornado com as seguintes premissas: a curva do modelo econômico é criada a partir de critérios rígidos de modelagem, com valores de AIC e BIC (claramente descritos na Tabela 4), bem como, a SLP se assemelha aos dados de follow up de 60 meses do estudo PAOLA-1.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*

O modelo paramétrico misto utilizado para extrapolação das curvas pode não ser apropriado pois ele pressupõe que a cura é possível e se baseia na existência de tempos de seguimento longos que excedam o tempo até a cura (16,17), os quais não estão disponíveis para a tecnologia avaliada.

O documento *NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials* (18), em sua página 22, afirma que uma importante limitação dos métodos de inspeção visual e dos testes AIC/BIC é que eles são úteis para verificar os modelos que se ajustam melhor aos dados observados porém têm limitações para determinar o melhor modelo para a porção da curva que extrapola o final do tempo de seguimento do ensaio.

14. “...Sobre a afirmação que “a ausência da representação do limiar de custo-efetividade no plano dificulta a interpretação dos resultados. A curva de aceitabilidade de custo-efetividade não foi apresentada”, o percentual de iterações (simulações) de Monte Carlo abaixo do limiar teórico de 3xPIB per capita (R\$125 mil/QALY), 51% estão abaixo desse valor. A ausência do limiar no plano não torna inviável o parecerista de acessar a planilha submetida. Por favor acessar a aba “PSA” (probabilistic sensitivity analysis) e contar quantas simulações estão abaixo do limiar. A curva de aceitabilidade de custo-efetividade também está nessa aba.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

Na página 38 do dossiê do proponente, é informado que a análise de sensibilidade probabilística indicou que 98% das simulações permaneceram abaixo do limiar teórico de R\$ 125.000,00. Atendendo à solicitação do proponente, os pareceristas recorreram à aba “PSA” e verificaram que cerca de 72% das simulações estão abaixo do limiar de R\$ 125.000,00. Ambos os percentuais se diferem do valor de 51% informado pelo proponente em sua contribuição à consulta pública.

Diante destas inconsistências, os resultados da análise de sensibilidade probabilística não foram apresentados adequadamente.

15. “...a fim de evitar interpretações equivocadas sobre a qualidade do dossiê enviado, gostaríamos de relatar diversas inconsistências no RAC (...) Sobre o market share da análise de impacto proposto pela ANS (chegando a 90% ao final de 5 anos).” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

O *market share* é um parâmetro que carrega grande incerteza devido à dificuldade em se prever a difusão da tecnologia. O *market share* adotado pelo proponente pode estar subestimado.

4.3. Outros assuntos

Contra a recomendação preliminar:

1. “Necessidade de transparência e consistência no processo de avaliação de novas tecnologias em saúde pela ANS” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada.
2. “De acordo com o Artigo 196 da Constituição Federal a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.” – Órgão governamental

Análise:

Compete à ANS elaborar e atualizar regularmente o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde. Atualmente, para promover a atualização do Rol, a ANS deverá observar as disposições da Lei

nº 9656/1998 e da Resolução Normativa nº 555/2022, que regulamenta o rito processual de atualização do Rol.

Em observância às disposições normativas, para promover a incorporação de tecnologias, a ANS deverá avaliar a robustez e a qualidade das evidências científicas disponíveis e os aspectos econômicos (avaliação econômica e análise de impacto orçamentário) das propostas de atualização, visando, desta forma, promover a inclusão de tecnologias eficazes e seguras para os pacientes, sem comprometer a sustentabilidade do setor de saúde suplementar. A análise crítica das Propostas de Atualização do Rol - PAR é realizada seguindo métodos criteriosos e sistematizados, de acordo as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.

Por fim, para formulação de suas recomendações, a ANS considera os aspectos clínicos e econômicos das propostas de atualização, assim como outros aspectos considerados relevantes para o contexto da saúde suplementar. Esses aspectos são balanceados e analisados de modo judicioso pela área técnica da ANS para auxílio à tomada de decisão quanto à atualização do Rol pela Diretoria Colegiada da Agência.

5. OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Referências:

1. Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ*. 30 de março de 2010;340(mar30 3):c117–c117.
2. Dmitrienko A, D’Agostino RB. Multiplicity Considerations in Clinical Trials. Longo DL, organizador. *N Engl J Med*. 31 de maio de 2018;378(22):2115–22.
3. Dmitrienko A, Muysers C, Fritsch A, Lipkovich I. General guidance on exploratory and confirmatory subgroup analysis in late-stage clinical trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 2 de janeiro de 2016;26(1):71–98.
4. Lipkovich I, Dmitrienko A, B. R. Tutorial in biostatistics: data-driven subgroup identification and analysis in clinical trials: I. LIPKOVICH, A. DMITRIENKO AND R. B. D’AGOSTINO, SR. *Statist Med*. 15 de janeiro de 2017;36(1):136–96.
5. Wang X, Piantadosi S, Le-Rademacher J, Mandrekar SJ. Statistical Considerations for Subgroup Analyses. *Journal of Thoracic Oncology*. março de 2021;16(3):375–80.
6. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf
7. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 19 de dezembro de 2019;381(25):2416–28.

8. NICE The National Institute for Health and Care Excellence. Olaparib in combination with bevacizumab for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab [ID1652] bevacizumab [ID1652] Committee Papers [Internet]. 2020. (Single Technology Appraisal). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta693/documents/committee-papers-2>
9. NICE The National Institute for Health and Care Excellence, organizador. Olaparib in combination with bevacizumab for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum based chemotherapy with bevacizumab [TA693] [Internet]. 2021. (Cancer Drugs Fund - Managed Access Agreement). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta693/resources/managed-access-agreement-pdf-9080430445>
10. NICE The National Institute for Health and Care Excellence, organizador. Olaparib plus bevacizumab for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer [Internet]. 2021. (NICE Guidance). Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta693
11. SMC Scottish Medicines Consortium. Decision Explained Medicine: olaparib (brand name: Lynparza®) [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6525/olaparib-lynparza.pdf>
12. NHS National Services Scotland. Patient Access Scheme (PAS) Guidance PAS801-018. PASAG Secretariat; 2020.
13. HAS - Direction de l’Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS olaparib Nouvelle indication [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19027_LYNPARZA_PIC_EI_AvisDef_CT19027.pdf
14. HAS - Medical and Economic Evaluation and Public Health Division. TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY Olaparib New indication [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/lynparza_21042021_summary_ct19027.pdf
15. Fernandes RA, Takemoto MLS, Bines J, Tolentino ACM, Takemoto MMS, Santos PML, et al. PCN31 Sequential Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Targeted Therapies: Adverse Events Associated Costs, from the Public and Private Perspectives in Brazil. Value in Health. novembro de 2011;14(7):A439.
16. Lambert PC, Thompson JR, Weston CL, Dickman PW. Estimating and modeling the cure fraction in population-based cancer survival analysis. Biostatistics. 1o de julho de 2007;8(3):576–94.
17. Othus M, Bansal A, Koepl L, Wagner S, Ramsey S. Accounting for Cured Patients in Cost-Effectiveness Analysis. Value in Health. abril de 2017;20(4):705–9.
18. Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation With Patient-Level Data - Report By The

Decision Support Unit [Internet]. 2013. Disponível em:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf

O relatório de análise da Consulta Pública - CP e a planilha de contribuições estarão disponíveis para download no sítio institucional da ANS (ANS – Acesso à informação - Participação Social) dedicado a apresentação das [consultas públicas encerradas](#). Nesta página, deverá ser localizada a CP de interesse para acesso à documentação.

Relatório Final da COSAÚDE – Olaparibe em combinação com bevacizumabe como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado (estágio FIGO III-IV) de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) com status HRD positivo e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha (UAT 71)

No dia 18 de abril de 2023, na 15ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a análise das contribuições da Consulta Pública n.º 107, em relação à proposta de atualização do Rol para o *Olaparibe em combinação com bevacizumabe como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado (estágio FIGO III-IV) de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) com status HRD positivo e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha*.

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

A área técnica da ANS apresentou o relatório de análise das contribuições da consulta pública para a proposta de atualização do Rol.

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 declararam sua manifestação para registro no presente Relatório Final quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, como segue:

- ABRAMGE, Unidas, CMB, Unimed do Brasil e FENASAUDE mantiveram posicionamento desfavorável, visto que não temos novas evidências apresentadas que permitam mudança de entendimento;
- Procon SP, AMB, COFEN, CNS, Federação Brasileira de Hospitais e Federação Brasileira de Hemofilia manifestaram posição favorável à incorporação.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

UAT 71 – OLAPARIBE EM COMBINAÇÃO COM BEVACIZUMABE

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DE PACIENTES ADULTAS COM CARCINOMA EPITELIAL AVANÇADO DE OVÁRIO COM STATUS HRD POSITIVO E QUE RESPONDEM À QUIMIOTERAPIA EM PRIMEIRA LINHA, BASEADA EM PLATINA, EM COMBINAÇÃO COM BEVACIZUMABE.

ANÁLISE DAS CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 107

15ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

18 de abril de 2023

- ❑ **Nº UAT:** 71
- ❑ **Nº Consulta Pública:** 107, realizada entre 02/03/2023 a 21/03/2023
- ❑ **Proponente:** Astrazeneca do Brasil LTDA.
- ❑ **Tipo de PAR:** Incorporação
- ❑ **Tecnologia:** Olaparibe em combinação com bevacizumabe.
- ❑ **Indicação de uso:** Tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado (estágio FIGO III-IV) de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) com status HRD positivo e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, em combinação com bevacizumabe. As pacientes devem ter iniciado o tratamento com bevacizumabe durante a quimioterapia.
- ❑ **Recomendação preliminar:** Desfavorável, conforme NTRP nº 6/2023/GCITS/GGRAS/DIPRO/DIPRO

❑ **Consulta Pública nº 107/2023**, realizada entre 02/03/2023 a 21/03/2023.

Sítio ANS: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-no-107-tem-como-objetivo-receber-contribuicoes-para-a-revisao-da-lista-de-coberturas-dos-planos-de-saude>



❑ **Audiência Pública nº 28/2023**, realizada em 10/03/2023.

Sítio ANS: <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/sobre-ans/ans-promove-audiencia-publica-28#:~:text=%2D%20Darolutamida%20em%20combina%C3%A7%C3%A3o%20com%20docetaxel,de%20pr%C3%B3stata%20metast%C3%A1tico%20horm%C3%B4nio%20sens%C3%ADvel.>



Gravação: <https://www.youtube.com/watch?v=9JV6VsHc85c>



AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 28/2023



- ❑ A seleção de pacientes baseada no biomarcador faz parte da medicina de precisão em oncologia;
- ❑ A submissão de subgrupo baseado em um biomarcador objetivo tem a intenção de tornar o sistema mais eficiente;
- ❑ O papel do HRD como biomarcador está claro na literatura médica;
- ❑ O biomarcador HRD é preditor de benefício com IPARP;
- ❑ O teste HRD já está validado no país, com valor preditivo positivo de 92%, e está disponível para a população;
- ❑ Pacientes HRD em uso de bevacizumabe durante a quimioterapia se beneficiam do acréscimo de IPARP e essa população não têm acesso ao olaparibe;
- ❑ A monoterapia com olaparibe ou niraparibe não deve ser uma opção para a paciente que recebeu bevacizumabe durante a quimioterapia porque não foi avaliado por nenhum estudo de fase III;
- ❑ O estudo PAOLA-1 mostrou benefício em sobrevida global.



CONSULTA PÚBLICA Nº 107/2023



Quantidade ajustada de contribuições por tipo de opinião, após análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Discordo da recomendação preliminar	688	91,25
Concordo com a recomendação preliminar	32	4,24
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	6	0,80
Não se aplica	28	3,71
Total	754	100,0

Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil do Contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	239	31,70
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	133	17,64
Conselho Profissional	100	13,26
Outro	91	12,07
Interessado no tema	85	11,27
Paciente	39	5,17
Sociedade médica	15	1,99
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	12	1,59
Empresa/Indústria	11	1,46
Grupos/associação/organização de pacientes	7	0,93
Instituição de saúde	6	0,80
Consultoria	5	0,66
Instituição acadêmica	4	0,53
Operadora	2	0,27
Prestador	2	0,27
Entidade representativa de operadoras	1	0,13
Órgão de defesa do consumidor	1	0,13
Órgão governamental	1	0,13
Total	754	100,0

CONCORDANTES

- ☐ Baixa certeza da evidência;
- ☐ Dados de sobrevida global imaturos;
- ☐ Teste de detecção de HRD não incluído no Rol.

DISCORDANTES

- ☐ Melhora da qualidade de vida;
- ☐ Aumento de sobrevida;
- ☐ Não há tratamento alternativo;
- ☐ Ampliação das opções terapêuticas;
- ☐ Direito constitucional;
- ☐ Tecnologia eficaz.

❖ Quanto à avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

Contra a recomendação preliminar:

“... a adição de olaparibe de manutenção forneceu um benefício significativo de sobrevida livre de progressão, que foi substancial em pacientes com tumores HRD-positivos, incluindo aqueles sem mutação BRCA, segundo os achados do Estudo Paola-1.” – Sociedade médica.

“...Os dados atualizados do estudo clínico de aprovação regulatória de Olaparibe mostraram que a terapia de manutenção de dois anos com olaparibe reduziu o risco de progressão da doença ou morte em 59%, apresentando uma sobrevida livre de progressão mediana de 46,8 meses versus 17,6 meses para o placebo. De modo importante, o Paola-1 apresentou SG final na população HRD positiva com pacientes vivas em 60 meses de 65,5% olaparibe Beva versus 48,4% do placebo, com 38% de redução de risco de morte.” – Profissional

“...Dessa forma, o entendimento teórico dos pareceristas da ANS de que a análise de subgrupo pode inflar o risco de erro tipo I (falso positivo) devido às comparações adicionais de análise pré-especificada em população HRD são equivocadas e não alinhadas ao que de fato ocorre no mundo real...” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

“... Como sugestão, foi realizado o teste de interação (qui-quadrado) a partir de um corte de dados de 42 meses, no desfecho primário (sobrevida livre de progressão) e secundário (sobrevida global).” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

“Diversas sociedades médicas como a ASCO, ESMO e NCCN (Tew et al. 2020; ESMO 2022; NCCN 2022), incluindo a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC, 2022), agências regulatórias (FDA, 2020; EMA, 2022; Fujiwara et al., 2021) e agências de ATS (HAS, 2021; NICE, 2021; SMC, 2021) recomendam o uso de olaparibe associado à bevacizumabe na população HRD .” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

Análise:

- ❑ Em ensaios clínicos randomizados, análises de subgrupos que se baseiam em características avaliadas após a randomização, como é o caso do status HRD no estudo PAOLA-1, violam os princípios da randomização e, por isso, devem ser interpretadas com cautela. Quando múltiplas análises são realizadas (múltiplos desfechos, múltiplos subgrupos de pacientes, dentre outros), análises estatísticas adicionais são necessárias a fim de controlar o erro tipo I.
- ❑ Ressalta-se, ainda, que os autores do estudo PAOLA-1 reconheceram as limitações das análises do subgrupo HRD e declararam que estas análises devem ser consideradas com cautela devido ao risco potencial de vieses estatísticos (viés de seleção), dado que apenas 82% da população ITT do estudo PAOLA-1 tiveram um teste HRD conclusivo e porque pode haver viés causado por desbalanço, dado que a randomização não foi estratificada de acordo com o status HRD.

Análise:

- ❑ Os pareceristas reconhecem a inovação do tratamento para a população global do estudo PAOLA-1, entretanto, para o subgrupo do pedido de atualização do Rol (pacientes HRD positivo), a confiança da evidência dos desfechos teve que ser rebaixada no domínio que avalia o risco de viés, o que levou ao resultado global do GRADE com confiança baixa, o que significa que a confiança na estimativa do efeito é limitada e o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito observada. Além disso, é importante destacar que os dados de sobrevida global, com 55,3% dos dados maduros, foram apresentados sob a forma de resumo de congresso e, por isso, não foi possível realizar avaliação da qualidade desta evidência.

Análise:

- ❑ Cabe ressaltar que em seu parecer sobre a tecnologia para a mesma indicação, o National Institute For Health And Care Excellence (NICE) também expressou preocupações quanto à certeza da evidência para este subgrupo, afirmando que os resultados para pacientes HRD+ são exploratórios e que, portanto, devem ser considerados com cautela.
- ❑ O NICE, em sua recomendação publicada em abril de 2021, reconhece que o tratamento com olaparibe associado ao bevacizumabe é uma inovação para o câncer de ovário avançado e que a evidência do estudo PAOLA-1 sugere um efeito no tratamento do subgrupo com HRD. Porém, ressalta que há incerteza sobre esta evidência, fazendo com que as estimativas de custo-efetividade sejam incertas. Por isso, o tratamento de manutenção com olaparibe + bevacizumabe não é recomendado para uso rotineiro no sistema de saúde público inglês (National Health Service – NHS) e é restrito ao programa Cancer Drugs Fund para o tratamento de alguns pacientes, com coleta conjunta de evidências sobre este uso. De acordo com o plano do Cancer Drugs Fund – Managed Access Agreement, a análise final dos dados de sobrevida global (incluindo o subgrupo HRD positivo) será realizada quando 60% dos dados de sobrevida global estiverem maduros ou após três anos das análises de sobrevida livre de progressão. Portanto, a recomendação do NICE não é livre da constatação de incerteza nos dados para o grupo HRD positivo, assim como o relatório dos pareceristas da ANS.

Análise:

- ❑ A recomendação do Scottish Medicines Consortium (SMC), de dezembro de 2021, está condicionada às negociações aprovadas do NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS) que podem incluir desde um desconto simples no preço de tabela do NHS até esquemas complexos como, por exemplo, estoque fornecido a custo zero, limite de dose por gasto ou esquemas baseados em resultados (baseados na resposta dos pacientes ao tratamento). Para a recomendação do olaparibe + bevacizumabe para câncer de ovário avançado, o PAS adotado pela SMC levou em consideração um desconto confidencial oferecido pela empresa farmacêutica que melhorou a relação custo-efetividade da intervenção.
- ❑ A recomendação da agência francesa Haute Autorité de Santé (HAS), publicada em abril de 2021, enfatiza que os resultados se referem a uma análise de subgrupo planejada a priori, mas não integrada aos métodos para levar em consideração o erro tipo 1 e que a significância estatística deste resultado não foi demonstrada formalmente. Além disso, destaca a ocorrência de eventos adversos de grau ≥ 3 e a falta de conclusão sobre os resultados de qualidade de vida, de modo que o comitê de transparência responsável pelo relatório de recomendação concluiu que o tratamento fornece um valor clínico agregado pequeno.
- ❑ Importante ressaltar também que as sociedades médicas como American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e European Society for Medical Oncology (ESMO) realizam recomendações sem avaliar a relação de custo-efetividade ou impacto orçamentário das tecnologias, os quais estão preconizadas nas diretrizes para atualização do Rol.

❖ Quanto à avaliação econômica e à análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

Sobre a população-alvo:

- ☐ “...Em diversos pontos do documento RAC da ANS, verifica-se que não houve a compreensão em sua totalidade da população que se beneficiará de olaparibe associado à bevacizumabe.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
- ☐ “...bevacizumabe associado à quimioterapia tem sido empregada em pacientes que apresentam um risco elevado de recidiva da doença, tais como aquelas com alto volume de doença, ou que apresentam estágio III candidato à neoadjuvância ou com doença residual após citorredução primária, ou estágio IV ao diagnóstico.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
- ☐ “Os pareceristas da ANS sugeriram comparadores que não possuem evidência de benefício em população elegível à manutenção com bevacizumabe.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

Análise:

- ☐ As estimativas iniciais de impacto orçamentário não se restringiram às terapias de manutenção com o objetivo de representar a complexidade do cenário no qual a terapia seria utilizada. Nesse sentido, foram incluídas todas as possibilidades de condutas terapêuticas atualmente disponíveis no Rol para a população de mulheres com câncer de ovário epitelial HRD+.
- ☐ Tendo em vista as contribuições recebidas âmbito da reunião da Cosaúde e na Audiência Pública, considerou-se necessária a realização de uma tutoria com especialista sobre esta tecnologia. A partir desse conjunto de informações, foi realizada uma análise de sensibilidade, mediante a revisão de alguns dos parâmetros adotados nos cálculos do impacto orçamentário.
- ☐ Foi adotado um parâmetro adicional para a estimativa da população elegível, correspondente aos pacientes que estariam aptos à utilização da quimioterapia associada à bevacizumabe. Consequentemente, como comparador, foi considerado apenas o uso do bevacizumabe em monoterapia.
- ☐ Assim, para uma população alvo média de 104 pacientes por ano, os novos cenários apontaram para um impacto orçamentário incremental médio anual variando de 43,2 milhões a 44,4 milhões por ano, sem e com teste HRD, respectivamente.
- ☐ A análise de sensibilidade complementar de IO foi disponibilizada aos membros da Cosaúde.

Sobre o Teste BRCA/HRD:

- ☐ “...O teste de BRCA tumoral (somático) para câncer de ovário está incorporado desde 2022, de forma que o HRD, portanto, está parcialmente incorporado no Rol da ANS. (ANS, 2022a).” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
- ☐ “...O argumento de que “o teste HRD não está incluído no ROL e, portanto, a tecnologia não deveria ser incorporada”, é frágil, tendo em vista que outras diversas incorporações de medicamentos oncológicos teste-dependentes já ocorreram não necessariamente de forma concomitante à DUT específica para a testagem.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

Análise:

- ☐ O teste BRCA não substitui o teste HRD. O teste HRD não está incluído no Rol.
- ☐ O fato do teste HRD não estar incluído no Rol não é condicionante para incorporação da tecnologia. No entanto, é um fator que deve ser considerado nas análises econômicas e de impacto orçamentário e na viabilização de sua disponibilização.

Sobre o Preço CMED:

- ❑ “...Convém reforçar ainda, como exposto na apresentação do demandante e discutido no COSAUDE, olaparibe e bevacizumabe estão incluídos na lista de medicamentos isentos de ICMS destinados ao tratamento de câncer (Convênio ICMS nº 162/94) e, portanto, a medida contribui para redução do impacto orçamentário do tratamento de câncer de ovário e deve ser considerada na decisão da Agência.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

Análise:

- ❑ Para fins da análise econômica, quando da incorporação de tecnologias em saúde, é essencial a utilização de preços de referência para os medicamentos, de forma padronizada, especialmente para manter uma consistência comparativa entre a tecnologia proposta e seus comparadores, trazendo mais transparência para o processo e estabilidade nos resultados. No rito processual de atualização do Rol, o inciso II do parágrafo 11 do art. 10 da Lei nº 9.656/1998 obriga apresentação do preço estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.
- ❑ Nesse sentido, o preço estabelecido no âmbito da CMED, sem descontos, é o parâmetro oficial, aplicável ao país como um todo, que permite a comparabilidade de estimativas econômicas de diferentes tecnologias, numa perspectiva mais conservadora. As eventuais variações de preços podem ser apresentadas nas análises de sensibilidade dos estudos econômicos.

O conteúdo integral do relatório de consulta pública, bem como a planilha de contribuições, estão disponíveis para consulta no sítio institucional da ANS dedicado à apresentação das consultas públicas encerradas. Nesta página, deverá ser localizada a CP de interesse para acesso à documentação.

Consultas Públicas encerradas:

<https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas>

Obrigada!



DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](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)



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

15ª Reunião da COSAÚDE
18/04/2023

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANDRÉA DANTAS MOTA	ANS
3	ANETE MARIA GAMA	ANS
4	ANETE SEVCIOVIC GRUMACH	ASBAI ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA ALERGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA
5	ANNA PAULA N. DE SOUSA	ANS
6	ANNE KARIN BORGES	ANS
7	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	CAMILA PEPE	ORIGIN
10	CARLA VALERIAMARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
12	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
13	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
14	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
16	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
17	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
18	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	ANS
19	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ABRAMGE
20	EDUARDO PAULINO	SBOC
21	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
22	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)
23	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

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

RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO FINAL

Nº da UAT:	71
Classificação:	Ordinária
Unidade cadastral:	TECIND
Tecnologia em saúde:	Olaparibe e bevacizumabe
Indicação de uso:	Tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado (estágio FIGO ² III-IV) de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) com status HRD positivo e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, em combinação com bevacizumabe
Tipo de tecnologia em saúde:	Medicamento
Tipo de PAR:	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Procedimento/evento em saúde no Rol:	TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
Nº da DUT:	64
Nº do Protocolo	2022.2.000103
Recomendação Final da ANS	Favorável
Motivação para a recomendação final	Contribuições adicionais advindas da participação social dirigida e ampliada, contendo documentos/publicações inicialmente não incluídos na análise, bem como o aprofundamento da compreensão do fluxo assistencial da condição, resultaram na alteração da recomendação preliminar desfavorável para uma recomendação final favorável à incorporação ao Rol. Com relação ao teste para definição do status HRD, foi demonstrada que sua validação e disponibilidade, embora recentes, constam no contexto nacional. Do mesmo modo, ficou compreendido que a população alvo da proposta, com status HRD positivo que está em uso de Bevacizumabe durante a quimioterapia,

	tem somente a opção de utilizar o Bevacizumabe em monoterapia como terapia de manutenção, considerando as tecnologias disponíveis no Rol vigente. O estudo PAOLA-1, referência para análise da tecnologia proposta, indicou que Olaparibe em associação ao Bevacizumabe reduziu significativamente o risco de progressão da doença (67%) e o risco de morte (38%) no grupo HRD positivo. A tecnologia apresentou um perfil de toxicidade manejável, embora os resultados tenham como referência a população geral do estudo PAOLA-1, independentemente do status HRD. As limitações metodológicas associadas às evidências derivadas de análise de subgrupo, impactando na certeza de evidência quando da aplicação da ferramenta GRADE, bem como a disponibilização preliminar (aguardando publicação em periódico) dos dados para SG (sobrevida global), foram consideradas na análise com a devida cautela. Por fim, a revisão da linha de cuidado e o respectivo recálculo do impacto orçamentário resultaram em estimativa menor do que a anteriormente apresentada.

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

CONSULTA PÚBLICA Nº 107: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES

1. TECNOLOGIA E RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	
Nº UAT	74
Proponente	Bayer S.A.
Tipo de PAR	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Tecnologia em saúde	Darolutamida
Indicação de uso	Nubeqa (darolutamida) para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível em combinação com docetaxel
Recomendação Preliminar	Desfavorável à Incorporação

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT- Unidade de Análise Técnica

2. VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

2.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião, antes da análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Discordo da recomendação preliminar	1834	93,33%
Concordo com a recomendação preliminar	125	6,36%
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	6	0,31%
Total	1965	100,00%

2.2. Quantidade ajustada de contribuições por tipo de opinião, após análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Discordo da recomendação preliminar	1931	98,32%
Concordo com a recomendação preliminar	27	1,37%
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	6	0,31%
Total	1964	100,00%

Observações quanto ao ajuste da quantidade de contribuições:

Após análise do conteúdo das contribuições:

- Dentre as 125 contribuições registradas como concordantes, 97 apresentaram argumentos desfavoráveis à recomendação preliminar e, portanto, foram reclassificadas como discordantes.
- Uma contribuição registrada como concordante mencionou o uso da tecnologia para tratamento de carcinoma de ovário e foi excluída da contagem.
- Dessa forma, restaram 27 contribuições na categoria concordantes, sendo que apenas três apresentaram argumentos claramente favoráveis à recomendação preliminar de não incorporação da tecnologia.

2.3. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Interessado no tema	736	37,46%
Profissional de saúde	540	27,48%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	279	14,20%
Conselho Profissional	144	7,33%
Outro	136	6,92%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	32	1,63%
Sociedade médica	26	1,32%
Paciente	17	0,87%
Empresa/Indústria	15	0,76%
Instituição de saúde	13	0,66%
Consultoria	9	0,46%
Grupos/associação/organização de pacientes	4	0,20%
Instituição acadêmica	4	0,20%
Entidade representativa de operadoras	3	0,15%
Operadora	3	0,15%
Prestador	2	0,10%
Órgão governamental	1	0,05%
Órgão de defesa do consumidor	1	0,05%
Total	1965	100,00%

3. RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

Concordantes

- Efetividade semelhante às opções disponíveis no rol (enzalutamida e apalutamida)
- Ausência de evidência proveniente de comparações diretas com as tecnologias disponíveis no rol (enzalutamida e apalutamida)
- Incertezas quanto à segurança da tecnologia na incidência de eventos adversos graves
- Limitações metodológicas dos estudos disponíveis

Discordantes

- Evidências de eficácia e segurança superiores às terapias disponíveis no rol (apalutamida e enzalutamida), em relação à sobrevida global
- Eficácia e segurança superiores às terapias disponíveis no rol (apalutamida e enzalutamida) para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm)
- Melhora da qualidade de vida
- Necessidade de ampliação das opções terapêuticas
- Discordância quanto à avaliação do risco de viés
- Custo semelhante às opções terapêuticas já disponíveis no rol

4. ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

4.1. Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

1. *“Devido as diferenças de desenho do estudo e comparadores não se deve fazer uma comparação direta dos hazard ratios (HR) do estudo ARASENS de darolutamida com os HR dos estudos TITAN e ARCHES de apalutamida e enzalutamida, respectivamente. Duas metanálises em rede publicadas mostram que a terapia com darolutamida docetaxel TPA apresenta maiores taxas de redução no risco de morte vs. TPA em monoterapia quando comparadas com as taxas de apalutamida TPA e enzalutamida TPA vs. TPA em monoterapia. As mesmas metanálises mostram uma redução no risco de morte pontualmente superior para darolutamida docetaxel TPA vs. apalutamida TPA e enzalutamida TPA. (...) Um estudo de mundo real avaliando pacientes na indicação de câncer de próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm) mostrou menor proporção e menor tempo de descontinuação ou progressão do tratamento com darolutamida em comparação a enzalutamida e apalutamida, podendo acarretar uma melhora nos resultados de eficácia do tratamento. Recentemente a agência de ATS do Canadá, o CADTH, recomendou darolutamida docetaxel TPA para pacientes com CPHSm, alegando que esta terapia pode atingir algumas necessidades importantes dos pacientes, incluindo aumento da sobrevida e atraso da progressão da doença (...) O cenário atual, de avaliação da incorporação de darolutamida para a indicação do CPHSm é semelhante ao cenário já avaliado pela ANS para a indicação do CPRCnm, este que recebeu decisão preliminar e final positivas para incorporação, sendo reforçado pelos membros do COSAUDE que “...pode-se esperar que haverá um benefício na incorporação, com a inclusão de um novo medicamento, por oferecer uma nova opção terapêutica aos beneficiários e um possível aumento da competitividade entre as empresas, resultando em menores custos aos tratamentos” e “...darolutamida apresenta menor perfil de interação medicamentosa frente a enzalutamida e apalutamida...” (...) “apesar da evolução do tratamento no cenário CPHSm, uma grande proporção dos pacientes progride para a doença mais avançada (CPRCm) dentro de 3 anos, sendo que a mortalidade câncer-específica é a maior causa de morte desses pacientes (10–12). A progressão para o CPRCm está associada a pior prognóstico, portanto o tratamento que retarda a progressão e o tempo para a próxima terapia antineoplásica é crucial para pacientes com CPHSm (13) (...) A proliferação tumoral do CaP é estimulada por*

mecanismos dependentes e independentes do eixo do receptor androgênico (RA). Portanto, uma estratégia que combine um agente que inibe de maneira potente o RA, como a darolutamida, associado a outro medicamento como docetaxel, que atua em vias de proliferação tumoral independentes do RA, se torna lógico para tentar estender a sobrevida dos pacientes com CaP em comparação com os tratamentos disponíveis atualmente.(...) A intensificação com docetaxel na terapia de darolutamida com TPA oferece uma abordagem complementar para o tratamento de CPHSm: os 6 ciclos de docetaxel têm como alvo o componente do tumor independente da via androgênica, enquanto o eixo do RA é centralmente suprimido com TPA e a adição de darolutamida intensifica a inibição do eixo do RA (20–22). – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

2. *(continuação) (...) RISCO DE VIÉS E QUALIDADE METODOLÓGICA DO ESTUDO ARASENS A ferramenta utilizada para avaliação do risco de viés na submissão da Bayer foi a Risk of Bias Tool (RoB) 2.0 da Cochrane, recomendada pelas diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde de elaboração de parecer técnico científico e de revisões sistemáticas, que estão de acordo com o manual do FormRol da ANS para o desenvolvimento de dossiês de submissão (32–34). O parecer da ANS questionou a utilização da ferramenta RoB 2.0 e utilizou uma ferramenta mais desatualizada de avaliação do risco de viés da Cochrane, a RoB 1.0. (...). Em sua análise, a ANS categorizou o estudo ARASENS como sendo de alto risco de viés para os desfechos de eventos adversos no domínio de mascaramento (participantes/equipe e investigadores), como não avaliado no desfecho de qualidade de vida, mas de baixo risco para sobrevida global e tempo até progressão em todos os domínios (36). Porém, tanto no artigo publicado do estudo ARASENS quanto em seu protocolo é mencionado que o estudo foi duplo-cego, ou seja, nem os participantes, nem os patrocinadores e nem os investigadores sabiam os agentes que eram administrados em cada coorte (26). Desta forma o mascaramento foi aplicado na avaliação de todos os desfechos, incluindo os desfechos de segurança e de qualidade de vida, este último que foi explorado no estudo utilizando as ferramentas NCCN-FACT FPSI-17 e BPI SF, que serão abordadas em outro tópico. No domínio sobre o mascaramento de investigadores da avaliação de risco de viés do parecerista da ANS, foi incluída a frase “An independent data and safety monitoring board reviewed unblinded safety and efficacy data throughout the trial”, retirada do artigo do estudo ARASENS (26), para justificar a avaliação de alto risco de viés nos desfechos de eventos adversos. É preciso esclarecer que o comitê independente de monitoramento que a frase se refere não faz parte do comitê de investigadores, e sim refere-se ao grupo independente que realiza o monitoramento do estudo para garantir a segurança dos participantes, podendo decidir pelo término do estudo por segurança ou eficácia, e portanto, não estão mascarados no estudo (26). Por isso, é importante reforçar que por se tratar de um estudo duplo-cego, houve o mascaramento dos investigadores para todos os desfechos do estudo ARASENS, incluindo os eventos adversos, e por este motivo todos os desfechos do estudo ARASENS devem ser categorizados como de baixo risco de viés (...) – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
3. *(Continuação) Adicionalmente a ANS desenvolveu uma análise de qualidade da evidência utilizando a ferramenta GRADE, definindo como moderado para os desfechos de sobrevida global e tempo até progressão (36). Entretanto, não ficou claro o motivo desta classificação, pois no campo de comentário é apresentado apenas o resultado do desfecho. No rodapé há uma menção sobre um possível viés de seleção, porém fica claro no estudo que os pacientes foram randomizados 1:1 através da seguinte frase “Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either darolutamide (at a dose of 600 mg [two 300-mg tablets] twice daily with food) or matched placebo” através do software Interactive Web/Voice Response System (IXRS), que garantiu um gerenciamento correto dos aspectos chave do estudo (26). Portanto, como a avaliação de risco de viés para os eventos adversos deve ser de baixo risco, o GRADE deste*

desfecho também precisa ser revisado. - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada.

4. *(continuação) QUALIDADE DE VIDA DE DAROLUTAMIDA Uma das questões levantadas pela revisão técnica da ANS foi o fato do estudo ARASENS não ter explorado o desfecho de qualidade de vida (QdV) e de terem sido utilizados dados indiretos de QdV no modelo econômico. Porém, é importante elucidar que o estudo ARASENS avaliou a QdV através do método de desfecho reportado pelo paciente (PRO, patient reported outcomes). No protocolo do estudo, disponível junto ao artigo, consta, no item 6.2.3.5 da página 253, que a qualidade de vida foi avaliada através dos questionários NCCN-FACT FPSI-17 (National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 17 Item Version) e BPI SF (Brief Pain Inventory – Short Form) (26).(...) Ambos resultados destes instrumentos estão reportados no artigo do estudo ARASENS, sendo o desfecho de tempo até piora dos sintomas relacionados a doença avaliado com o NCCN-FACT FPSI-17 e desfecho de tempo até piora da dor, avaliado com o BPI SF (26), desfechos estes mais bem explorados em outra publicação. Esta publicação trata-se de um poster apresentado por Fizazi et al. (2022) no congresso da European Society for Medical Oncology, também incluído no PTC submetido, e apresentou as curvas de Kaplan-meier destes desfechos de qualidade de vida avaliados (43). A conclusão sobre a qualidade de vida dos pacientes, tanto no artigo do estudo ARASENS quanto no poster, é de que a adição de darolutamida ao tratamento com docetaxel e TPA promove a manutenção da qualidade de vida dos pacientes (26,43). Não foi encontrada na literatura algoritmos que possibilitassem transformar os resultados das duas ferramentas (NCCN-FACT FPSI-17 e BPI SF) para os valores de utilidade do EQ-5D, e portanto, impossibilitando que os dados de qualidade de vida do estudo ARASENS pudessem ser utilizados no modelo econômico. Da mesma forma que na submissão de apalutamida para CPHSm, no modelo econômico de darolutamida foi utilizada uma outra referência para incluir os valores de utilidade (44). No caso desta submissão de darolutamida foram considerados os valores de utilidade de enzalutamida em sua submissão ao NICE para pacientes com CPHSm, que foram considerados como adequados pelo comitê revisor do NICE (ERG – Evidence Review Group) em sua avaliação (45). – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
5. *(continuação) DAROLUTAMIDA E AS TERAPIAS JÁ INCORPORADAS AO ROL DA ANS A terapia com docetaxel TPA foi eleita como braço comparador do estudo ARASENS pois se tornou padrão de tratamento ao demonstrar superioridade ao TPA em monoterapia, através dos estudos CHARTED e STAMPEDE (1,2), sendo reconhecido e recomendado em diversas diretrizes de tratamento nacionais e internacionais (8,9,46–48). Os resultados de redução do risco de morte e de progressão para o CPRcm com a inclusão de darolutamida à terapia com docetaxel TPA apresentados no estudo ARASENS evidenciam a oportunidade de incluir uma terapia comprovadamente mais eficaz do que a oferecida atualmente no rol de coberturas obrigatórias (26). Diferente dos estudos TITAN, de apalutamida, e ARCHES, de enzalutamida, que utilizaram como comparadores a TPA em monoterapia, que não é uma terapia recomendada em diretrizes nacionais e internacionais (6–9,46–48). Em relação as outras terapias da mesma classe que darolutamida, incluídas no rol da ANS, é importante esclarecer que estas utilizaram como comparador em seus estudos a TPA em monoterapia, terapia diferente da utilizada no estudo ARASENS e já não preconizada como padrão de tratamento. Por este motivo, não se deve fazer uma comparação direta dos Hazard Ratios (HR) dos estudos das três drogas de mesma classe, visto que estes apresentam magnitudes de benefício em comparações diferente, já que os braços comparadores de cada estudo apresentam magnitude de eficácia completamente diferentes entre si. Logo não se deve afirmar que a redução no risco de morte é consistente entre as três terapias através de uma comparação simplificada entre a leitura dos HRs dos estudos (3,4,26). Em evidências científicas publicadas e com metodologias adequadas, foram realizadas duas metanálises em rede com a comparação das terapias disponíveis para o CPHSm, dentre elas*

darolutamida docetaxel TPA, apalutamida TPA, enzalutamida TPA e docetaxel TPA. Os resultados de ambas colocam a terapia de darolutamida docetaxel TPA como a que apresenta a maior redução no risco de morte em comparação a TPA em monoterapia. Os resultados apresentados por Mandel et al. (2022) mostram um HR de 0,54 (IC 95%: 0,44 – 0,66) para sobrevida global em favor de darolutamida docetaxel TPA na comparação indireta com TPA em monoterapia (39). O estudo publicado por Menges et al. (2022) chegou em conclusões semelhantes, com os HR de sobrevida global vs. TPA em monoterapia de HR 0,52 (IC 95%: 0,43 – 0,64; GRADE alto) em favor a darolutamida docetaxel TPA (37). Enquanto as comparações diretas de apalutamida TPA e enzalutamida TPA com TPA em monoterapia para sobrevida global resultaram em reduções de risco inferiores, com um HR de 0,65 (IC 95%: 0,53 – 0,79) e 0,60 (IC 95%: 0,51 – 0,72), respectivamente (3,4). Na análise de ranking das terapias realizada por Mandel et al. (2022), darolutamida docetaxel TPA foi classificada como a que apresenta a maior probabilidade de proporcionar benefício em sobrevida global entre as terapias combinadas, com um escore de 0,93, sendo apalutamida ADT, 0,57, enzalutamida TPA, 0,52 e docetaxel TPA, 0,18 (39) (...) – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

6. *(continuação) UTILIZAÇÃO DE DAROLUTAMIDA EM UM CENÁRIO DE MUNDO REAL Além das evidências clínicas incluídas no PTC da submissão realizada pela Bayer, é possível observar através da análise da audiência pública nº 28, um empenho da classe médica em poder tratar pacientes brasileiros diagnosticados com CPHSm com darolutamida docetaxel TPA, mesmo sendo uma indicação recém-lançada no mercado e ainda não incluída no rol da ANS (49). Algumas opiniões capturadas durante a audiência pública evidenciam a eficácia comprovada na prática clínica do tratamento com darolutamida no CPHSm e o perfil de segurança diferenciado com baixa toxicidade e baixa interação medicamentosa em comparação com outras terapias da sua classe, além da importância da intensificação do tratamento com docetaxel no paciente CPHSm. Com essa submissão e avaliação da ANS, propomos tornar esta terapia acessível a ainda mais médicos prescritores e seus pacientes (49). Recentemente houve a publicação do estudo DEAR, um estudo observacional retrospectivo de revisão de prontuários com registros médicos eletrônicos da rede Precision Point Specialty da urologia dos EUA. O objetivo deste estudo foi avaliar os resultados e desfechos da utilização no mundo real de darolutamida, enzalutamida e apalutamida em pacientes com câncer de próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm). Neste estudo, um total de 828 pacientes foram incluídos (darolutamida, n=340; enzalutamida, n=367; apalutamida, n=121). Foi observado que pacientes com CPRCnm tratados com darolutamida tiveram menos fatores que levaram à descontinuação ou progressão para CPRCm em comparação com enzalutamida e apalutamida (36,8% vs 51,0% e 51,2%, respectivamente). A interrupção do tratamento devido a EAs também foi menos frequente entre os pacientes tratados com darolutamida (9,7%) em comparação com enzalutamida e apalutamida (14,4% e 15,7%, respectivamente) (50) (...). – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
7. *(continuação) CONTRIBUIÇÕES RELACIONADAS À RECOMENDAÇÕES EM AGENCIAS DE ATS E DIRETRIZES INTERNACIONAIS E NACIONAIS Darolutamida docetaxel TPA foi recomendado para reembolso no Canadá pelo CADTH. A agência entendeu que as evidências do estudo ARASENS mostram que darolutamida melhora a sobrevida dos pacientes comparado com a terapia atual disponível (docetaxel TPA) (...). Após a publicação dos dados do estudo ARASENS, as diretrizes da SBOC, do CUA e do NCCN foram atualizadas com a recomendação da combinação de Darolutamida com Docetaxel e TPA para o tratamento do CPHSm (6–8), enquanto a diretriz da European Society of Medical Oncology (ESMO) ainda não apresenta atualização desde 2020 (9). – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
8. *(continuação) 8) 9. CONCLUSÃO Diante do exposto, gostaríamos de adicionar apenas que de forma similar, na 1ª reunião técnica do COSAÚDE no dia 18 de janeiro, 2022, foi discutida a*

incorporação de darolutamida para indicação de CPRCnm (53). Naquele momento, apalutamida e enzalutamida também já haviam sido incorporadas para mesma indicação. Durante avaliação de contraponto na reunião do COSAÚDE foi comentado que a darolutamida apresentava eficácia, segurança e preço similares as outras duas moléculas já incorporadas e que seria importante ter mais uma opção no arsenal terapêutico na prática clínica. Além do que foi apresentado em reunião do COSAÚDE, foi possível observar as motivações de alguns membros do comitê durante a consulta pública de darolutamida para CPRCnm. A FENASAÚDE contribuiu na Consulta Pública - CP nº 91 com os seguintes posicionamentos favoráveis a incorporação: "...o preço CMED do produto foi equiparado às outras terapias já incorporadas. Com isso pode-se esperar que haverá um benefício na incorporação, com a inclusão de um novo medicamento, por oferecer uma nova opção terapêutica aos beneficiários e um possível aumento da competitividade entre as empresas, resultando em menores custos aos tratamentos" (...) Desta forma, gostaríamos de reiterar que o cenário atual, de avaliação da incorporação de darolutamida para a indicação do CPHSm é semelhante ao anterior, sendo que foi levantado pelo COSAÚDE que darolutamida "parece ser tão eficaz quanto as outras drogas da classe (me-too), efeitos adversos semelhantes e preços de tratamento semelhantes", o que se encaixa em critérios parecidos aos levantados durante o processo de análise da indicação de CPRCnm, porém com recomendação negativa (...).

– Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada.

Análise:

1. Para justificar a incorporação de uma tecnologia, é necessário considerar as evidências comparativas de eficácia e segurança, seguidas de aspectos de custo-efetividade e impacto orçamentário. Diante desta premissa e após realização de revisão sistemática que seguiu a rigorosa recomendação metodológicas do Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções, apenas um ensaio clínico randomizado (ARASENS) foi encontrado comparando darolutamida associada a TPA e docetaxel versus placebo + TPA e docetaxel para o tratamento de adultos com câncer de próstata metastático hormônio-sensível (CPHSm) (população de interesse para esta proposta). Os resultados do estudo ARASENS mostraram evidência de certeza moderada a alta para os desfechos de eficácia e segurança. Vale ressaltar que a avaliação do risco de viés do estudo incluído e da certeza da evidência (antes: certeza muito baixa a moderada) foram ajustadas após a inclusão de informações adicionais sobre randomização e mascaramento. Ainda, apesar da recomendação favorável pela agência CADTH (Canadá) mediante ajuste de preço, outras agências como, Conitec (Brasil), PBS (Austrália) e SMC (Escócia) não avaliaram, até o momento, esta tecnologia para a população proposta, e a NICE (Reino Unido) está em processo de avaliação.
2. e 3. Informação adicionais sobre o processo de randomização e mascaramento do estudo ARASENS foram incorporadas na avaliação realizada e atualizou-se o risco de viés do estudo e a certeza da evidência, a qual foi modificada de muito baixa a moderada para moderada a alta certeza.
4. De acordo com o protocolo do estudo registrado prospectivamente na plataforma ClinicalTrials.gov (NCT02799602), não há relato de planejamento da avaliação do desfecho 'qualidade de vida'. Portanto, os dados apresentados sobre qualidade de vida foram obtidos de análise exploratória realizada posteriormente ao início do estudo, e os vieses inerentes à ausência de planejamento desta análise devem ser considerados.
5. Idem 1.

6. Item 1.
7. Apesar da recomendação favorável pela agência CADTH (Canadá) mediante ajuste de preço, outras agências como, Conitec (Brasil), PBS (Austrália) e SMC (Escócia) não avaliaram, até o momento, esta tecnologia para a população proposta, e a NICE (Reino Unido) está em processo de avaliação.
9. Conforme art. 10-D da Lei nº 9.656/1998, compete à COSAÚDE assessorar a ANS no estabelecimento da amplitude da cobertura assistencial no âmbito da saúde suplementar. O papel consultivo da COSAÚDE tem elevada relevância na atualização do Rol, observando-se que essas manifestações e contribuições devem ser balanceadas com os resultados da análise técnica da proposta, que levam em consideração a segurança, a eficácia e a qualidade das evidências científicas disponíveis para tecnologia em análise.

4.2. Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

1. *“A ANS tem trabalhado apenas com o preço CMED nos cálculos de impacto econômico e financeiro. Essa referência é irreal e impede o processo de ser mais transparente e fidedigno. Tantoadoras como fabricantes reclamaram disso durante a reunião preliminar. A ANS precisa criar uma alternativa para os casos em que o próprio fabricante deseja se comprometer com um preço menor para o mercado de saúde suplementar, na hipótese de incorporação da tecnologia. Isso também daria segurança àsadoras no sentido de que poderiam exigir a manutenção do preço comprometido, sob pena de denúncia ao CADE. Se não for criado um mecanismo nesse sentido, mesmo que hoje os fabricantes pratiquem preços menores do que o PF CMED, caso a tecnologia seja incorporada, a indústria pode ser estimulada a aumentar o preço (até o limite do PF), onerando asadoras e os beneficiários. Esse problema vem sendo apontado há muitos meses e nada foi feito pela ANS para solucioná-lo. Qual poderia ser uma alternativa? A ANS poderia deixar claro que aceita um compromisso assinado em cartório pelo fabricante com um preço reduzido em relação ao preço CMED, de modo que todo cálculo seria feito em cima desse valor. Caso a indústria não cumpra o prometido, a própria ANS ou qualquer interessado poderia apresentar uma denúncia ao CADE.” – Outro*

Análise:

1. Para fins das análises econômicas, quando da incorporação de tecnologias em saúde, é essencial a utilização de preços de referência para os medicamentos, de forma padronizada, especialmente para manter uma consistência comparativa entre a tecnologia proposta e seus comparadores, trazendo mais transparência para o processo e estabilidade nos resultados.

No rito processual de atualização do Rol, o inciso II do parágrafo 11 do art. 10 da Lei nº 9.656/1998 obriga apresentação do preço estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A CMED é o órgão interministerial responsável pela regulação econômica do mercado de medicamentos no Brasil, que estabelece limites para preços de medicamentos, adota regras que estimulam a concorrência no setor, monitora a comercialização e aplica penalidades quando suas regras são descumpridas.

Nesse sentido, o preço estabelecido no âmbito da CMED, sem descontos, é o parâmetro oficial, aplicável ao país como um todo, que permite a comparabilidade de estimativas econômicas de

diferentes tecnologias, numa perspectiva mais conservadora. As eventuais variações de preços podem ser apresentadas nas análises de sensibilidade dos estudos econômicos.

4.3. Outros assuntos

1. *“Esta é uma tecnologia que JÁ tem cobertura obrigatória, pois está incorporada no Canadá. Sequer deveria estar sendo avaliada, a não ser que fosse para uma indicação não incorporada nos países citados, sob risco de se criar uma contradição regulatória, ou seja, uma lei dizendo que a tecnologia tem cobertura obrigatória e a ANS dizendo que não. - A posição da ANS é de que a Lei não alterou a dinâmica do processo de atualização rol, dando a entender que o rol é uma coisa, a lei é outra. Esse entendimento está alinhado no parecer da procuradoria no sentido de que o rol da ANS é aquilo que foi avaliado segundo o fluxo ordinário do COSAÚDE ou aquilo que foi incorporado pela Conitec. O mesmo parecer, contudo, reconhece que os planos são obrigados a cobrir aquilo que foi incorporado em países com ATS renomado, e que isso deveria ser regulamentado. Sugere ali que deveria ser por decreto (o que eu, com todo respeito, discuro), mas dá espaço para a ANS fazê-lo. - Aqui eu entro no cerne da questão. A apuração sobre o fato de obrigatoriedade de cobertura tem origem no rol da ANS ou nas hipóteses da lei 14.454/2022 é uma questão de fachada. Pode ser uma questão interna relevante de organização para a ANS. Mas para o paciente (e ousar dizer que para todos os atores - médicos, operadoras, analistas das NIPs) o que importa é a solução prática, o conteúdo, não a fachada. O que quero dizer com isso? Para o paciente pouco importa se a cobertura obrigatória se fundamenta juridicamente no rol da ANS ou no “rol” da Lei. E a ANS só está dando respaldo para o seu próprio rol, e, com todo respeito, está sendo negligente em relação à regulamentação e fiscalização da lei. Nesse sentido, o art. 4, XXIX da Lei 9961 diz categoricamente que compete à ANS fiscalizar o cumprimento da Lei 9656. Assim, a partir do momento em que toma ciência de que uma agência internacional incorporou, é dever da ANS fiscalizar a cobertura. Não precisa incluir no seu rol, mas precisa fiscalizar a cobertura. E isso não está sendo feito. - Portanto, uma vez que deu andamento ao processo de atualização do rol para uma tecnologia que já tem cobertura obrigatória (e a ANS tem ciência disso, tanto que mencionou na sua apresentação os países que já incorporaram a tecnologia), convém reverter a posição inicial e incorporar a tecnologia, sob pena de perpetuar a inconsistência regulatória adotada até o presente momento.” - Outro*

Análise:

1. Diante da diferença de cenário socioeconômico, a recomendação de incorporação de uma tecnologia pela ANS não deve ser pautada pela recomendação de agências internacionais. Ainda, apesar da recomendação favorável pela agência CADTH (Canadá) mediante ajuste de preço, outras agências como, Conitec (Brasil), PBS (Austrália) e SMC (Escócia) não avaliaram, até o momento, esta tecnologia para a população proposta, e a NICE (Reino Unido) está em processo de avaliação.

O objeto da consulta pública é uma Proposta de Atualização do Rol elegível, protocolada por meio do FormRol Web, submetida à análise técnica da ANS e sujeita ao trâmite processual estabelecido pela Resolução Normativa nº 555/2022 (cuja publicação determinou a revogação da RN nº 470/2021), que regulamenta as etapas técnicas, administrativas e as instâncias decisórias para atualização do Rol. O parágrafo 13 do art. 10 da nº Lei 9656/1998 trata de uma excepcionalidade no arcabouço regulatório da saúde suplementar, a cobertura extra Rol, sem repercussão na execução no rito processual ordinário de atualização do Rol.

5. OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Não há outras considerações.

O relatório de análise da Consulta Pública - CP e a planilha de contribuições estarão disponíveis para download no sítio institucional da ANS (ANS – Acesso à informação - Participação Social) dedicado a apresentação das [consultas públicas encerradas](#). Nesta página, deverá ser localizada a CP de interesse para acesso à documentação.

Relatório Final da COSAÚDE – Darolutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível em combinação com docetaxel (UAT 74)

No dia 18 de abril de 2023, na 15ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a análise das contribuições da Consulta Pública n.º 107, em relação à proposta de atualização do Rol para a *darolutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível em combinação com docetaxel*.

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

A área técnica da ANS apresentou o relatório de análise das contribuições da consulta pública para a proposta de atualização do Rol.

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 declararam sua manifestação para registro no presente Relatório Final quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, como segue:

- AMB, Federação Brasileira de Hospitais, NUDECON, PROCON SP, COFEN, Federação Brasileira de Hemofilia, CNS manifestaram posicionamento favorável à incorporação;
- FenaSaúde, Unimed do Brasil, ABRAMGE, UNIDAS e CMB mantiveram o parecer pela não incorporação da tecnologia.

ANEXOS:**Apresentações****Lista de presença**

UAT 74

DAROLUTAMIDA ASSOCIADA A DOCETAXEL PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO HORMÔNIO-SENSÍVEL

**CONSOLIDAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO SOCIAL
CONSULTA PÚBLICA Nº 107 /2023 E AUDIÊNCIA PÚBLICA 28/2023**

15ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

18/04/2023

❑ **Nº UAT:** 74

❑ **Proponente:** Bayer S.A

❑ **Tipo de PAR:** incorporação

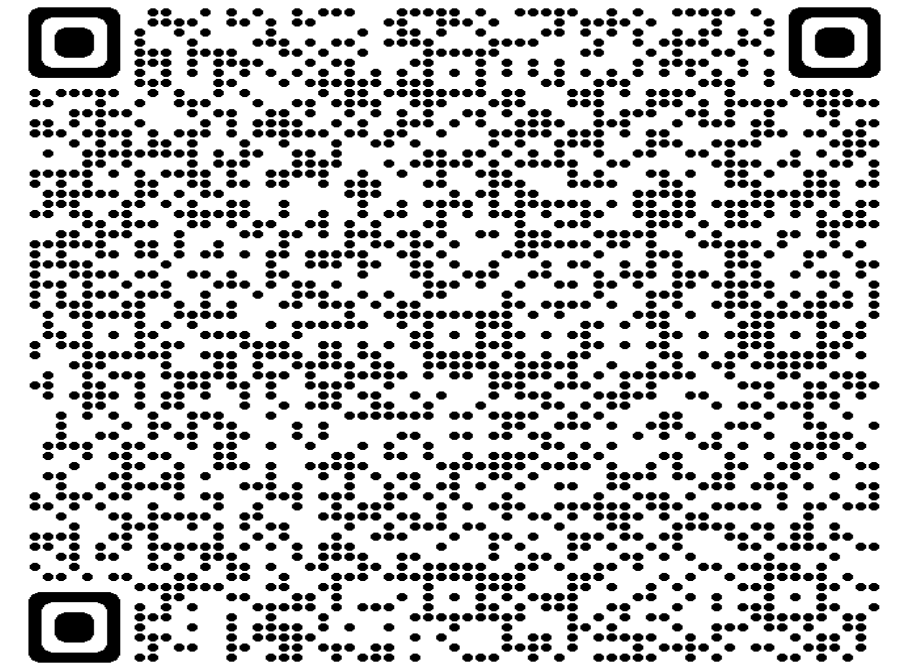
❑ **Tecnologia:** darolutamida associada a docetaxel + terapia de privação androgênica (TPA)

❑ **Indicação de uso:** adultos com câncer de próstata metastático hormônio-sensível (CPHSm)

❑ **Recomendação preliminar:** Desfavorável, conforme NTRP NOTA TÉCNICA Nº 6/2023/GCITS/GGRAS/DIPRO/DIPRO, Processo SEI nº 3910.004933/2023-67.

❑ **Consulta Pública nº 107/2023**, realizada entre 02/03/2023 a 21/03/2023.

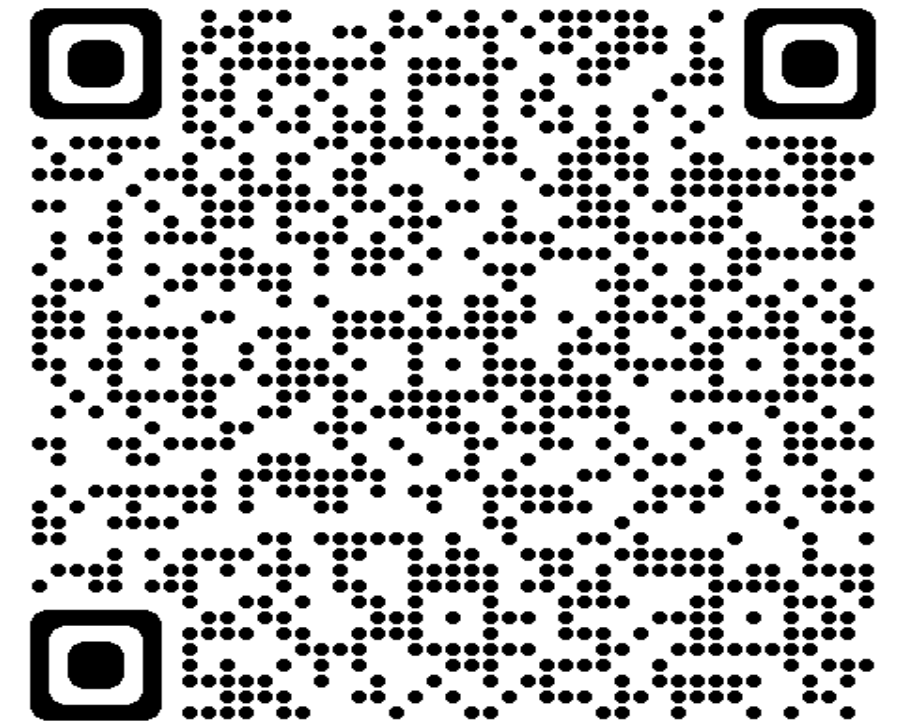
Sítio ANS: [Consulta Pública - CP nº 107 tem como objetivo receber contribuições para a revisão da lista de coberturas dos planos de saúde — Agência Nacional de Saúde Suplementar \(www.gov.br\)](#)



❑ **Audiência Pública nº 28/2023**, realizada em 10/03/2023.

Sítio ANS: [Audiência Pública nº 28 — Agência Nacional de Saúde Suplementar \(www.gov.br\)](#)

Gravação: [\(81\) Audiência Pública nº 28 - YouTube](#)





AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 28/2023



- ☐ O medicamento traz ganho de sobrevida global;
- ☐ Importância de ampliar opções terapêuticas seguras para pacientes no cenário metastático, idosos e em uso de polifarmácia;
- ☐ A terapia tripla (darolutamida, docetaxel e TPA) é segura e superior à terapia isolada ou dupla;
- ☐ Benefícios na sobrevida livre de terapia sistêmica;
- ☐ Tecnologia já incorporada no Canadá;
- ☐ Estudo Arasens robusto e com baixo risco de viés;
- ☐ A comparação do estudo Arasens foi da terapia tripla (Darolutamida, docetaxel e TPA) com terapia dupla (docetaxel e TPA) enquanto o comparador dos estudos utilizados na análise das Apalutamida e Enzalutamida foi apenas a TPA.



CONSULTA PÚBLICA Nº 107/2023



Quantidade ajustada de contribuições por tipo de opinião:

Opinião	Qtd.	%
Discordo da recomendação preliminar	1931	98,32%
Concordo com a recomendação preliminar	27	1,37%
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	6	0,31%
Total	1964	100,00%

Após análise do conteúdo das contribuições:

- Dentre as 125 contribuições registradas como concordantes, 97 apresentaram argumentos desfavoráveis à recomendação preliminar e, portanto, foram reclassificadas como discordantes.
- Uma contribuição registrada como concordante mencionou o uso da tecnologia para tratamento de carcinoma de ovário e foi excluída da contagem.
- Dessa forma, restaram 27 contribuições na categoria concordantes, sendo que apenas três apresentaram argumentos claramente favoráveis à recomendação preliminar de não incorporação da tecnologia.

Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Interessado no tema	736	37,46%
Profissional de saúde	540	27,48%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	279	14,20%
Conselho Profissional	144	7,33%
Outro	136	6,92%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	32	1,63%
Sociedade médica	26	1,32%
Paciente	17	0,87%
Empresa/Indústria	15	0,76%
Instituição de saúde	13	0,66%

Os demais tipos de contribuintes (oito) somaram 27 contribuições representando menos de 0,5% isoladamente.

CONCORDANTES

- ☐ Efetividade semelhante às opções disponíveis no rol (enzalutamida e apalutamida);
- ☐ Ausência de evidência proveniente de comparações diretas com as tecnologias disponíveis no rol (enzalutamida e apalutamida);
- ☐ Incertezas quanto à segurança da tecnologia na incidência de eventos adversos graves;
- ☐ Limitações metodológicas dos estudos disponíveis.

DISCORDANTES

- ☐ Evidências de eficácia e segurança superiores às terapias disponíveis no rol (apalutamida e enzalutamida), em relação à sobrevida global e para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm);
- ☐ Melhora da qualidade de vida;
- ☐ Necessidade de ampliação das opções terapêuticas;
- ☐ Discordância quanto à avaliação do risco de viés;
- ☐ Custo semelhante às opções terapêuticas já disponíveis no rol.

❖ Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

•“Devido as diferenças de desenho do estudo e comparadores não se deve fazer uma comparação direta dos hazard ratios (HR) do estudo ARASENS de darolutamida com os HR dos estudos TITAN e ARCHES de apalutamida e enzalutamida, respectivamente. Duas metanálises em rede publicadas mostram que a terapia com darolutamida docetaxel TPA apresenta maiores taxas de redução no risco de morte vs. TPA em monoterapia quando comparadas com as taxas de apalutamida TPA e enzalutamida TPA vs. TPA em monoterapia” (...).

•RISCO DE VIÉS E QUALIDADE METODOLÓGICA DO ESTUDO ARASENS A ferramenta utilizada para avaliação do risco de viés na submissão da Bayer foi a Risk of Bias Tool (RoB) 2.0 da Cochrane, recomendada pelas diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde de elaboração de parecer técnico científico e de revisões sistemáticas, que estão de acordo com o manual do FormRol da ANS para o desenvolvimento de dossiês de submissão (32–34). O parecer da ANS questionou a utilização da ferramenta RoB 2.0 e utilizou uma ferramenta mais desatualizada de avaliação do risco de viés da Cochrane, a RoB 1.0. (...).

•Adicionalmente a ANS desenvolveu uma análise de qualidade da evidência utilizando a ferramenta GRADE, definindo como moderado para os desfechos de sobrevida global e tempo até progressão (36). Entretanto, não ficou claro o motivo desta classificação

•QUALIDADE DE VIDA DE DAROLUTAMIDA Uma das questões levantadas pela revisão técnica da ANS foi o fato do estudo ARASENS não ter explorado o desfecho de qualidade de vida (QdV) e de terem sido utilizados dados indiretos de QdV no modelo econômico. Porém, é importante elucidar que o estudo ARASENS avaliou a QdV através do método de desfecho reportado pelo paciente (PRO, patient reported outcomes) (...).

•CONTRIBUIÇÕES RELACIONADAS À RECOMENDAÇÕES EM AGENCIAS DE ATS E DIRETRIZES INTERNACIONAIS E NACIONAIS Darolutamida docetaxel TPA foi recomendado para reembolso no Canadá pelo CADTH. A agência entendeu que as evidências do estudo ARASENS mostram que darolutamida melhora a sobrevida dos pacientes comparado com a terapia atual disponível (docetaxel TPA) (...).

Análise:

• Para justificar a incorporação de uma tecnologia, é necessário considerar as evidências comparativas de eficácia e segurança, seguidas de aspectos de custo-efetividade e impacto orçamentário. Diante desta premissa e após realização de revisão sistemática que seguiu a rigorosa recomendação metodológica do Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções, apenas um ensaio clínico randomizado (ARASENS) foi encontrado comparando darolutamida associada a TPA e docetaxel versus placebo + TPA e docetaxel para o tratamento de adultos com câncer de próstata metastático hormônio-sensível (CPHSm) (população de interesse para esta proposta). Os resultados do estudo ARASENS mostraram evidência de certeza moderada a alta para os desfechos de eficácia e segurança. Vale ressaltar que a avaliação do risco de viés do estudo incluído e da certeza da evidência (antes: certeza muito baixa a moderada) foram ajustadas após a inclusão de informações adicionais sobre randomização e mascaramento. Ainda, apesar da recomendação favorável pela agência CADTH (Canadá) mediante ajuste de preço, outras agências como, Conitec (Brasil), PBS (Austrália) e SMC (Escócia) não avaliaram, até o momento, esta tecnologia para a população proposta, e a NICE (Reino Unido) está em processo de avaliação.

Análise:

- Em relação à qualidade de vida. De acordo com o protocolo do estudo registrado prospectivamente na plataforma ClinicalTrials.gov (NCT02799602), não há relato de planejamento da avaliação do desfecho 'qualidade de vida'. Portanto, os dados apresentados sobre qualidade de vida foram obtidos de análise exploratória realizada posteriormente ao início do estudo, e os vieses inerentes à ausência de planejamento desta análise devem ser considerados.

❖ Quanto à avaliação econômica e à análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

“A ANS tem trabalhado apenas com o preço CMED nos cálculos de impacto econômico e financeiro. Essa referência é irreal e impede o processo de ser mais transparente e fidedigno. Tanto operadoras como fabricantes reclamaram disso durante a reunião preliminar. A ANS precisa criar uma alternativa para os casos em que o próprio fabricante deseja se comprometer com um preço menor para o mercado de saúde suplementar, na hipótese de incorporação da tecnologia. Isso também daria segurança às operadoras no sentido de que poderiam exigir a manutenção do preço comprometido, sob pena de denúncia ao CADE (...).” – Outro

Análise:

Para fins das análises econômicas, quando da incorporação de tecnologias em saúde, é essencial a utilização de preços de referência para os medicamentos, de forma padronizada, especialmente para manter uma consistência comparativa entre a tecnologia proposta e seus comparadores, trazendo mais transparência para o processo e estabilidade nos resultados.

No rito processual de atualização do Rol, o inciso II do parágrafo 11 do art. 10 da Lei nº 9.656/1998 obriga apresentação do preço estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A CMED é o órgão interministerial responsável pela regulação econômica do mercado de medicamentos no Brasil, que estabelece limites para preços de medicamentos, adota regras que estimulam a concorrência no setor, monitora a comercialização e aplica penalidades quando suas regras são descumpridas.

Nesse sentido, o preço estabelecido no âmbito da CMED, sem descontos, é o parâmetro oficial, aplicável ao país como um todo, que permite a comparabilidade de estimativas econômicas de diferentes tecnologias, numa perspectiva mais conservadora. As eventuais variações de preços podem ser apresentadas nas análises de sensibilidade dos estudos econômicos.

O conteúdo integral do relatório de consulta pública, bem como a planilha de contribuições, estão disponíveis para consulta no sítio institucional da ANS dedicado à apresentação das consultas públicas encerradas. Nesta página, deverá ser localizada a CP de interesse para acesso à documentação.

Consultas Públicas encerradas:

<https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas>



Obrigada!



DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](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)



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



15ª Reunião da COSAÚDE
18/04/2023

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANDRÉA DANTAS MOTA	ANS
3	ANETE MARIA GAMA	ANS
4	ANETE SEVCIOVIC GRUMACH	ASBAI ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA ALERGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA
5	ANNA PAULA N. DE SOUSA	ANS
6	ANNE KARIN BORGES	ANS
7	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	CAMILA PEPE	ORIGIN
10	CARLA VALERIAMARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
12	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
13	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
14	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
16	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
17	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
18	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	ANS
19	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ABRAMGE
20	EDUARDO PAULINO	SBOC
21	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
22	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)
23	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

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

RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO FINAL

Nº da UAT:	74
Classificação:	Ordinária
Unidade cadastral:	TECIND
Tecnologia em saúde:	Darolutamida
Indicação de uso:	Tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível em combinação com docetaxel
Tipo de tecnologia em saúde:	Medicamento
Tipo de PAR:	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Procedimento/evento em saúde no Rol:	TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
Nº da DUT:	64
Nº do Protocolo	2022.2.000105
Recomendação Final da ANS	Favorável
Motivação para a recomendação final	Com relação à terapia tripla (Darolutamida associada a Docetaxel e Terapia de Privação Androgênica - TPA) para pacientes com câncer de próstata metastático sensível à castração, as evidências apontam para ganhos em sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Embora não tenham sido identificados estudos de comparação direta entre a terapia em questão e Apalutamida e/ou Enzalutamida, que são as opções atualmente disponíveis no Rol, contribuições encaminhadas na participação social ampliada (Consulta Pública), contendo informações sobre o mascaramento do estudo, resultaram em reclassificação do conjunto final das evidências na ferramenta GRADE como certeza de evidências de moderada a alta, o que justifica a alteração da recomendação preliminar desfavorável para uma recomendação final favorável à incorporação ao Ro

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica