Relatório Preliminar da COSAÚDE – Olaparibe em combinação com Bevacizumabe para 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 14 de fevereiro de 2023, na 13ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a proposta de atualização do Rol para a Olaparibe em combinação com Bevacizumabe para 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 o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA seguida da apresentação do Relatório de Análise Crítica pela ANS e de contrapontos por representantes da ABRAMGE.

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

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

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

- ABRAMGE, Unimed do Brasil, UNIDAS, CMB e FenaSaúde se manifestaram desfavoráveis à incorporação devido às diversas dúvidas decorrentes da análise de subgrupo sobre efetividade e custos, que foram amplamente discutidas durante a reunião.
- Conselho Nacional de Saúde, NUDECON, Federação Brasileira de Hospitais, Fundação PROCON/SP, COFEN, CFO, AMB, CFM e Federação Brasileira de Hemofilia manifestaram posicionamento favorável à incorporação de Olaparibe e Bevacizumabe para Carcinoma epitelial avançado de ovário.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

LYNPARZA
(OLAPARIBE)

em combinação com bevacizumabe no tratamento de manutenção do carcinoma de ovário avançado com deficiência da recombinação homóloga (**HRD positivo**) em 1ª linha

BR-22281 FEV/2023

Material destinado a profissionais relacionados à área da saúde

CONFLITOS DE INTERESSE

Dra Mariana Scaranti, MD

Oncologista pela Universidade de São Paulo

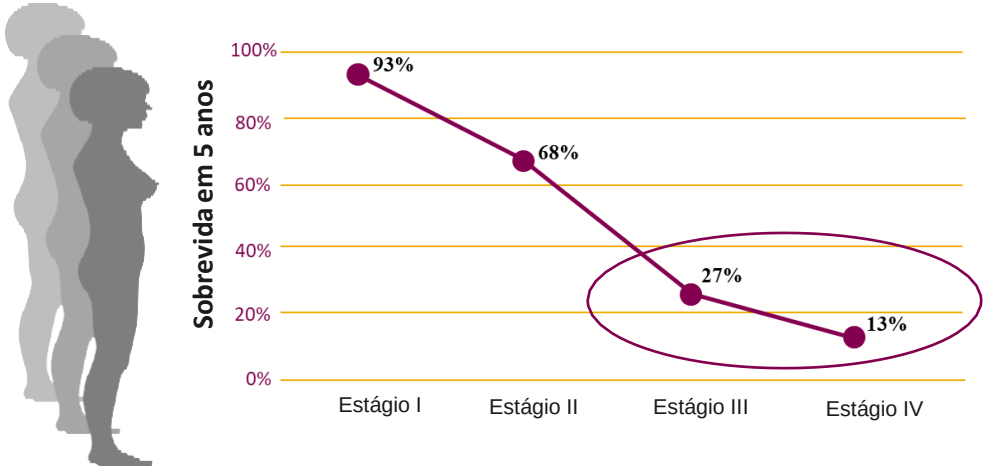
Clinical Fellow, Royal Marsden NHS Foundation Trust

De acordo com a Resolução do CFM No 1595/2000 e Resolução Colegiada da ANVISA No 96/2008, eu declaro que como participante convidado, participo de eventos patrocinados pelas seguintes empresas: MSD, AstraZeneca, Libbs, GSK, Zodiac, Gilead, Roche e Sanofi. Como membro de Advisory Board, participei de eventos patrocinados pelas seguintes empresas: MSD e AstraZeneca.

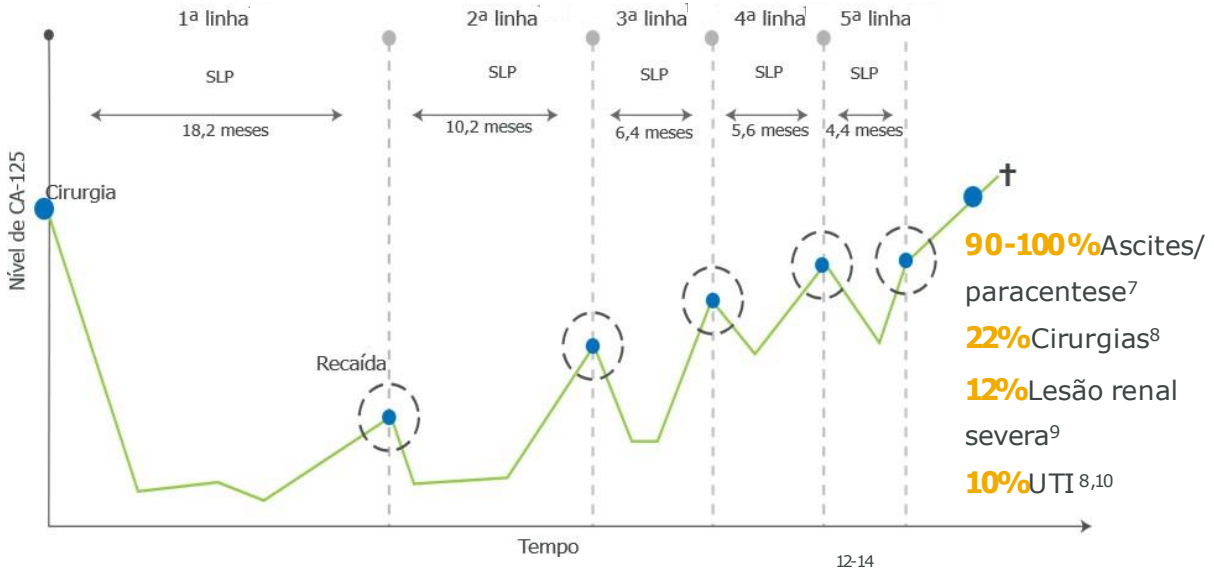
CÂNCER DE OVÁRIO É O TUMOR GINECOLÓGICO **MAIS LETAL[1], COM ALTAS TAXAS DE MORBIDADE E RECIDIVA**

- Em 2022, **6.650** novos casos de **câncer de ovário.[2]**
- +**3.900** óbitos em 2020.[3]

>70% das pacientes com estadio avançado morrem em 5 anos.[4]



Alta morbidade: Múltiplas recaídas, com remissões cada vez mais curtas.[5,6]



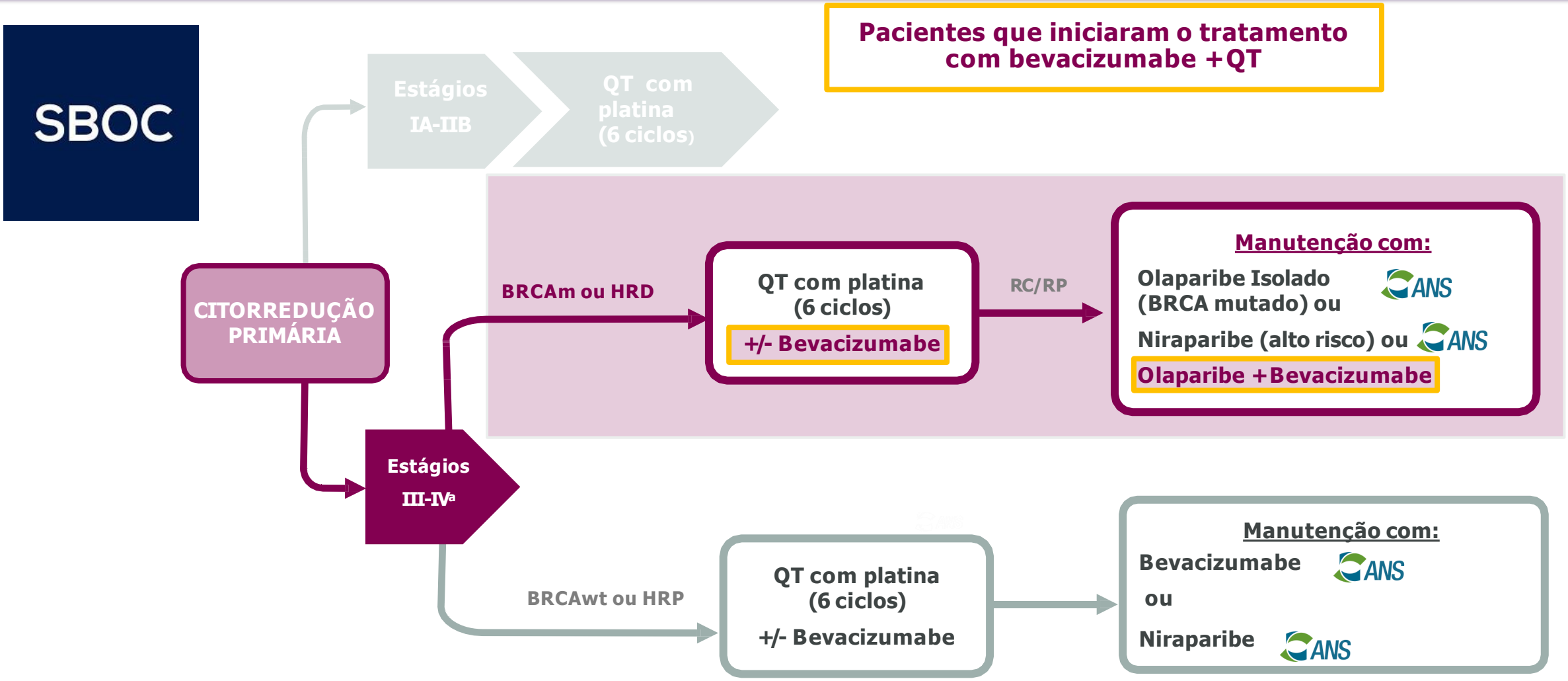
Adaptado de Markman M et al, Hanker LC et al, e Fotopoulou C.[12-14]

Necessidade de terapias inovadoras para as pacientes

Apesar das recentes recomendações positivas da ANS para inibidores da PARP[15,16], **uma parcela importante da população ainda não possui acesso a terapias que aumentam a sobrevida**

[1] Siegel RL, CA CANCER J CLIN 2022;72:7–33 [2] Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil {3} Atlas da Mortalidade do INCA. Estatísticas de câncer 2020 https://www.inca.gov.br/aplicativos/atlas-de-mortalidade-por-cancer. [4] National Cancer Institute. SEER Research Data. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. Disponível em: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html. Acessado em setembro de 2019.. [4] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015 Jan-Feb;65(1):5-29. [5} du Bois A et al. Cancer. 2009 Mar 15;115(6):1234-44. [6] Ledermann JÁ et al. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi24-32. [7] Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003;106(2):198-202. [8] Value in Health 2020;23(S2):481. [9] PLoS ONE 16(12): e0260255. [10] Cancers (Basel). 2021 Sep; 13(17): 4318. [11] Bookman et al. J Clin Oncol. 2009 Mar 20;27(9):1419-25.. [12] Markman M, Bookman MA. Oncologist. 2000;5(1):26–35. [13] Hanker LC et al. Ann Oncol. 2012;23(10):2605–12. [14] Fotopoulou C. Eur J Cancer Suppl. 2014;12:13–16. [15] https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/periodo-eleitoral/ans-inclui-cinco-novas-tecnologias-no-rol [16]. https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/sobre-ans/ans-incorpora-

INIBIDORES DE PARP GANHARAM ESPAÇO, MAS AINDA HÁ UMA NECESSIDADE NÃO ATENDIDA



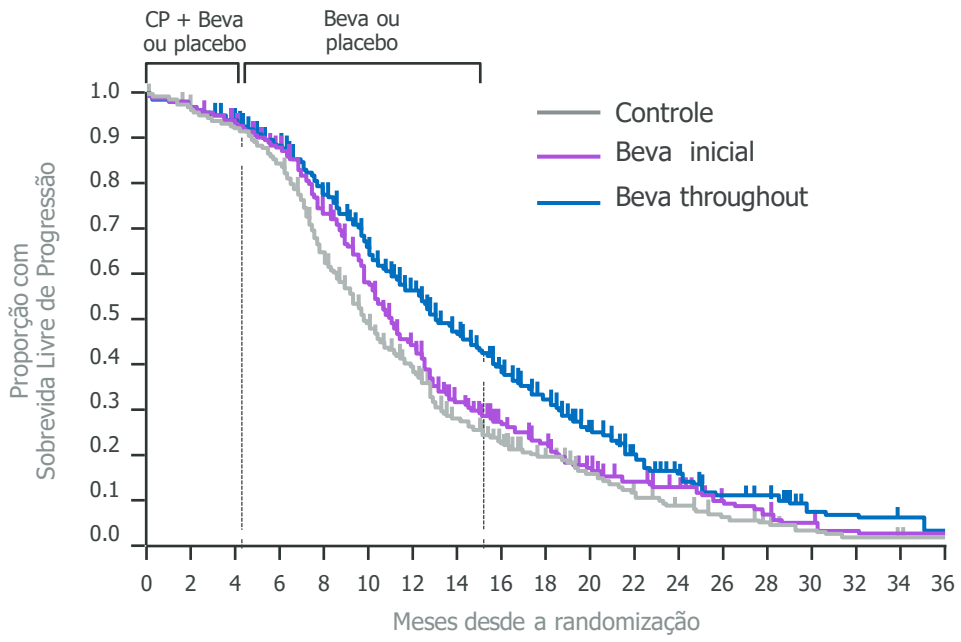
QT: Quimioterapia; BRCAm: presença de mutação BRCA; HRD: Deficiência da recombinação Homóloga; BRCAwt: Sem mutação de BRCA; HRP: Sem deficiência de recombinação homóloga

Adaptado de SBOC (Diretrizes para Câncer de Ovário 2022)

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Ovário: Tumores epiteliais de ovário de alto e baixo potencial de malignidade. 2022

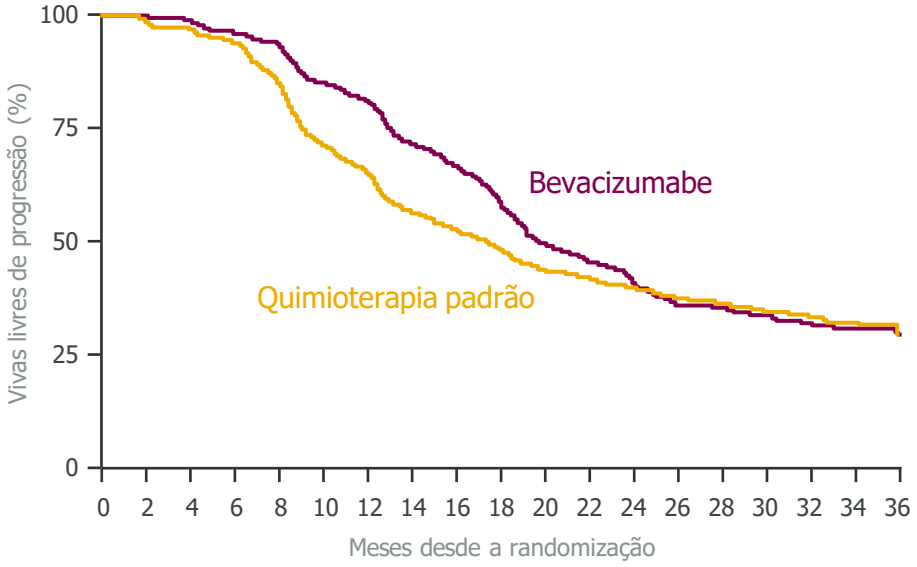
BEVACIZUMABE: A PRIMEIRA TERAPIA DE MANUTENÇÃO APROVADA PARA CÂNCER DE OVÁRIO

GOG218



SLP: 14,1m vs 10,3m	HR: 0.71, p<0.001	Sem diferença em SG

ICON7



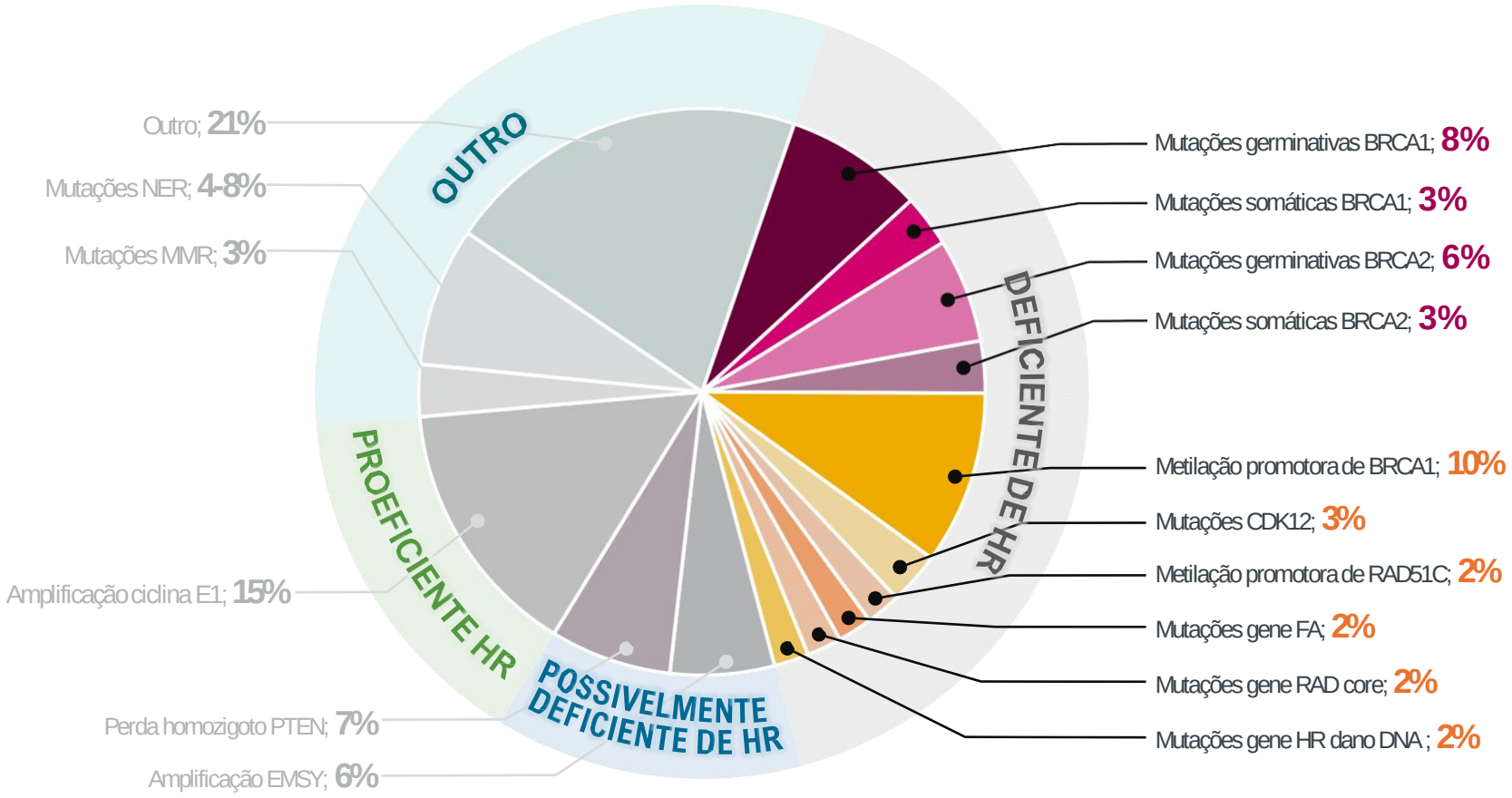
SLP: 19m vs 17.3m	HR: 0.81, p=0.004	Sem diferença em SG

SLP: sobrevida livre de progressão mediana; SG: sobrevida global; HR: hazard ratio

Bevacizumabe em monoterapia: Incrementos em SLP

Tewari et al. J Clin Oncol 2019 ; Perren et al. N Engl J Med 2011

HRD E SENSIBILIDADE A IPARP – MELHORES EVIDÊNCIAS NESSA POPULAÇÃO



~50% das pacientes com câncer de ovário de alto grau possuem Deficiência de recombinação homóloga (HRD)

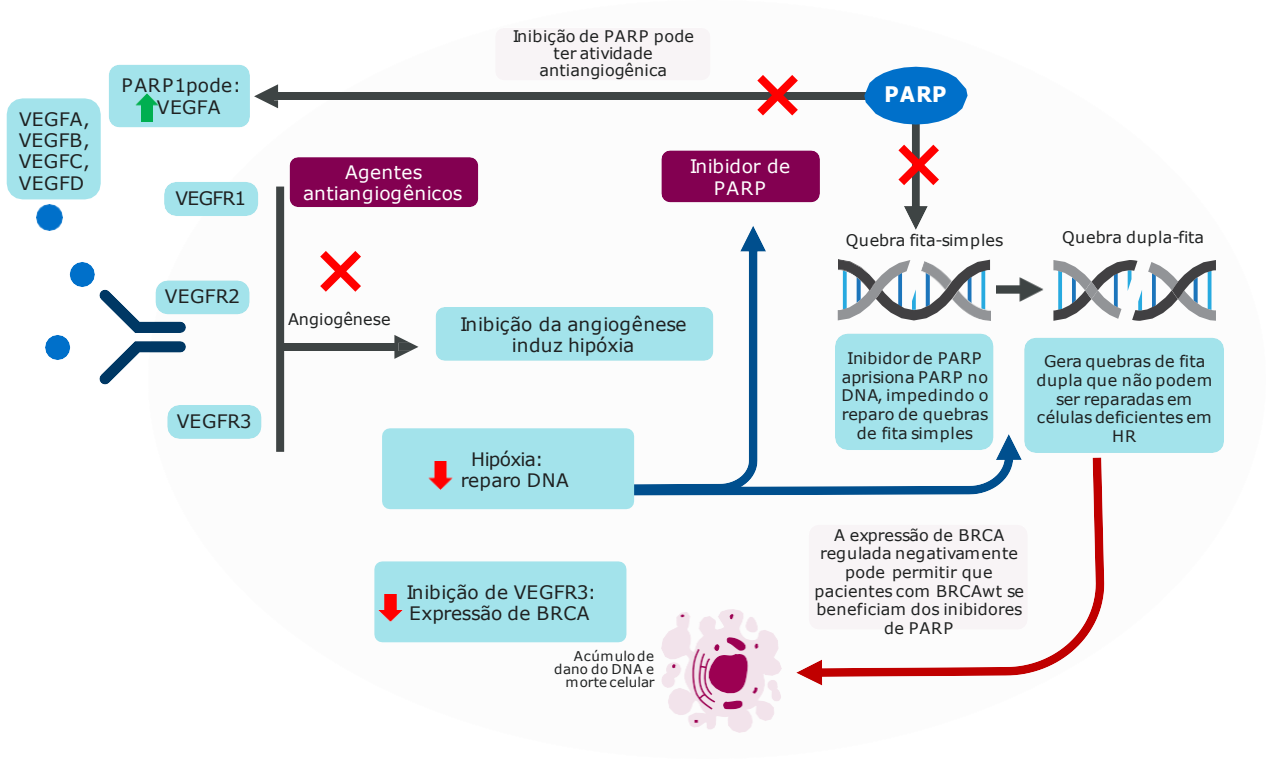
População não atendida: pacientes HRD +em uso de bevacizumabe

Adaptado de Konstantinopoulos PA et al, Cancer Discov. 2015
Ray-Couquard I et al. N Engl J Med 2019; 381:2416-2428
González-Martín et al. N Engl J Med 2019; 381:2391-2402

A COMBINAÇÃO ENTRE INIBIDOR DE PARP E ANTIANGIOGÊNICO ATENDE À NECESSIDADE DE UMA POPULAÇÃO ESPECÍFICA

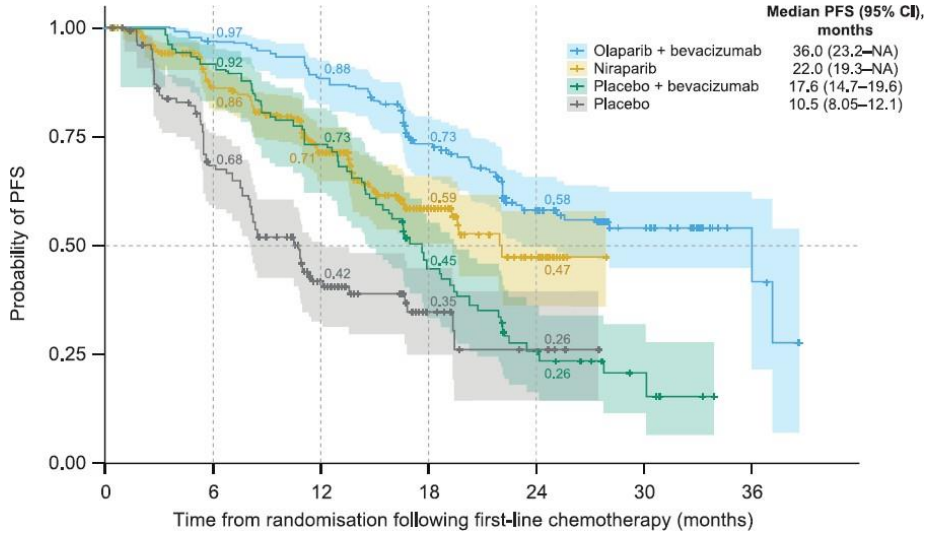
Racional para a combinação

Hipóxia induzida pelo tratamento antiangiogênico pode **induzir ou aumentar a deficiência no reparo do DNA (HRD)[1-4]**



Adaptado de Gynecol Oncol . 2021 Aug;162(2):482-495

A combinação aumenta SLP comparado com Bevacizumabe e Niraparibe isolados[5]



Population-adjusted indirect treatment comparison of progression-free survival: Kaplan–Meier.curves in HRD-positive patients.

PFS: progression free survival
SLP: Sobrevida livre de progressão

[1] Cancer Res. 2010; 70(20):8045-8054. [2] Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 2010; 107(5), 2201-2206. [3] Gynecol Oncol . 2021 Aug;162(2):482-495. [4] Gynecol Oncol. 2021. 162(2): 482-495. [5] Ther Adv Med Oncol . 2021 Sep 30;13:17588359211049639.

FLUXO DE TRATAMENTO DO CÂNCER DE OVÁRIO

Incorporação no rol ANS suportada pela medicina de precisão

1L
manutenção

PACIENTE RECÉM-DIAGNOSTICADA

QT + Bevacizumabe

DUT proposta

Olaparibe + bevacizumabe para pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado com status HRD positivo e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, em combinação com bevacizumabe.

HRD+

Terapia-alvo para população de maior benefício

QT

DUT incorporada

Olaparibe em pacientes com câncer de ovário de alto grau avançado com mutação de BRCA que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina

BRCAm

DUT incorporada

Niraparibe em pacientes com câncer de ovário de alto grau avançado que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina, independente de mutação em BRCA

PROPOSTA DE DUT
COM **MAIOR POTENCIAL DE BENEFÍCIO** PARA UMA **POPULAÇÃO NÃO ATENDIDA**

Medicina de Precisão

Olaparibe em combinação com bevacizumabe poderá ser indicado 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

EVIDÊNCIA CLÍNICA

AstraZeneca

METODOLOGIA DO PTC

Lynparza™ (olaparibe) associado à bevacizumabe é eficaz e seguro como terapia de manutenção **para 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 **versus bevacizumabe monoterapia**?

IDENTIFICAÇÃO

MEDLINE/Pubmed Todos os anos 538 Citações	**The Cochrane Libray** Todos os anos 3 Citações	**LILACS** Todos os anos 0 Citações	**Centre for Reviews and Dissemination** Todos os anos 3 Citações	**EMBASE** Todos os anos 556 Citações	**Artigos obtidos por outras fontes** Todos os anos 0 Citações

SELEÇÃO

Publicações selecionadas para leitura de títulos e resumos (n=1097)

Publicações excluídas (não preenchiam critério de inclusão, não tinham relação com o tema da revisão) (n=1082)

ELEGIBILIDADE

Artigos com texto completo para avaliar e elegibilidade (n=15)

Artigos com textos completos excluídos (n=12)

INCLUSÃO

Artigos incluídos (n=3)

Principais Estudos Incluídos

Autores	Publicação	Ano	Principal desfecho
Ray-Coquard et al.	**The New England Journal of Medicine**	**2019**	**SLP, TPTS, QVRS**
Hartet et al.	Gynecologic Oncology	2022	SLP baseada na risco
González-Martín et al.	European Journal of Cancer	2022	SLP2
Isabelle Ray Cocquard et al.	**Congresso da Sociedade Europeia de Oncologia Clínica (ESMO)**	**2022**	**SG, SLP atualizada**

PAOLA-1: DESENHO DO ESTUDO

- Carcinoma epitelial avançado (estágio FIGO III-IV) de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recém diagnosticado
- Citorredução primária ou cirurgia de intervalo
- Quimioterapia à base de platina - taxano
- ≥3 ciclos de bevacizumabe*

SED/ RC/ RP

Olaparibe
(300 mg 2x ao dia) x 2 anos
+ bevacizumabe**

Randomização 2:1; n = 806

Estratificação pelo *status* BRCA tumoral† e resultado de tratamento 1L

2 anos de tratamento de manutenção

Placebo
(300 mg 2x ao dia) x 2 anos
+ bevacizumabe**

Desfecho primário
- SLP avaliada pelo investigador (RECIST 1.1)
- Análise de sensibilidade pelo BICR

Desfechos secundários
- SLP2
- TFST e TSST
- SG
- Segurança
- QVRS

Desfechos exploratórios pré-especificados
SLP em subgrupos pré-definidos incluindo status HRD

1222 pacientes inscritas

416 excluídas
324 não atenderam aos critérios de elegibilidade
83 se recusaram a participar
4 excluídos por outras razões
2 excluídos por eventos adversos
2 perdidos para acompanhamento
1 morreu

806 atribuídas aleatoriamente e incluídos nas análises de eficácia

537 designadas para receber olaparibe
535 receberam olaparibe e foram incluídas na análise de segurança

148 completaram a intervenção de 2 anos, por protocolo
331 descontinuaram olaparibe
162tiveram progressão da doença (RECIST)
102 tiveram eventos adversos
25descontinuados por outros motivos
14 tiveram progressão de doença (não RECIST)
7 tiveram outras toxicidades de interesse
1 morreu

56 pacientes ainda recebendo olaparibe no corte de dados

269 **designadas para receber placebo**
267 receberam placebo e foram incluídas nas análises de segurança

53 completaram a intervenção de 2 anos, por protocolo
194 descontinuaram o placebo
155 tiveram progressão da doença (RECIST)
13 tiveram progressão de doença (não RECIST)
12 tiveram outras toxicidades
10 Descontinuadas por outros motivos
3 morreram
1 teve toxicidade de interesse

20 pacientes ainda recebendo placebo no corte de dados

ECR de fase 3, duplamente cego	Controlado por placebo e **comparador ativo**	Randomizado	Com grupos semelhantes	E análises realizadas em ITT, sem grandes perdas (tratamento tolerável)

*Pacientes devem ter recebido ≥3 ciclos de bevacizumabe com os últimos 3 ciclos de quimioterapia, exceto as pacientes submetidas a cirurgia de intervalo que foram autorizadas a receber apenas 2 ciclos de bevacizumabe com os últimos 3 ciclos de quimioterapia; **Bevacizumabe 15mg/kg a cada 3 semanas por um total de 15meses, incluindo quando administrado com quimioterapia.

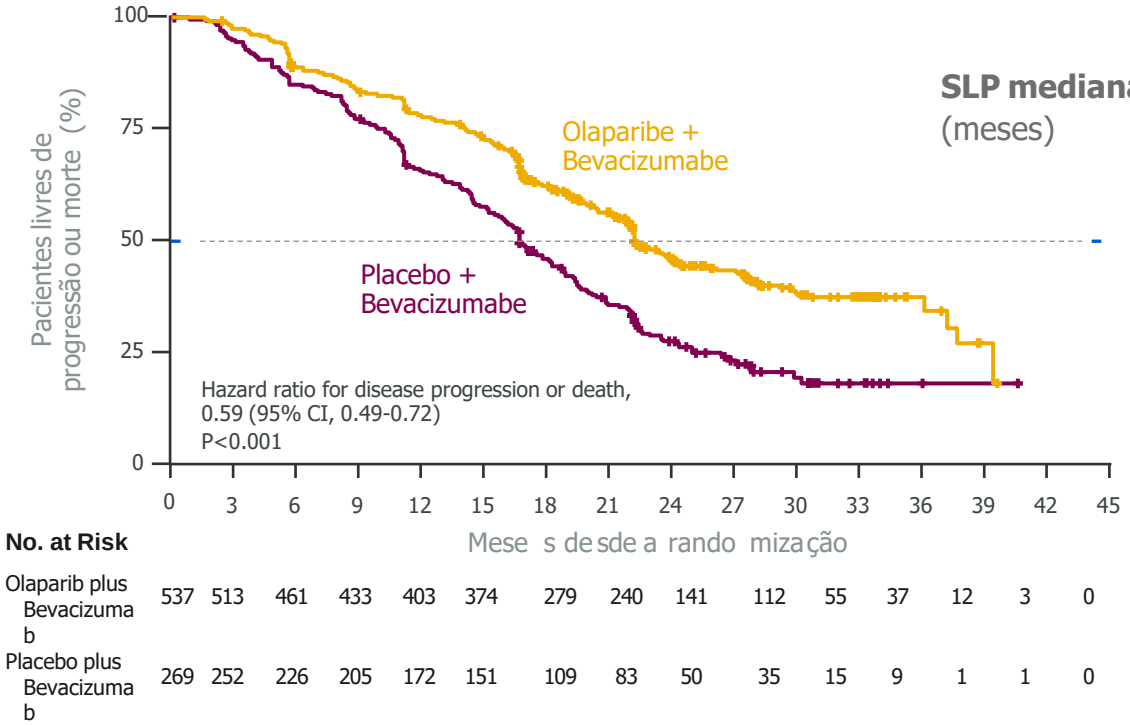
SED: sem evidência de doença; RC: resposta completa; RP: resposta parcial; SLP: sobrevida livre de progressão. BICR: comitê de avaliação independente cego. TFST: tempo até primeiro tratamento subsequente; TSST: tempo até segundo tratamento subsequente; SG: sobrevida global; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; HRD: deficiência na recombinação homóloga; ECR: ensaio clínico randomizado; ITT: população intention to treat.

N Engl J Med . 2019 Dec 19;381(25):2416-2428.

PAOLA-1: OBJETIVO PRIMÁRIO ATINGIDO MOSTRANDO UM BENEFÍCIO SIGNIFICATIVO NA EXTENSÃO DA SLP NA POPULAÇÃO GERAL

Redução de 41% do risco de progressão ou morte

22,1 meses no grupo olaparibe +bevacizumabe vs. 16,6 meses no grupo placebo +bevacizumabe
(IC 95% 0,49 a 0,72; P<0.001)



	Olaparibe + bevacizumabe	Placebo + bevacizumabe
SLP mediana (meses)	**22,11**	**16,6**

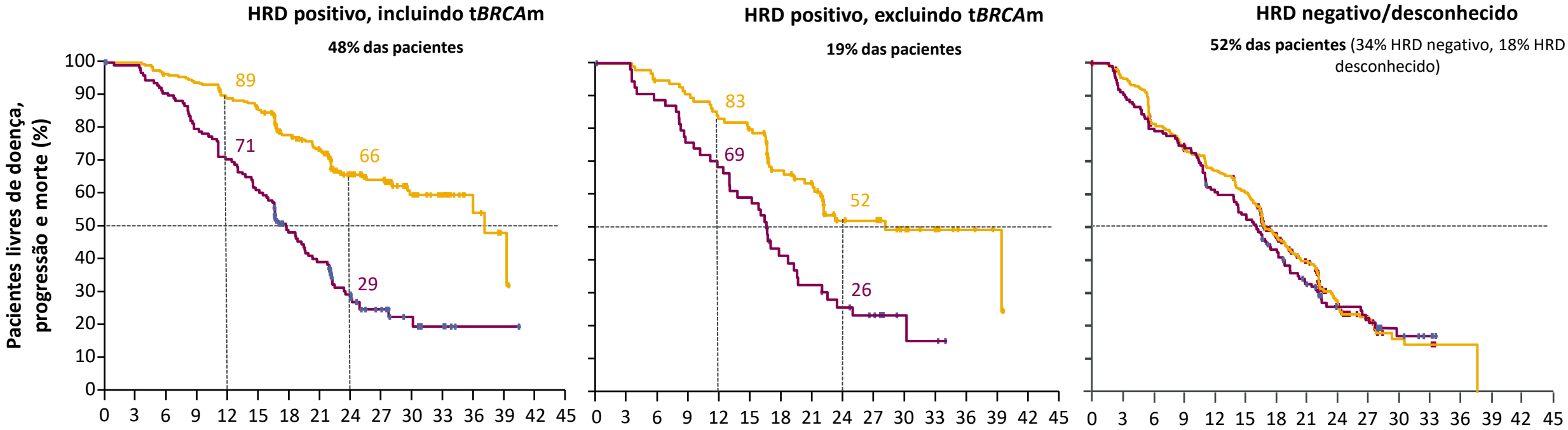
HR: 0,59

IC de 95%: 0,49–0,72

SLP: sobrevida livre de progressão

N Engl J Med . 2019 Dec 19;381(25):2416-2428.

PAOLA-1: DADOS INICIAIS DE SLP COM BENEFÍCIO SUBSTANCIAL EM HRD+



No. at risk															
Olaparibe	255	252	242	236	223	213	169	155	103	85	46	29	11	3	0
Placebo	132	128	117	103	91	79	54	44	28	18	8	5	1	1	0

97	96	90	86	79	75	54	48	30	29	16	12	4	2	0
55	54	48	41	37	32	19	15	11	8	3	2	0		

282	261	219	197	180	161	110	85	38	27	9	8	1	0
137	124	109	102	81	72	55	39	22	17	7	4	0	

	Olaparibe + bevacizumabe (N=255)	Placebo + bevacizumabe (N=132)
Eventos, n (%)	87 (34)	92 (70)
SLP mediana, meses	**37,2***	**17,7**

HR 0.33 (95% CI 0.25–0.45)

Olaparibe + bevacizumabe (N=97)	Placebo + bevacizumabe (N=55)
43 (44)	40 (73)
28,1*	**16,6**

HR 0.43 (95% CI 0.28–0.66)

Olaparibe + bevacizumabe (N=282)	Placebo + bevacizumabe
193 (68)	102 (74)
16.9	**16.0**

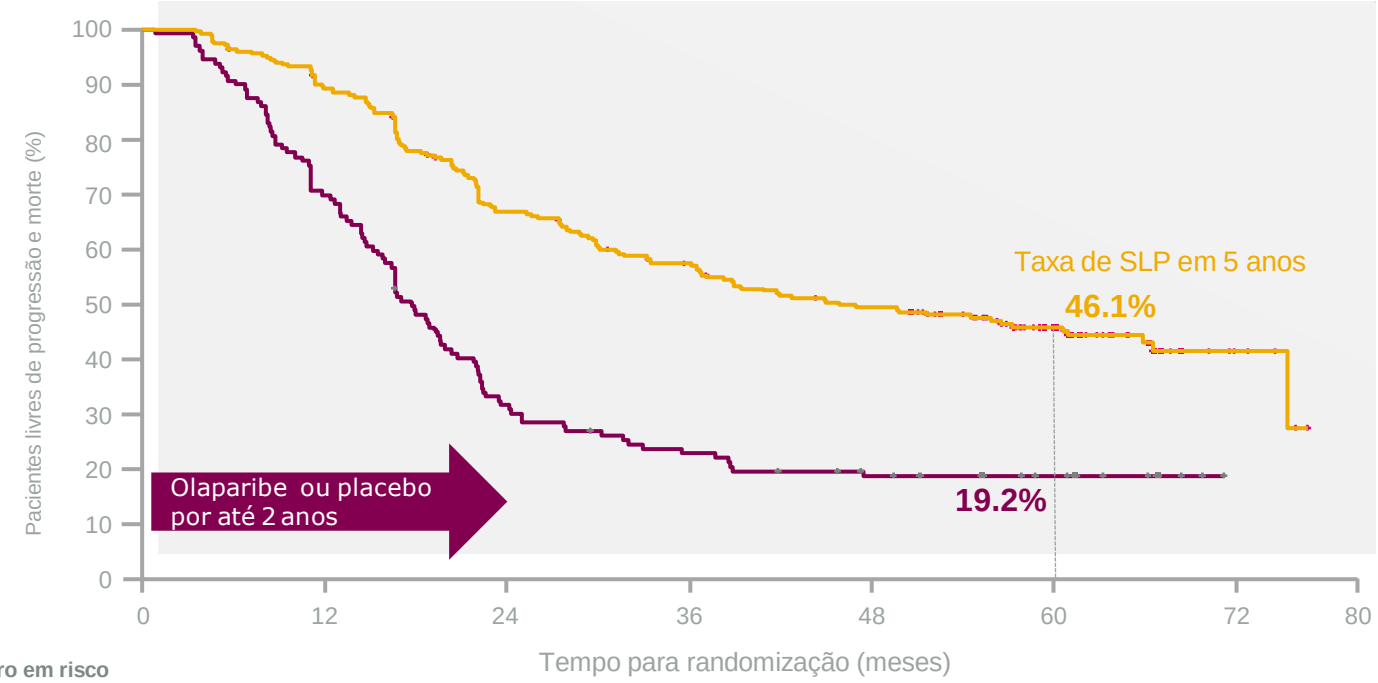
HR 0.92 (95% CI 0.72–1.17)

As porcentagens de pacientes sem progressão aos 12 e 24 meses foram calculadas com base nas estimativas de Kaplan-Meier. HRD positivo é uma pontuação de HRD ≥42. *Esta mediana é instável devido à falta de eventos – maturidade inferior a 50%

N Engl J Med . 2019 Dec 19;381(25):2416-2428.

PAOLA-1ATUALIZAÇÃO: TERAPIA FINITA DE 24 MESES E MAIOR SLP JÁ OBSERVADA EM PACIENTES COM TUMORES **HRD+**[1,2]

59% de redução de risco de progressão de doença ou morte para Olaparibe +bevacizumabe vs placebo +bevacizumabe



Número em risco

Olaparibe	255	252	242	236	223	214	194	183	165	162	147	143	138	127	123	118	117	112	103	79	63	40	31	8	5	3	0
Placebo	132	129	118	103	91	79	62	52	41	37	34	30	29	25	24	24	21	20	19	15	13	8	6	2	0		

		Placebo + bevacizumab (n=132)
Eventos, n (%)	136 (53.3)	104 (78.8)
Mediana de SLP, meses	**46.8**	**17.6**
Taxa de 5 anos de SLP, %	**46.1**	**19.2**

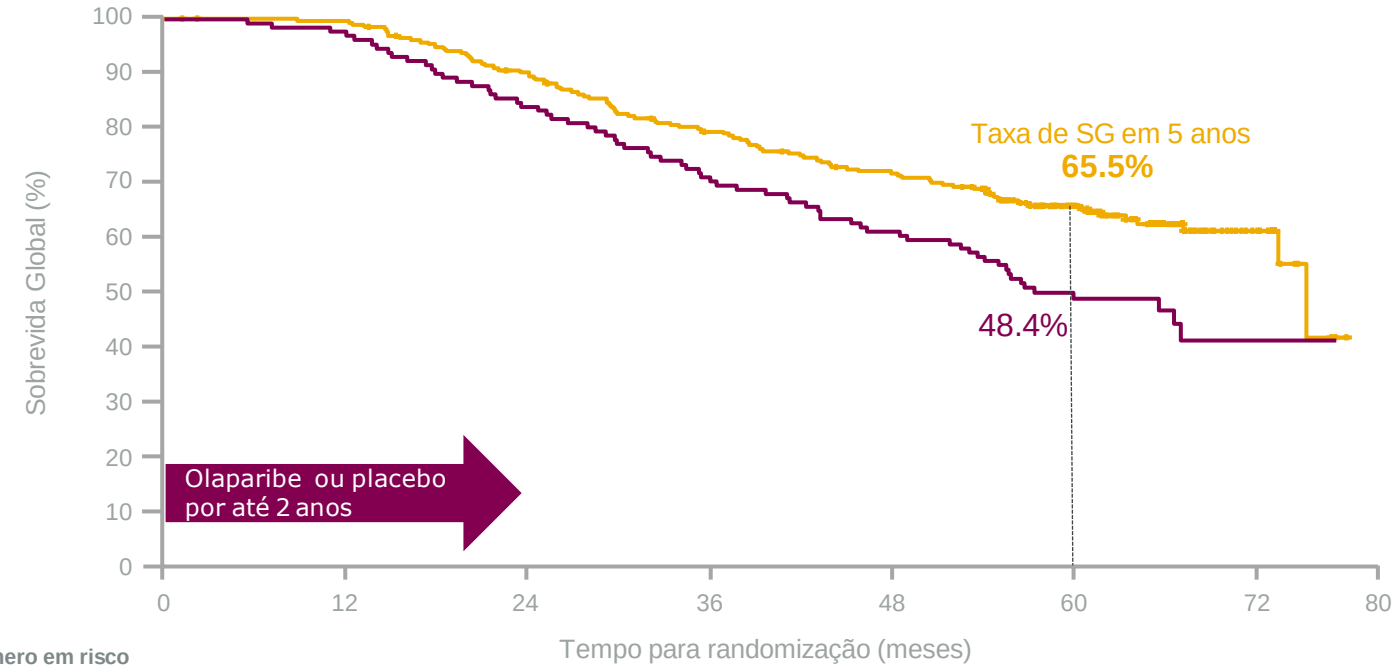
HR: 0,41
95% CI, 0.32-0.54

SLP: sobrevida livre de progressão

[1] Ray-Coquard et al. ESMO Congress 2022, LBA 29; [2] Hettle et al. Ther Adv Med Oncol . 2021

PAOLA-1ATUALIZAÇÃO:
RESULTADOS DE SOBREVIDA GLOBAL NO SUBGRUPO HRD+

38% de redução de risco de morte para Olaparibe +bevacizumabe vs placebo +bevacizumabe[1]



Número em risco

Olaparibe + bev	255	253	253	252	252	244	238	231	225	215	205	200	195	186	183	176	174	170	164	142	116	83	62	32	17	4	0
Placebo + bev	132	130	129	128	126	121	117	114	109	105	100	96	91	89	86	82	79	77	70	59	44	29	21	9	2	1	0

	Olaparib + bevacizumab (n=255)	Placebo + bevacizumab (n=132)
Eventos, n (%)	93 (36.5)	69 (52.3)
Mediana de SG, meses	**75.2** (instavel)*	**57.3**
Taxa de SG 5 anos, %	**65.5**	**48.4**

~1,5 anos de SG

HR: 0,62
95% CI, 0.45-0.85
*Mediana instável; Maturidade de dados <50%

Pacientes recebendo iPARP durante qualquer tratamento subsequente:

Olaparibe +bevacizumabe: 17.3%(44/255)

Placebo +bevacizumabe: 50.8% (67/132)

SG: sobrevida global

ÚNICO ESTUDO COM GANHO DE SOBREVIDA GLOBAL EM 1L PARA ALÉM DE BRCAm[1,2,3]

[1]; Ray-Coquard et al. ESMO Congress 2022, LBA 29; [2]. Gonzalez-Martin et al. N Engl J Med 2019; 381:2391-2402 [3]. DiSilvestro et al. JCO 2022.

ESTRATÉGIA RECOMENDADA POR DIRETRIZES CLÍNICAS E AGÊNCIAS DE ATS[1-6]

Estágio II-IV (após primeiro tratamento)

Exames de imagem como indicados clinicamente:

TC de tórax/abdome/pélvica, RM, PET/TC ou PET (base do crânio até o meio da coxa)

ESTÁGIOS II, III, IV APÓS PRIMEIRO TRATAMENTO

Sem Bevacizumabe na 1a terapia

- BRCA1/2 wt ou Desconhecido
  - Resposta Completa (RC) ou Resposta Parcial (RP)
  - Doença estabilizada ou Progressão
- BRCA 1/2 Mutação germinativa ou somática
  - Doença estabilizada ou Progressão
  - RC / RP

Bevacizumabe como parte da 1a terapia

- **BRCA 1/2 wt ou Desconhecido**
  - **RC / RP**
  - Doença estabilizada ou Progressão
- **BRCA 1/2 Mutação germinativa ou somática**
  - **RC / RP**

TERAPIA DE MANUTENÇÃO

- Observar (se RC) ou Niraparibe
- Olaparibe (categoria 1) ou Niraparibe (categoria 1) ou Considerar observação se doença em estágio II apenas
- Recombinação Homóloga (HR) negativo ou desconhecido → Bevacizumabe
- **HRD+** → **Bevacizumabe +olaparibe ou bevacizumabe**
- Bevacizumabe +Olaparibe (categoria 1) ou Olaparibe ou Niraparibe ou

[1]Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Ovário: Tumores epiteliais de ovário de alto e baixo potencial de malignidade. 2022; [2]National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ovarian Cancer In[illegible]lopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2022. [3] ESMO interactive guideline. http://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/gl_toc/index.php?GL_id=83. [4] ASCO. https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.01924. [5] NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ta693/resources/olaparib-plus-bevacizumab-for-maintenance-treatment-of-advanced-ovarian-fallopian-tube-or-primary-peritoneal-cancer-pdf-82609438840261. [6] https://www.iqwig.de/en/projects/a20-111.html

PAOLA-1: PERFIL DE SEGURANÇA TOLERÁVEL E MANEJÁVEL

Eventos adversos com olaparibe ou placebo em pacientes que também receberam bevacizumabe.

Evento	Olaparibe + bevacizumabe (N= 535)		Placebo + bevacizumabe (N= 267)	
	Todos os graus	Grau≥3	Todos os graus	Grau ≥3
Qualquer	531 (99%)	303 (57%)	256 (96%)	136 (51%)
Fadiga ou astenia	283 (53%)	28 (5%)	86 (32%)	4 (1%)
Náusea	285 (53%)	13 (2%)	58 (22%)	2 (1%)
Hipertensão	245 (46%)	100 (19%)	160 (60%)	81 (30%)
Anemia	219 (41%)	93 (17%)	27 (10%)	1 (<1%)
Levando à interrupção de dose	291 (54%)	NA	65 (24%)	NA
Levando à redução de dose	220 (41%)	NA	20 (7%)	NA
Levando à descontinuação da intervenção	109 (20%)	NA	15 (6%)	NA

Perfil de segurança tolerável e manejável

Consistente com o reportado nos estudos de olaparibe em monoterapia

A adição de olaparibe ao bevacizumabe não aumentou os eventos adversos conhecidos e associados ao bevacizumabe

A combinação dos dois agentes não prejudicou a qualidade de vida das pacientes

N Engl J Med . 2019 Dec 19;381(25):2416-2428.

CONCLUSÕES

TERAPIA DIRECIONADA por biomarcador **(HRD+)** que estende o benefício do inibidor de PARP para uma **população atualmente não atendida (uso de bevacizumabe junto a QT)**

TRATAMENTO FINITO com duração de **24 meses de olaparibe**, com beneficio observado além do tempo de tratamento

ESTRATÉGIA DE COMBINAÇÃO PERMITE REMISSÃO SUSTENTADA

Prolonga sobrevida livre de progressão **(SLP: 46,8 meses**) e **único regime terapêutico que demostrou ganho de sobrevida global em 1L HRD+ (65,5% de pacientes vivas em 5 anos**)

PERFIL de SEGURANÇA tolerável e manejável (maioria dos EAs grau 1-2) e sem prejudicar a **QUALIDADE DE VIDA.**

N Engl J Med . 2019 Dec 19;381(25):2416-2428.; Ray-Coquard et al. ESMO Congress 2022, LBA 29

EVIDÊNCIA ECONÔMICA

CONFLITOS DE INTERESSE

Lucas Miyake Okumura
BPharm, MSc, MBA, BCPS, FCCP

Especialista em Oncologia pela UFPR

Economista da Saúde pela Universidade de York

Gerente de Estratégia de Valor na AstraZeneca

JUSTIFICATIVA PARA A INCORPORAÇÃO

1

Demonstração de maior benefício em termos de SG e existência de ECR comparado a uma terapia ativa em população não atendida

Pacientes 46,8 meses sem progressão → remissão sustentada após 1L

Terapia finita → 24 meses

- Resultado: olaparibe associado à bevacizumabe é custo-efetivo

Impacto orçamentário absorvível e em população selecionada

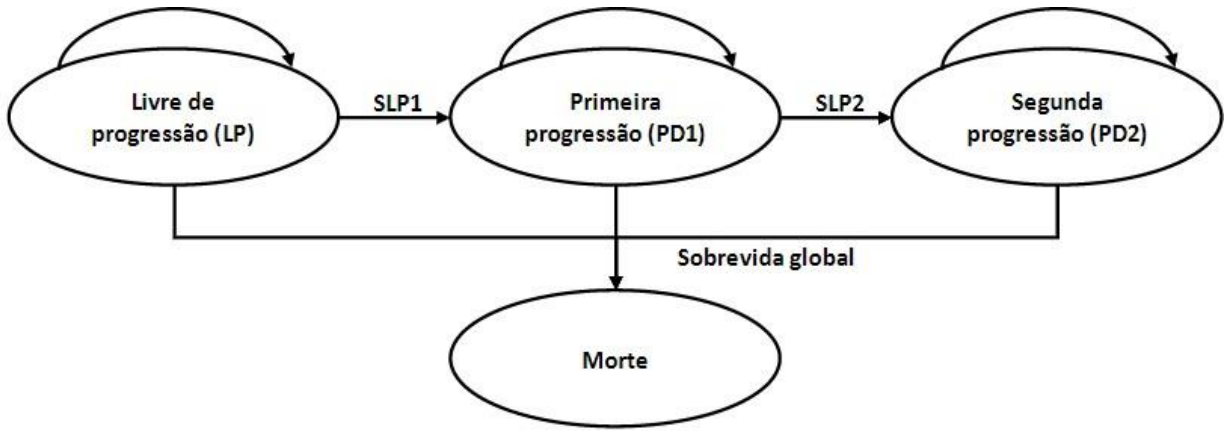
- Foco em oncologia de precisão é a chave para a sustentabilidade da Saúde Suplementar
- Redução do impacto orçamentário pela desoneração de ICMS*

Informações baseados no modelo econômico submetido para avaliação da ANS

*Confaz ampliou a lista de medicamentos isentos de ICMS destinados ao tratamento de câncer (Convênio ICMS nº 162/94), incluindo olaparibe. A alteração entra em vigor a partir de 1ºde janeiro para as Unidades Federativas que aderirem e implementarem o convênio 162/94. . Disponível em: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2021/CV132_21. Consultado em 01/12/2022.

MODELO DE SOBREVIDA PARTICIONADO COM 4 ESTADOS DE SAÚDE

Uma inovação com benefício incremental é custo-efetiva



SLP1: sobrevida livre da primeira progressão; SLP2: sobrevida livre da segunda progressão.

Calibragem das curvas e regressões medidas por AIC*, BIC*

Adere à ISPOR e ao MS:

- Horizonte temporal: lifetime (50 anos até a morte)
- Desconto 5%
- Curvas de SG, SLP extraídas de PAOLA-1[1,2]
- Eventos adversos (neutropenia, anemia, diarreia, hipertensão e outros)

*AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion
Informações baseados no modelo econômico submetido para avaliação da ANS

[1] N Engl J Med . 2019 Dec 19;381(25):2416-2428.; [2] González-Martín A et alEur J Cancer. 2022 Oct;174:221-231.

CUSTOS INCLUÍDOS NO MODELO

Custos de eventos adversos e acompanhamento

Evento	Custo de evento
Neutropenia	R$ 27.177,57
Diarreia	R$ 2.964,94
Anemia	R$ 8.222,16
Fim de vida	R$ 16.782,08

Consulta	R$ 224,90	1	0,33	0,33	0,17
Hemograma	R$ 19,29	1	0,33	0	0
Tomografia computadorizada	R$ 1.109,23	0,33	0,17	0,33	0,17

Medicamentos

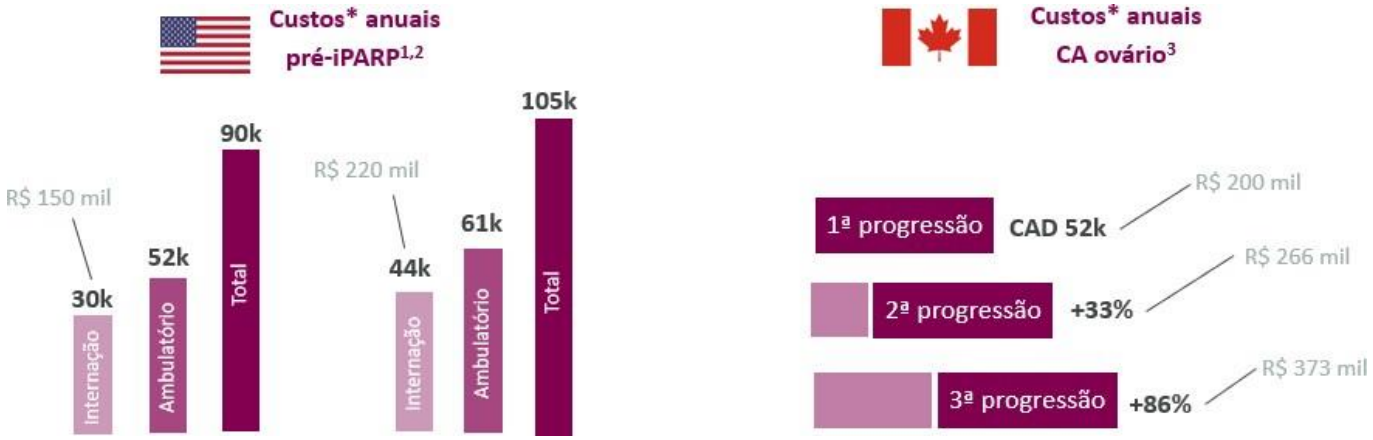
Medicamento	Concentração	Unidade	Quantidade	R$ PF 18%	R$ PF 0%*
Olaparibe	150	mg por comprimido	56	R$16.888	R$ 13.477
Bevacizumabe	25 mg/mL (400 mg)	mg por frasco	1	R$ 8.068	R$ 6.615
Carboplatina	450	mg por frasco	1	R$1.053,61	
Cisplatina	100	mg por frasco	1	R$ 307	
Docetaxel	160	mg por frasco	1	R$ 8804	
Paclitaxel	300	mg por frasco	1	R$10.020,73	

*Confaz ampliou a lista de medicamentos isentos de ICMS destinados ao tratamento de câncer (Convênio ICMS nº 162/94), incluindo olaparibe. A alteração entra em vigor a partir de 1º de janeiro para as Unidades Federativas que aderirem e implementarem o convênio 162/94. . Disponível em: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2021/CV132_21. Consultado em 01/12/2022.

Informações baseados no modelo econômico submetido para avaliação da ANS

CUSTO DE PROGRESSÃO INSERIDO NO MODELO

REFERÊNCIAS INTERNACIONAIS SUGEREM UM CUSTO ACIMA DE R$ 150 MIL PARA HOSPITALIZAÇÃO



Apesar de existirem evidências sobre o custo de progressão não relacionado à quimioterapia[4]

Custos diretos relacionados a diagnóstico, tratamentos relacionados a neoplasia (ambulatório e hospital)

Inserimos custo ZERO de progressão no modelo

Apenas o custo das quimioterapias subsequentes foram consideradas.

[1] Obstet Gynecol. 2017;130(6):1269-1275.
[2] J Manag Care Spec Pharm. 2020;26(8):962-70
[3] J Comp Eff Res. 2020;9(8):537-551.
[4] Chin L et al. J Manag Care Spec Pharm. 2020 Aug;26(8):962-970. m

*Custo de USD 140.124 convertido para reais (1:5) ajustado por poder de paridade de 2,311 (divisão da transformação em reais).
Dólar americano estabelecido como 5:1, e dólar canadense 3,84:1 nesta análise.

ANÁLISE DA INCERTEZA

Análise Univariada

Variação de 50%dos custos
Variação do IC95% nas probabilidades

Análise Multivariada

Variação de todos os
Parâmetros de uma só vez

Informações baseados no modelo econômico submetido para avaliação da ANS

CUSTO POR PACIENTE EM DETALHES

Tratamento de manutenção com a combinação[1]:

- 24 meses de olaparibe & até 15 meses de bevacizumabe
- 46 meses **sem** progressão

Sem tratamento de manutenção:

- ~17 meses sem progressão
- 43 meses com progressão

Comparador	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Combinação	R$670.622,02	R$327.335,90	R$41.811,19	R$15.123,78	R$7.718,96
Bevacizumabe	R$342.260,30	R$155.285,49	R$122.541,62	R$88.558,64	R$69.180,99

Alinhado com as referências anteriores.

N Engl J Med 2019; 381:2416-2428 e Congresso ESMO 2022.
Informações baseados no modelo econômico submetido para avaliação da ANS

NO CENÁRIO BASE: **OLAPARIBE É CUSTO-EFETIVO***

Olaparibe e bevacizumabe com PF 18%

Evento	Combinação	Bevacizumabe	RCEI (R$/desfecho ganho)
Custo total	R$ 1.046.144	R$957.116	-
AV	8,73	6,18	**R$ 34.941**
AVAQ	6,12	4,33	**R$ 49.808**

Olaparibe e bevacizumabe com PF 0%*

Evento	Combinação	Bevacizumabe	RCEI (R$/desfecho ganho)
Custo total	R$ 864.025	R$ 798.082	-
AV	8,73	6,18	**R$ 25.881**
AVAQ	6,12	4,33	**R$ 36.893**

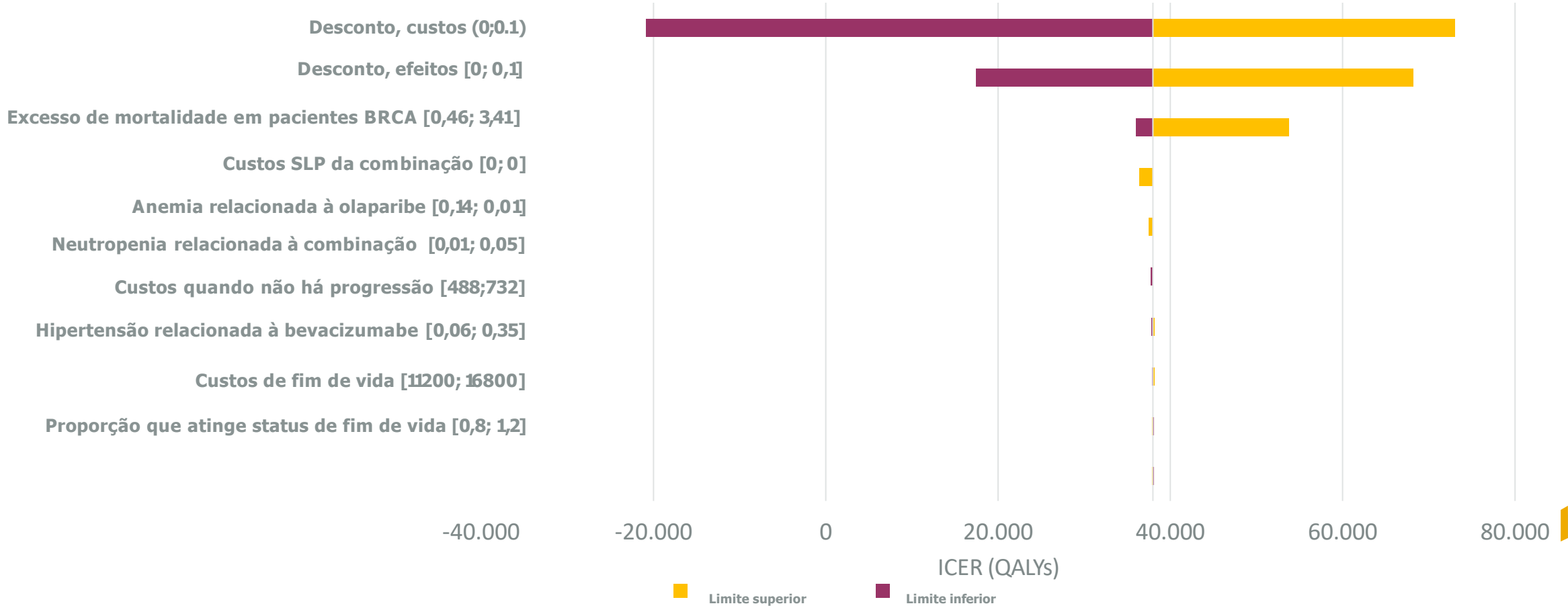
*Custo-efetivo quando o limiar é considerado 3xPIB per capita.

Informações baseados no modelo econômico submetido para avaliação da ANS

*Confaz ampliou a lista de medicamentos isentos de ICMS destinados ao tratamento de câncer (Convênio ICMS nº 162/94), incluindo olaparibe. Disponível em: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2021/CV132_21. Consultado em 01/12/2022.

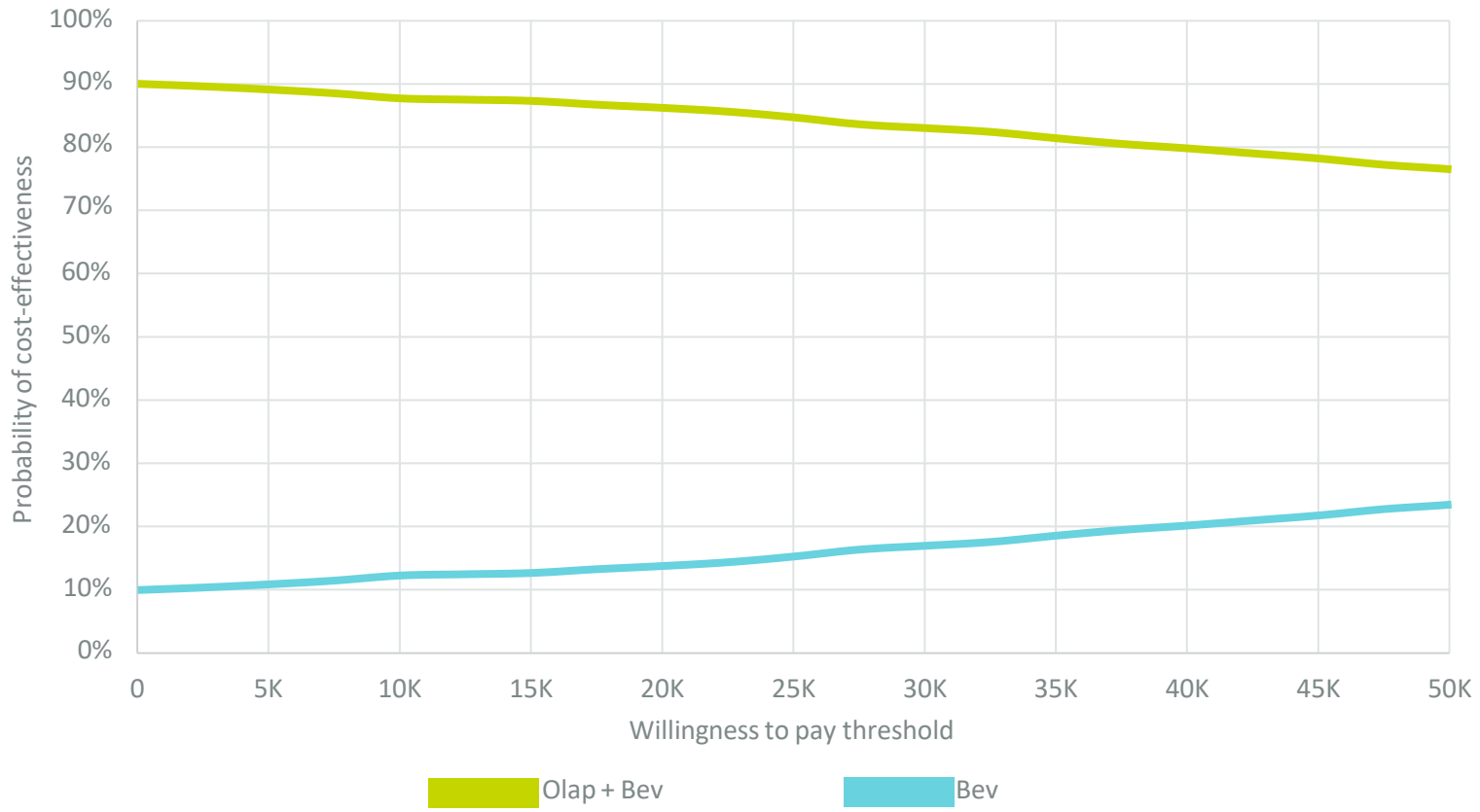
ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA

O CUSTO DE OLAPARIBE NÃO É A VARIÁVEL QUE MAIS IMPACTA A ANÁLISE



Informações baseados no modelo econômico submetido para avaliação da ANS

ROBUSTEZ EM ANÁLISE DE **SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA**



A combinação olaparibe+ bevacizumabe é mais custo-efetiva em TODAS as simulações de disposição à pagar

Informações baseados no modelo econômico submetido para avaliação da ANS

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: POPULAÇÃO LIMITADA E PREVISÍVEL

FUNIL DE PACIENTES

População brasileira: Mulheres ≥ 18 anos	82.056.386	-	Projeção populacional - IBGE
Beneficiárias ≥ 19 anos	19.870.199	-	ANSTABNET (mar/2021)
Incidência de câncer de ovário (100.000 hab.)	6,18	1.228	Incidência de Câncer no Brasil (INCA 2020)
Câncer de ovário avançado (estágio IIIC ou IV)	67,00%	823	Paulino et al 2020* | INCA
Câncer de ovário das células epiteliais	95,00%	782	Incidência de Câncer no Brasil (INCA 2020)
Seroso de alto grau e endometrioide	80,00%	625	Chung et al., 2017
Pacientes tratados com bevacizumabe	26,00%	163	Hall et al. 2020
Sensibilidade à platina	100,00%	163	Premissa conservadora
% HRD+ (elegível à PAOLA1)	48,00%	78	Ray-Coquard I et al. N Engl J Med 2019; 381:2416-2428.
Total final		78	

Elegíveis por incidência apenas

Por incid/preval ~200/ano

Informações baseados no modelo econômico submetido para avaliação da ANS

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: SIMULAÇÃO DE 2 CENÁRIOS

Cenário com PF18% (aumento de market share de 10 em 10%)

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Projetado	R$52.997.882	R$79.406.612	R$80.802.187	R$79.380.709	R$78.086.666	R$370.674.056
Referência	R$27.048.129	R$39.270.185	R$46.186.390	R$48.362.438	R$48.389.183	R$209.256.326
Incremental	**R$25.949.753**	**R$40.136.427**	**R$34.615.797**	**R$31.018.271**	**R$29.697.483**	**R$161.417.731**

Cenário com PF0*% (aumento de market share de 10 em 10%)

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Projetado	R$43.308.561	R$64.916.745	R$66.374.938	R$65.347.727	R$64.324.699	R$304.272.670
Referência	R$22.988.647	R$33.605.588	R$39.296.572	R$40.945.039	R$40.857.116	R$177.692.962
Incremental	**R$20.319.915**	**R$31.311.157**	**R$27.078.366**	**R$24.402.688**	**R$23.467.583**	**R$126.579.708**

*Confaz ampliou a lista de medicamentos isentos de ICMS destinados ao tratamento de câncer (Convênio ICMS nº 162/94), incluindo olaparibe. Disponível em: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2021/CV132_21. Consultado em 01/12/2022.

Informações baseados no modelo econômico submetido para avaliação da ANS

CONCLUSÃO
INCORPORAÇÃO NO ROL ANS

TERAPIA FINITA (24m) - Eficiência comprovada pelas análises econômicas

- Uso racional do Recurso

Potencial de cura e demonstração de sobrevida global[1,2]

- Eficácia com perfil de segurança tolerável sem detrimento da qualidade de vida

Pacientes com câncer de ovário HRD+

- Medicina personalizada, população de maior benefício
- Impacto orçamentário baixo

Entidades internacionais suportam olaparibe e Agências de ATS como NICE e IQWIG[3-7]

[1] N Engl J Med 2019; 381:2416-2428
2 Ray-Coquard et al. ESMO Congress 2022, LBA 29
3] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2022.
4 ESMO interactive guideline. http://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/gl_toc/index.php?GL_id=83.
5 ASCO. https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.01924.
6 NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ta693/resources/olaparib-plus-bevacizumab-for-maintenance-treatment-of-advanced-ovarian-fallopian-tube-or-primary-peritoneal-cancer-pdf-8260943884026 1.
7 https://www.iqwig.de/en/projects/a20-111.html

Obrigado!

FLUXO DE TRATAMENTO CÂNCER DE OVÁRIO

Incorporação no rol ANS suportada pela medicina de precisão

Paciente recém-diagnosticada

Inicia o tratamento de QT + bevacizumabe

Inicia o tratamento de QT

Terapia-alvo para população de maior benefício

HRD+

DUT proposta

1L manutenção

Olaparibe + bevacizumabe para pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado com status HRD positivo e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, em combinação com bevacizumabe.

BRCAm

DUT incorporada

Olaparibe em pacientes com câncer de ovário de alto grau avançado com mutação de BRCA que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina

DUT incorporada

Niraparibe em pacientes com câncer de ovário de alto grau avançado que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina, independente de mutação em BRCA

Paciente recidivada

Inicia o tratamento de QT

2L manutenção

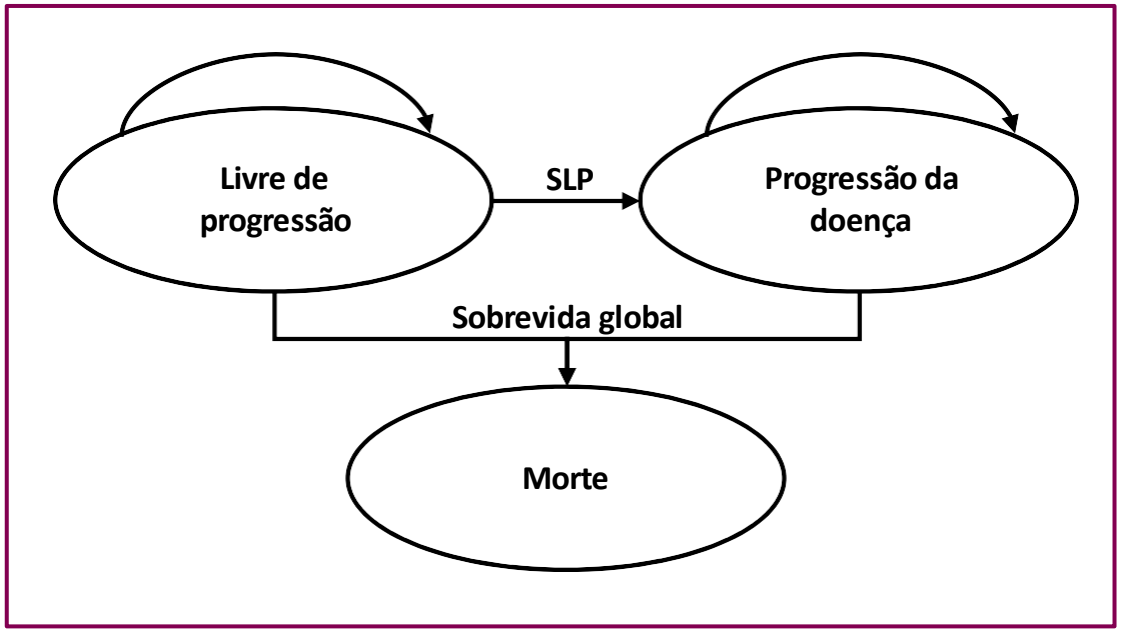
BRCAm

DUT incorporada

Olaparibe em pacientes com cancer de ovário recidivado com mutação BRCA, sensível à quimioterapia baseada em platina (resposta completa ou parcial)

ANÁLISE ADICIONAL: COMBINAÇÃO OLAPARIBE+BEVACIZUMABE VS NIRAPARIBE EM POPULAÇÃO HRD/BRCA *WILD TYPE*

Modelo de sobrevida particionado com 3 estados de saúde



Mesmos parâmetros do modelo apresentado de PAOLA

Com exceção de:

Custo de progressão de R$ 25 mil/mês

Olaparibe e bevacizumabe com isenção de ICMS (PF 0%)

Niraparibe 200 mg/dia x 36 meses

Resultado demonstrado em anos de vida sem progressão, uma vez que niraparibe não demonstrou ainda benefício em sobrevida global

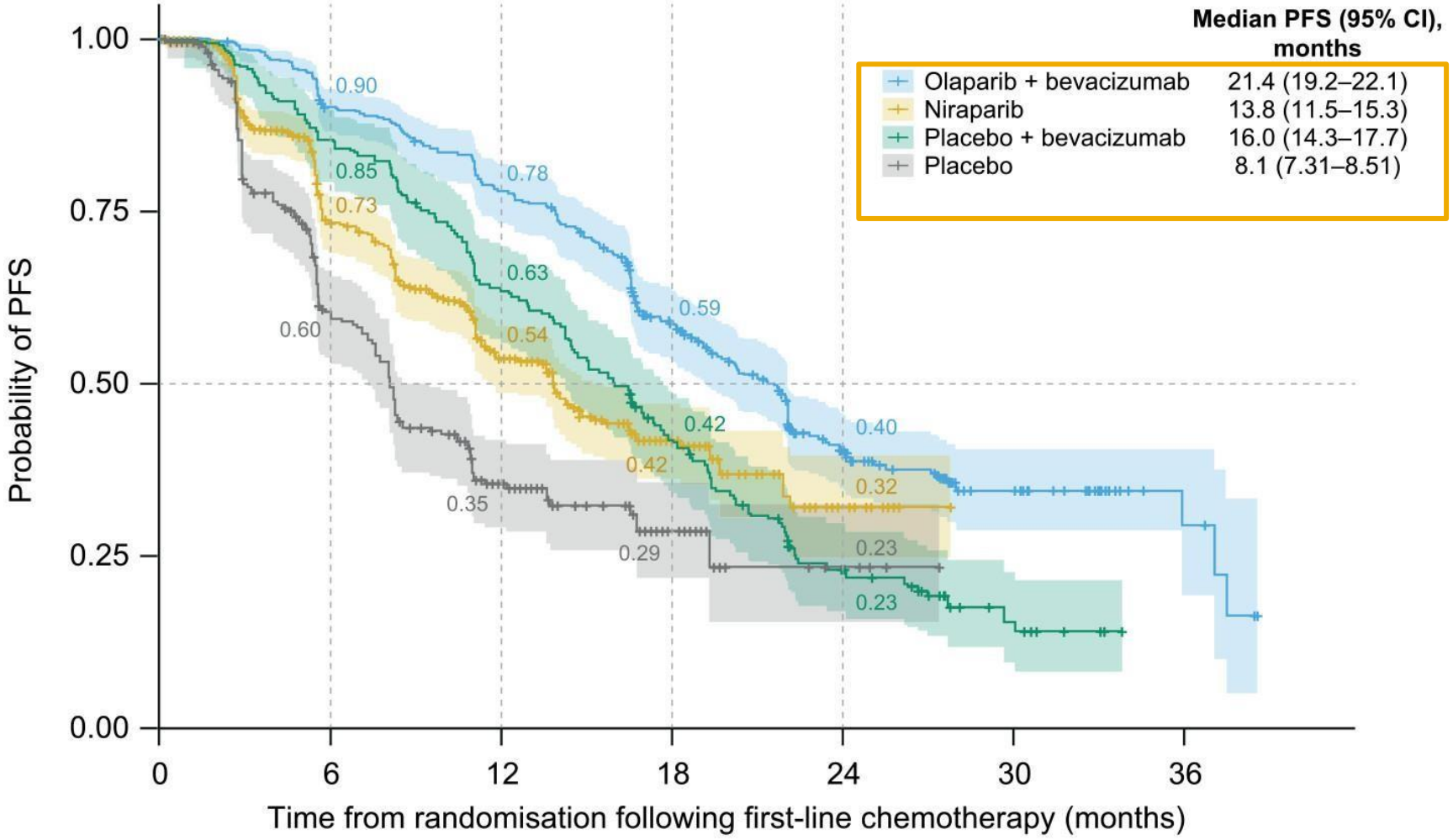
Informações baseados no modelo econômico submetido para avaliação da ANS

COMPARAÇÃO INDIRETA COM **AJUSTE** DE POPULAÇÃO PERMITE INFERIR QUE OLAPARIBE+BEVACIZUMABE ESTÁ ASSOCIADO A MELHOR SLP

	Pre-matching		Post-matching		Target	
Characteristic	**Olaparib + bevacizumab**	**Placebo + bevacizumab**	**Olaparib + bevacizumab**	**Placebo + bevacizumab**	**Niraparib[12]**	**Placebo[12]**
Biomarker-unselected patients						
	n = 399	*n* = 196	ESS = 358	ESS = 174	*n* = 487	*n* = 246
FIGO stage IV, %	39.8	42.3	34.7	34.7	34.7	35.8
Neoadjuvant chemotherapy, %	66.7	66.8	66.1	66.1	66.1	67.9
Partial response to prior chemotherapy, %	29.3	30.1	30.8	30.8	30.8	30.0
BRCAm, %	28.3	26.5	31.2	31.2	31.2	28.9
Positive HRD test, %	44.4	45.4	50.7	50.7	50.7	51.2
Age, years*	61.2	60.3	62	62	62	62
CA-125 ⩽ ULN, %	83.5	84.2	92.4	92.4	92.4	91.9
ECOG performance status 0, %	68.9	68.4	69.2	69.2	69.2	70.7
No residual disease post-surgery**	46.4	44.4	45.4	44.1	47[19]	NA
HRD-positive patients						
	n = 177	*n* = 89	ESS = 164	ESS = 79	*n* = 247	*n* = 126
FIGO stage IV, %	41.2	47.2	34.8	34.8	34.8	38.1
Neoadjuvant chemotherapy, %	62.1	59.6	63.2	63.2	63.2	63.5
Partial response to prior chemotherapy, %	27.1	29.2	25.1	25.1	25.1	26.2
BRCAm, %	63.8	58.4	61.5	61.5	61.5	56.3
Positive HRD test, %†	100	100	100	100	100	100
Age, years*	58.5	58.5	58.0	58.0	58	58
CA-125 ⩽ ULN, %	87.6	88.8	95.5	95.5	95.5	95.2
ECOG performance status 0, %	74.6	76.4	73.7	73.7	73.7	77.0

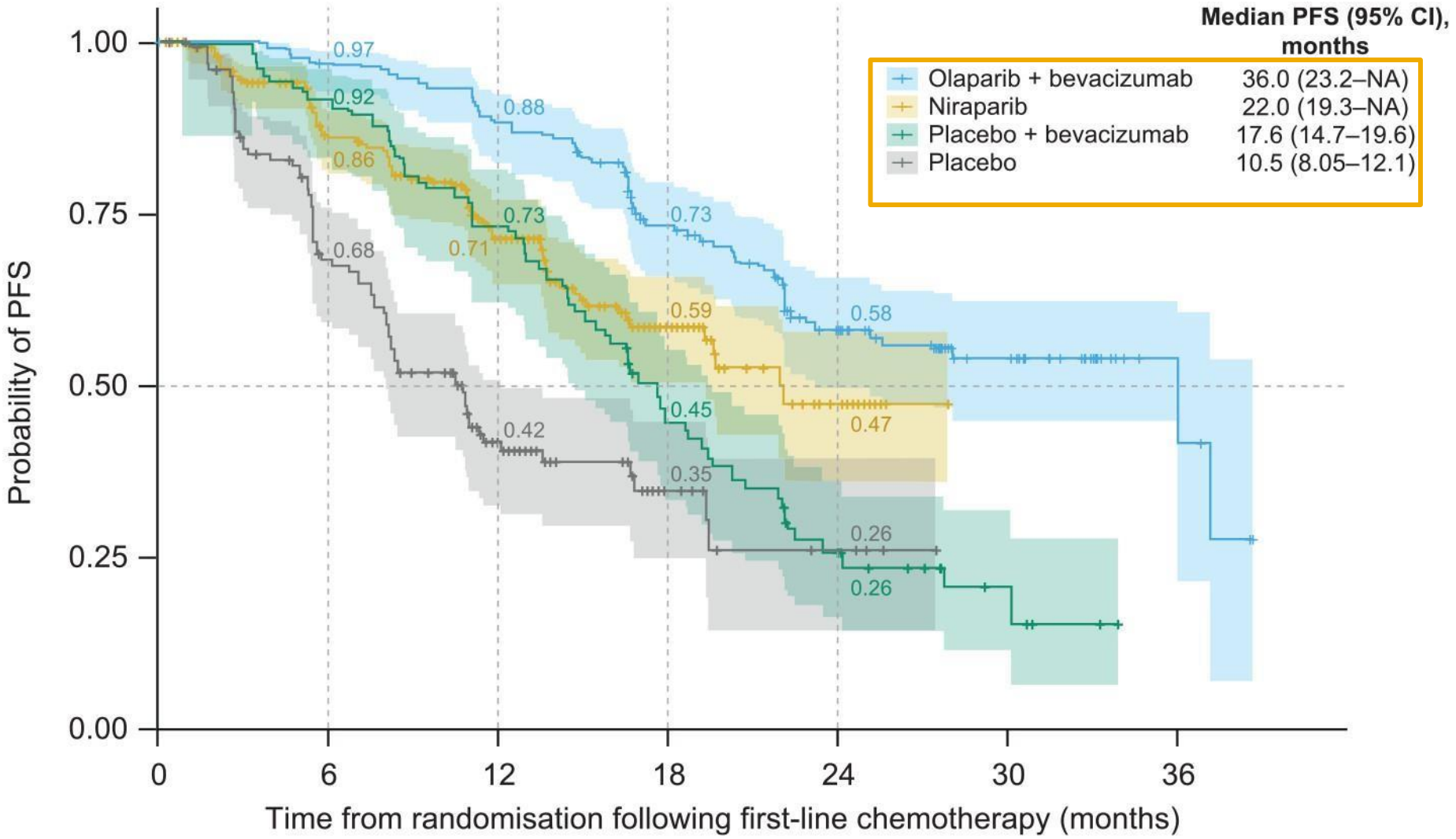
Hettle R, McCrea C, Lee CK, Davidson R. Population-adjusted indirect treatment comparison of maintenance PARP inhibitor with or without bevacizumab *versus* bevacizumab alone in women with newly diagnosed advanced ovarian cancer. Ther Adv Med Oncol. 2021 Sep 30;13:17588359211049639.

NA POPULAÇÃO "INTENTION TO TREAT"
A COMBINAÇÃO OLAPARIBE+BEVACIZUMABE POSSUI MELHOR RESULTADO DE SLP



Hettle R, McCrea C, Lee CK, Davidson R. Population-adjusted indirect treatment comparison of maintenance PARP inhibitor with or without bevacizumab *versus* bevacizumab alone in women with newly diagnosed advanced ovarian cancer. Ther Adv Med Oncol. 2021 Sep 30;13:17588359211049639.

NA POPULAÇÃO "HRD"
A COMBINAÇÃO OLAPARIBE+BEVACIZUMABE POSSUI MELHOR RESULTADO DE SLP



Hettle R, McCrea C, Lee CK, Davidson R. Population-adjusted indirect treatment comparison of maintenance PARP inhibitor with or without bevacizumab *versus* bevacizumab alone in women with newly diagnosed advanced ovarian cancer. Ther Adv Med Oncol. 2021 Sep 30;13:17588359211049639.

CASO BASE:
A COMBINAÇÃO OLAPARIBE +BEVACIZUMABE É DOMINANTE

Olaparibe + bevacizumabe possui **menor custo e maior benefício clínico**: tratamento finito e menos progressão de doença

Custo total	**R$ 1.200.907,12**	**R$ 1.514.601,37**
Sobrevida livre de progressão	R$ 742.459,68	R$ 782.165,00
Tratamento	R$ 718.664,58	R$ 758.632,66
Acompanhamento	R$ 19.576,15	R$ 14.699,25
Eventos adversos	R$ 4.218,95	R$ 8.833,09
Progressão	R$ 445.520,94	R$ 719.509,87
Morte	R$ 12.926,50	R$ 12.926,50
Anos de vida livre de progressão	3,63	2,72

Informações baseados no modelo econômico submetido para avaliação da ANS

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: OLAPARIBE +BEVACIZUMABE LEVA A MAIOR EFICIÊNCIA AO SISTEMA DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Custo por paciente

Custo anual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Olaparibe + Bevacizumabe	R$514.847,97	R$307.350,78	R$85.277,33	R$81.243,11	R$70.030,24	**R$1.058.749,44**
Niraparibe	R$341.174,45	R$376.960,27	R$381.198,50	R$120.603,95	R$101.515,79	**R$1.321.452,95**

Crescimento de market share idêntico (5 em 5% para ambos)

Impacto orçamentário	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Cenário projetado	R$ 45.150.964	R$ 34.877.863	R$ 31.250.643	R$ 21.890.910	R$ 17.760.298	R$ 150.930.679
Olaparibe + Bevacizumabe	R$ 4.279.828	R$ 5.168.802	R$ 2.174.752	R$ 2.791.156	R$ 3.036.930	R$ 17.451.467
Niraparibe	R$ 2.836.115	R$ 6.339.444	R$ 9.721.366	R$ 4.143.421	R$ 4.402.331	R$ 27.442.676

Informações baseados no modelo econômico submetido para avaliação da ANS

PBAC INCORPOROU NIRAPARIBE COM RESSALVAS

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES
MARCH 2022 PBAC MEETING

DRUG NAME, FORM(S), STRENGTH(S), SPONSOR, TYPE OF SUBMISSION	DRUG TYPE AND USE	LISTING REQUESTED BY SPONSOR / PURPOSE OF SUBMISSION	PBAC OUTCOME	
NIRAPARIB Capsule 100 mg Zejula® GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd Standard re-entry submission (New PBS listing)	High grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer	Resubmission to request a General Schedule Authority Required (STREAMLINED) listing for the treatment of newly diagnosed, advanced, high grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer that is responsive (complete/partial) to platinum-based chemotherapy.	Recommended	The PBAC recommended niraparib for the treatment of high-grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients with BRCA1/2 pathogenic gene variants, who are in response (complete response or partial response) to first line (1L) platinum-based chemotherapy. The PBAC's recommendation for listing was based on, among other matters, its assessment that the cost-effectiveness of niraparib would be acceptable if it were cost-minimised to olaparib. The PBAC did not recommend niraparib for patients without evidence of a BRCA1/2 pathogenic gene variant. The PBAC considered that in this population the progression-free survival benefit from treatment with niraparib was relatively small (3.5 months) and may not result in an overall survival benefit. The PBAC considered that for a number of patients in this population there may be no clinical benefit from treatment with niraparib, and added toxicity. The PBAC considered that the cost-effectiveness of niraparib was uncertain because the economic model relied on gains in overall survival that were not supported by the immature trial data.

https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2022-03/pbac-web-outcomes-03-2022-v6.pdf

CONCLUSÃO DO MODELO ADICIONA
Escolha da estratégia com iPARP mais eficiente

População atualmente não atendida pelos inibidores de PARP isoladamente

- DUT atual de niraparibe não inclui população que iniciou o tratamento com bevacizumabe[1]

Premissa clínica

- Olaparibe +bevacizumabe é a única associação comparada a uma terapia ativa, com demonstração de sobrevida global em HRD+[2,3]
- Em comparação indireta publicada, olaparibe +bevacizumabe é mais eficaz em termos de SLP que niraparibe na população HRD+[4]

Eficiência da combinação comprovada pelas análises econômicas

- Niraparibe é dominado e apresenta maior impacto orçamentário
- Olaparibe e bevacizumabe possuem desoneração de ICMS[5]

Pacientes com câncer de ovário HRD+

- Medicina personalizada, população limitada e de maior benefício

[1] DUT 64: Niraparibe, para a terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (Estágios III e IV - FIGO) de alto grau, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina. https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/sobre-ans/ans-incorpora-mais-quatro-tecnologias-ao-rol; [2] N Engl J Med 2019; 381:2416-2428; [3] Ray-Coquard et al. ESMO Congress 2022, LBA 29; [4] Hettle et al. Ther Adv Med Oncol . 2021; [5] Confaz ampliou a lista de medicamentos isentos de ICMS destinados ao tratamento de câncer (Convênio ICMS nº 162/94), incluindo olaparibe. Disponível em: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2021/CV132_21. Consultado em 01/12/2022.

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

UAT 71

OLAPARIBE EM COMBINAÇÃO COM BEVACIZUMABE PARA O TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO PARA PACIENTES COM CARCINOMA EPITELIAL DE OVÁRIO AVANÇADO COM HRD POSITIVO E RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA DE PRIMEIRA LINHA BASEADA EM PLATINA ASSOCIADA A BEVACIZUMABE

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

13ª REUNIÃO TÉCNICA DA COMISSÃO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

14/02/2023

PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO

- **Protocolo:** 2022.2.000103
- **Nº UAT:** 71
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Olaparibe
- **Indicação de uso:** Em combinação com bevacizumabe para o 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.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** Bevacizumabe, niraparibe ou olaparibe.

PERGUNTA DE PESQUISA O uso do olaparibe associado a bevacizumabe é eficaz e seguro como terapia de manutenção para 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 versus bevacizumabe, niraparibe ou olaparibe?	
P (população)	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.
I (intervenção)	Olaparibe (Lynparza™) associado à bevacizumabe.
C (comparadores)	Bevacizumabe, niraparibe ou olaparibe
O (desfecho)	Primário: sobrevida livre de progressão Secundários: sobrevida global; segunda sobrevida livre de progressão; segurança e tolerabilidade; e qualidade de vida relacionada à saúde.
T (tipos de estudos)	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados.

RESULTADOS

- Foi realizada nova busca nas bases MEDLINE, EMBASE, LILACS e Cochrane Library.
- Após o processo de seleção, o mesmo ensaio clínico randomizado (PAOLA-1) foi incluído, com resultados relatados em dois artigos científicos (Ray-Coquard, et al. [2019] e González-Martín et al. [2022]) e dois resumos de congresso (Nagao et al. [2022] e Kurtz et al. [2022]).
- O ensaio clínico PAOLA-1 incluiu pacientes com câncer de ovário independentemente de seu status HRD.
- Apesar de ter sido prevista em protocolo, a avaliação dos desfechos no grupo HRD+ tratou-se de análise de subgrupo.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Estudo (Autor, ano)	Estudo PAOLA-1//ENGOT-ov25 Referências: Ray-Coquard, et al. (2019) González-Martín et al. (2022) Nagao et al. (2022) Kurtz et al. (2022)
País, cenário	Alemanha, Áustria, Bélgica, Dinamarca, Espanha, Finlândia, França, Itália, Japão, Mônaco, Suécia
Desenho	ECR de fase 3
População (n)	Pacientes adultas com câncer de ovário avançado (FIGO III – IV), incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário, recém-diagnosticado que estavam recebendo quimioterapia associada a bevacizumabe, seguido de bevacizumabe (N=806)
Intervenção	olaparibe (300 mg duas vezes ao dia por até 24 meses) + bevacizumabe (15 mg /Kg a cada 3 semanas por até 15 meses) (N = 537)
Comparador	placebo + bevacizumabe (15 mg /Kg a cada 3 semanas por até 15 meses) (N = 269)

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

Desfechos e time point de avaliação	*Sobrevida livre de progressão (SLP1) [até 15 meses]; *Sobrevida global (SG) [até o fim do estudo, aproximadamente 7 anos, finalização do estudo em 22/03/2022] *Tempo para a primeira progressão por RECIST ou CA-125 [até o fim do estudo, aproximadamente 7 anos, finalização do estudo em 22/03/2022] *Segunda sobrevida livre de progressão (SLP2) [até o fim do estudo, aproximadamente 7 anos, finalização do estudo em 22/03/2022] *Tempo para início da primeira terapia subsequente ou morte [até o fim do estudo, aproximadamente 7 anos, finalização do estudo em 22/03/2022] *Tempo para início da segunda terapia subsequente ou morte [até o fim do estudo, aproximadamente 7 anos, finalização do estudo em 22/03/2022] *Segurança e tolerabilidade [até o fim do estudo, aproximadamente 7 anos, finalização do estudo em 22/03/2022] *Qualidade de vida Relacionada a Saúde global [Questionário EORTC QLQ-C30 e QLQ-OV28; seguimento até 2 anos]
Financiamento	Apoiado por ARCAGY-GINECO (Association de Recherche contre les Cancers dont Gynécologiques), AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme (a subsidiary of Merck) e F. Hoffmann–La Roche

RESULTADOS

Desfechos	Unidades	Estudo (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]		
		Ray-Coquard et al., 2019 [22,9 meses para ambos os grupos]	González-Martín et al., 2022 [35,5 meses – ola + beva e 36,5 meses – placebo + beva]	Nagao et al., 2022 [61,7 meses – ola + beva e 61,9 meses – placebo + beva]
Eficácia				
SG (população total)	Hazard Ratio; IC 95%	Dados imaturos	NA	0,92, (0,76 a 1,12); P=0,4118
	Interpretação	NA		*Pode haver redução de 24%, nenhuma alteração ou aumento de 12% no risco de morte*
	olaparibe + bevacizumabe [mediana; meses]			56,5
	placebo + bevacizumabe [mediana; meses]			51,6
SG (subgrupo com HRD positivo)	Hazard Ratio; IC 95%	NA	NA	0,62 (0,45 a 0,85)
	Interpretação			*A redução do risco de morte é de 38% podendo variar entre 15% e 55%*
	olaparibe + bevacizumabe			65,5% (taxa em 5 anos)
	placebo + bevacizumabe			48,4 % (taxa em 5 anos)
	olaparibe + bevacizumabe [mediana; meses]			75,2 (instável; <50% de dados maduros)
	placebo + bevacizumabe [mediana; meses]			57,3

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

RESULTADOS

Desfechos	Unidades	Estudo (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]		
		Ray-Coquard et al., 2019 [22,9 meses para ambos os grupos]	González-Martín et al., 2022 [35,5 meses – ola + beva e 36,5 meses – placebo + beva]	Nagao et al., 2022 [61,7 meses – ola + beva e 61,9 meses – placebo + beva]
Eficácia				
SLP 1 (população total)	Hazard Ratio; IC 95%	0,59 (0,49 a 0,72) p < 0,001	NA	NA
	Interpretação	*A redução do risco de progressão ou morte é de 41% podendo variar entre 28% e 51%*		
	olaparibe + bevacizumabe [mediana; meses]	22,1		
	placebo + bevacizumabe [mediana; meses]	16,6		
SLP 1 (subgrupo com HRD positivo)	Hazard Ratio; IC 95%	0,33 (0,25 a 0,45)	NA	NA
	Interpretação	*A redução do risco de progressão ou morte é de 67% podendo variar entre 55% e 75%*		
	olaparibe + bevacizumabe [mediana; meses]	37,2		
	placebo + bevacizumabe [mediana; meses]	17,7		

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

RESULTADOS

Desfechos	Unidades	Estudo (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]		
		Ray-Coquard et al., 2019 [22,9 meses para ambos os grupos]	González-Martín et al., 2022 [35,5 meses – ola + beva e 36,5 meses – placebo + beva]	Nagao et al., 2022 [61,7 meses – ola + beva e 61,9 meses – placebo + beva]
Eficácia				
SLP2 (população total)	Hazard Ratio; IC 95%	0,86 (0,69 a 1,09)	0,78 (0,64 a 0,95) p = 0,0125	NA
	Interpretação	Pode haver redução de 31%, nenhuma alteração ou aumento de 9% no risco de progressão ou morte	A redução do risco de progressão ou morte é de 22% podendo variar entre 5% e 36%	
	olaparibe + bevacizumabe (taxa em 18 meses)	79%	NA	
	placebo + bevacizumabe (taxa em 18 meses)	80%	NA	
	olaparibe + bevacizumabe (mediana; meses)	NA	36,5	
	placebo + bevacizumabe (mediana; meses)	NA	32,6	
SLP2 (subgrupo com HRD positivo e BRCA positivo)	Hazard Ratio; IC 95%	NA	0,56 (0,41 a 0,77)	NA
	Interpretação		A redução do risco de progressão ou morte é de 44% podendo variar entre 23% e 59%	
	olaparibe + bevacizumabe (mediana; meses)		50,3	
	placebo + bevacizumabe (mediana; meses)		35,3	
SLP2 (subgrupo com HRD positivo e BRCA negativo)	Hazard Ratio; IC 95%	NA	0,60 (0,38 a 0,96)	NA
	Interpretação		A redução do risco de progressão ou morte é de 40% podendo variar entre 4% e 62%.	
	olaparibe + bevacizumabe (mediana; meses)		50,3	
	placebo + bevacizumabe (mediana; meses)		30,1	

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

RESULTADOS

Desfechos	Unidades	Estudo (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]		
		Ray-Coquard et al., 2019 [22,9 meses para ambos os grupos]	González-Martín et al., 2022 [35,5 meses – ola + beva e 36,5 meses – placebo + beva]	Nagao et al., 2022 [61,7 meses – ola + beva e 61,9 meses – placebo + beva]
Segurança				
Eventos Adversos de qualquer grau mais frequentes no estudo	olaparibe + bevacizumabe [n, %]	fadiga (283 [53]), náusea [285 (53)], hipertensão [245 (46)] e anemia [219 (41)]	náusea [285 (53,3)], fadiga (284 (53,1)], hipertensão [244 (45,6)] e anemia [219 (40,9)]	NA
	placebo + bevacizumabe [n, %]	hipertensão [160 (60)]	hipertensão [161 (60,3)]	
Eventos Adversos Grau ≥ 3	olaparibe + bevacizumabe [n; %]	303 (57)	306 (57,2)	NA
	placebo + bevacizumabe [n; %]	136 (51)	137 (51,3)	
Eventos Adversos Grau ≥ 3 mais frequentes no estudo	olaparibe + bevacizumabe [n; %]	Anemia [34 (6)] e hipertensão [48 (9)]	hipertensão: 100 (18,7)	NA
	placebo + bevacizumabe [n; %]	Anemia [1 (<1)] e hipertensão [35 (13)]	hipertensão: 82 (30,7)	
Suspensão do tratamento por EA (qualquer grau)	olaparibe + bevacizumabe [n; %]	109 (20)	112 (20,9)	NA
	placebo + bevacizumabe [n; %]	15 (6)	15 (5,6)	
Redução de dose por EA (qualquer grau) [n, %]	olaparibe + bevacizumabe [n; %]	220 (41)	223 (41,7)	NA
	placebo + bevacizumabe [n; %]	20 (7)	21 (7,9)	
Óbitos por EA	olaparibe + bevacizumabe [n; %]	1 (<1)	1 (0,2)	NA
	placebo + bevacizumabe [n; %]	4 (1)	4 (1,5)	

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

RESULTADOS

Desfechos [Qualidade de vida Relacionada a Saúde global – Questionários EORTC QLQ-C30 e QLQ-OV28]	Unidades	Estudo (Autor, ano) [tempo de seguimento mediano]	
		Ray-Coquard et al., 2019 (70) [22,9 meses para ambos os grupos]	Kurtz et al., 2022 (73) [2 anos]
Qualidade de Vida Relacionada a Saúde (alteração média a partir da linha de base)	olaparibe + bevacizumabe	−1,33 pontos (IC 95%, −2,47 a −0,19)	NA
	placebo + bevacizumabe	−2,89 pontos (IC 95%, −4,52 a −1,26)	
	Diferença entre os dois grupos	1,56 pontos (IC 95%, −0,42 a 3,55)	
	Interpretação	Nenhuma das alterações foi considerada clinicamente significativa, pois para os dois grupos os intervalos de confiança se sobrepõem	
Qualidade de Vida Relacionada a Saúde - função emocional [mudança média]	olaparibe + bevacizumabe	NA	-12,30 pontos (IC 95%: −16,46 a −8,13) em ambos os braços
	placebo + bevacizumabe		
	Interpretação		A diferença mínima considerada clinicamente relevante foi fixada em 10 pontos. O intervalo de confiança da estimativa também inclui diferenças menores que 10 pontos. Portanto, a mudança não foi considerada clinicamente significativa.
Qualidade de Vida Relacionada a Saúde - função social [mudança média]	olaparibe + bevacizumabe	NA	-11,17 pontos (IC 95%: −16,21 a −6,12) em ambos os braços
	placebo + bevacizumabe		
	Interpretação		A diferença mínima considerada clinicamente relevante foi fixada em 10 pontos. O intervalo de confiança da estimativa também inclui diferenças menores que 10 pontos. Portanto, a mudança não foi considerada clinicamente significativa.

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

QUALIDADE METODOLÓGICA

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
	SLP	PAOLA-01	Olaparibe + Bevacizumabe	Placebo + Bevacizumabe	Sobrevida Livre de Progr	1	+	+	+	+	+	+
	SG	PAOLA-01	Olaparibe + Bevacizumabe	Placebo + Bevacizumabe	Sobrevida Global	1	+	+	+	+	+	+
	EA	PAOLA-01	Olaparibe + Bevacizumabe	Placebo + Bevacizumabe	Evento adverso grau > 3	1	+	!	+	+	+	+
	QV	PAOLA-01	Olpaparibe + Bevacizumab	Placebo + Bevacizumabe	Qualidade de Vida	1	+	!	+	+	+	+

+ Low risk

! Some concerns

- High risk

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

- Utilizada a 2ª versão da ferramenta RoB da Cochrane.
- O risco de viés foi classificado como baixo para todos os domínios avaliados.

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Olaparibe + Bevacizumabe versus Placebo + Bevacizumabe para o câncer de ovário avançado

Paciente ou população: 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.
Intervenção: Olaparibe + bevacizumabe (ola + beva)
Comparação: Placebo + bevacizumabe (placebo + beva)

Avaliação da Certeza							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	ola + beva	Placebo + beva	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida Global para a população total (seguimento: mediana 61,7 meses para ola + beva e 61,9 meses para placebo + beva)												
1 (72)	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	288/537 (53,6%)	158/269 (58,7%)	**HR 0,92** (0,76 a 1,12)	**30 menos por 1.000** (de 98 menos para 42 mais)	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Sobrevida Global para o subgrupo com HRD positivo (seguimento: mediana 61,7 meses para ola + beva e 61,9 meses para placebo + beva)												
1 (72)	ensaios clínicos randomizados	muito grave[a, c]	não grave	não grave	não grave	nenhum	93/255 (36,5%)	69/132 (52,3%)	**HR 0,62** (0,45 a 0,85)	**115 menos por 1.000** (de 240 menos para 56 mais)	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Primeira Sobrevida Livre de Progressão para a população total (seguimento: mediana 22,9 meses)												
1 (70)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	280/537 (52,1%)	194/269 (72,1%)	**HR 0,59** (0,49 a 0,72)	**192 menos por 1.000**(de 256 menos para 120 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Primeira Sobrevida Livre de Progressão subgrupo com HRD positivo (seguimento: mediana 22,9 meses)												
1 (70)	ensaios clínicos randomizados	muito grave[c]	não grave	não grave	não grave	nenhum	87/255 (34,1)%)	92/132 (69,7)	**HR 0,33** (0,25 a 0,45)	**371 menos por 1.000** (de 439 menos para 281 menos)	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Segunda Sobrevida Livre de Progressão para a população total (seguimento: mediana 35,5 meses para ola + beva e 36,5 meses para placebo + beva)

1 (71)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	260/537 (48,4%)	164/269 (61%)	**HR 0,78** (0,64 a 0,95)	**90 menos por 1.000** (de 157 menos para 19 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Segunda Sobrevida Livre de Progressão subgrupo com HRD positivo e BRCA positivo (seguimento: mediana 35,5 meses para olaparibe e 36,5 meses para bevacizumabe)

1 (71)	ensaios clínicos randomizados	muito grave[c]	não grave	não grave	não grave	nenhum	85/255 (33,3%)	70/132 (53%)	**HR 0,56**; (0,41 a 0,77)	**185 menos por 1.000** (de 264 menos para 89 mais	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO

Segunda Sobrevida Livre de Progressão subgrupo com HRD positivo e BRCA negativo (seguimento: mediana 35,5 meses para olaparibe e 36,5 meses para bevacizumabe)

1 (71)	ensaios clínicos randomizados	muito grave[c]	não grave	não grave	grave[e]	nenhum	41/97 (42,3%)	33/55 (60%)	**HR 0,60** (0,38 a 0,96)	**177 menos por 1.000** (de 306 menos para 15 mais	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO

Eventos Adversos grau > 3 para a população total (seguimento: mediana 35,5 meses para ola + beva e 36,5 meses para placebo + beva)

1 (71)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	EA grau > 3 mais frequentes: Ola+beva: hipertensão n=100 (18,7) Placebo+beva: hipertensão n=82 (30,7)				⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Qualidade de Vida para a população total (seguimento: mediana 2 anos)

1 (70, 73)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave[d]	nenhum	1) Qualidade de Vida Relacionada a Saúde - função emocional [mudança média]:−12,30 pontos (IC 95%: −16,46 a −8,13) em ambos os braços. 2) Qualidade de Vida Relacionada a Saúde - função social [mudança média]: −11.17 pontos (IC 95%: −16,21 a −6,12) em ambos os braços. 3) Qualidade de Vida Relacionada a Saúde (alteração média a partir da linha de base): ola + beva: −1,33 pontos (IC 95%, −2,47 a −0,19) e placebo + beva: −2,89 pontos (IC 95%, −4,52 a −1,26). Diferença: 1,56 pontos (IC 95%, −0,42 a 3,55).				⊕⊕⊕◯ Moderada	CRÍTICO

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

CONCLUSÃO

- A testagem do HRD foi realizada após a randomização das pacientes.
- Apesar de ter sido prevista em protocolo, a análise do subgrupo HRD deve ser considerada exploratória já que não foi realizado ajuste por multiplicidade e controle do erro tipo I.
- Apesar do estudo PAOLA-1 ter sido considerado de baixo risco de viés e seus desfechos terem sido classificados com certeza de evidência de moderada a alta, os resultados obtidos especificamente para o subgrupo HRD+ não compartilham da mesma certeza de evidência.
- A implementação da tecnologia é incerta, já que o teste de HRD não está incluído no Rol da ANS.
- A utilidade do teste HRD como preditor do desfecho clínico do uso do olaparibe é discutida na literatura, já que existe heterogeneidade entre os testes disponíveis e há falta de padronização dos critérios de positividade.
- Conclui-se que, considerando a população alvo da proposta, existe grande incerteza quanto à eficácia da intervenção e à viabilidade de sua implementação.

- **Tipo de estudo:** Custo-utilidade
- **Comparadores:** Terapia de manutenção com bevacizumabe
- **Horizonte Temporal**: Life-Time (50 anos)
- **Desfechos de interesse:** Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) e Anos de vida ganhos.
- **Estimativa do custo e da efetividade incrementais:** O tratamento de manutenção com olaparibe + bevacizumabe apresentou maior custo (R$ 1.046.144 vs R$ 957.116) e maior efetividade (6,12 vs 4,33) comparado ao bevacizumabe em monoterapia. O RCEI resultante foi igual a R$ 49.808/QALY ganho.

Limitações da Avaliação Econômica

- Questões relacionadas à escolha dos comparadores, métodos e custos empregados no modelo podem afetar a confiabilidade dos resultados.

- Não foi incluído o custo de testagem de HRD+ e do bevacizumabe associado à QT de 1 linha.

- Na mensuração da efetividade foram considerados os resultados sobre sobrevida livre de progressão, segunda sobrevida livre de progressão (SLP2) e sobrevida global obtidos no estudo PAOLA-1. No entanto, as curvas apresentadas no relatório estendem-se até 48 meses, enquanto na publicação referenciada elas vão até no máximo 42 meses, ou seja, uma diferença de 6 meses, que não é explicada na proposta.

- Os resultados de eficácia utilizados são provenientes de uma análise de subgrupo do estudo PAOLA-1.

- Assim, a capacidade de generalização dos resultados é incerta.

AIO recalculada pelo parecerista:

- **População-alvo calculada pelo método epidemiológico:** 355 (média anual)
- **Comparadores:** Quimioterapia à base de platina com ou sem bevacizumabe seguida de terapia de manutenção com bevacizumabe em monoterapia ou olaparibe em monoterapia ou niraparibe em monoterapia ou seguimento terapêutico
- **Difusão:** de 50% a 90% em 5 anos
- **Custos:** custo dos medicamentos na tabela CMED (PF + 18% ICMS) - Dez 2022
- **Impacto orçamentário incremental:**
  - R$ 344,4 milhões em 5 anos
  - R$ 68,9 milhões ao ano, em média

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 @ANS_reguladora company/ans_reguladora @ans.reguladora ansreguladoraofic

APRESENTAÇÃO COSAÚDE ANS

NOVA TECNOLOGIA
Olaparibe +Bevacizumabe como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado de ovário

Elaborada por Eduardo Blay
Diretor-Sócio

Para: ABRAMGE

08/02/2020
Versão 1.1

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

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.

Material de submissão. Arquivo 20222000103_Diretriz de Utilização – DUT

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

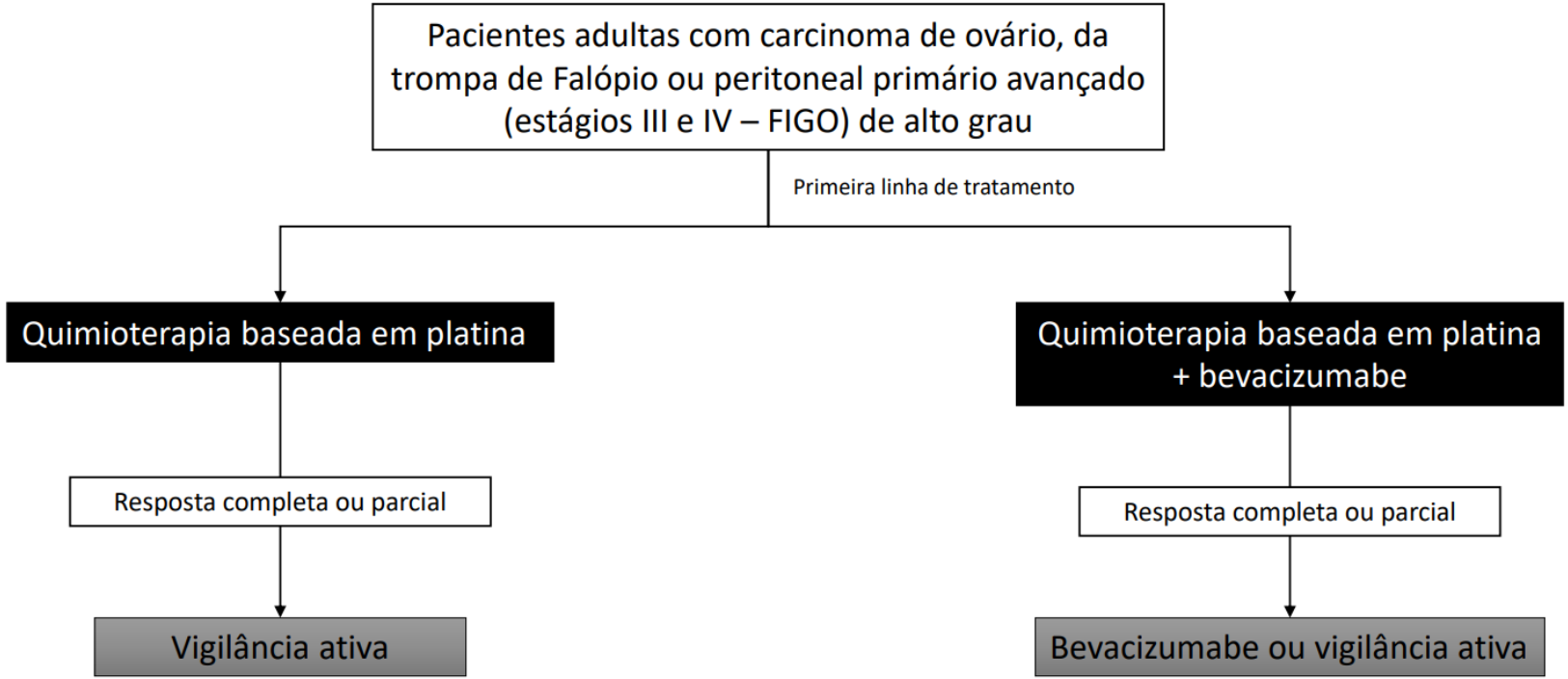
Olaparibe é um representante dos inibidores das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase humanas (PARP-1, PARP-2 e PARP-3), ou iPARP.

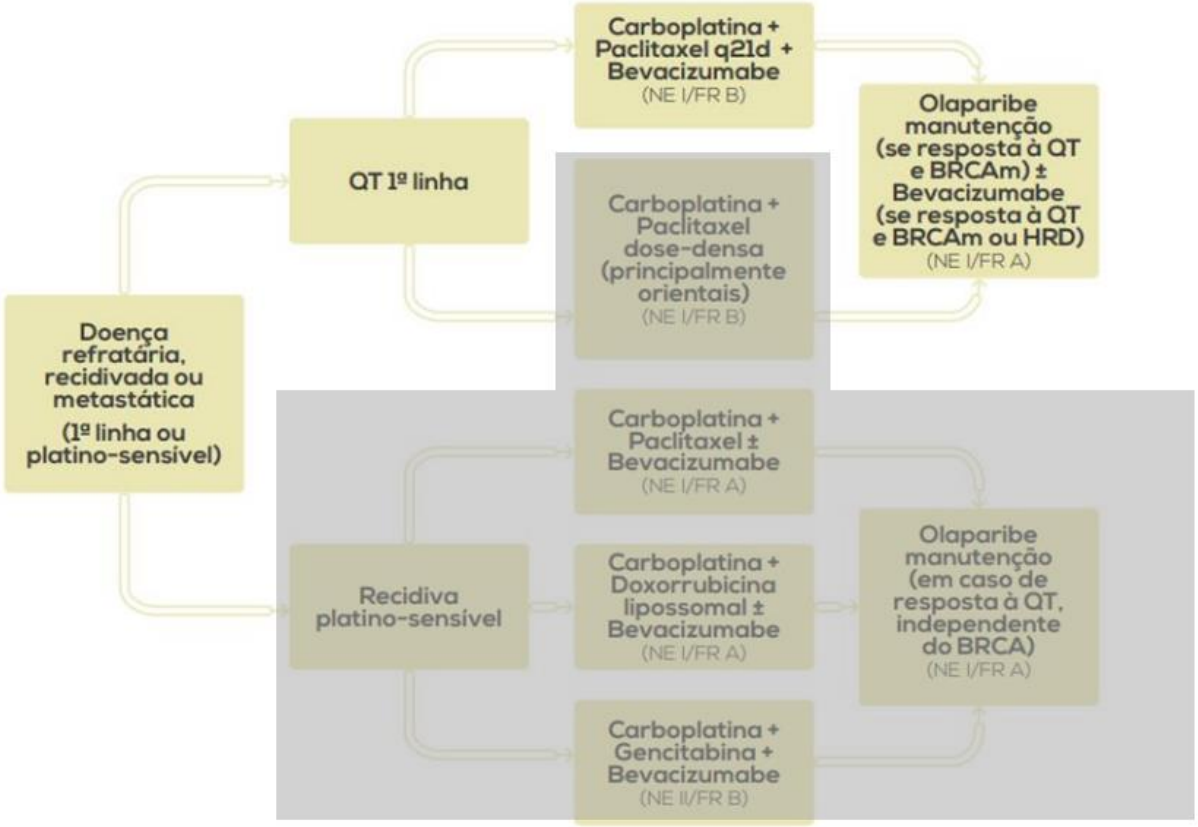
Bevacizumabe é um anticorpo monoclonal anti-angiogênico que se liga seletivamente ao VEGF circulante (fator de crescimento endotelial vascular).

ASSECTOR consultoria em gestão de saúde

abramge Associação Brasileira de Planos de Saúde

Contexto atual





Fluxograma adaptado de SBOC 2022.

Fonte: Material de Submissão do Proponente 20222000103 Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde

O que foi apresentado?

Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer
I. Ray-Coquard, et al

N Engl J Med, 2019

Tipo de estudo

We conducted a randomized, double-blind, international phase 3 trial.

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde
ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer
I. Ray-Coquard, et al

N Engl J Med, 2019

Tipo de estudo

ECR de fase III, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico, com o objetivo de avaliar a terapia de manutenção com olaparibe + bevacizumabe em comparação com o placebo + bevacizumabe em pacientes com câncer de ovário avançado recém-diagnosticado que estavam recebendo quimioterapia associada a bevacizumabe, seguido de bevacizumabe de manutenção, independentemente do status da mutação BRCA.

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

CONCLUSIONS In patients with advanced ovarian cancer receiving first-line standard therapy including bevacizumab, the addition of maintenance olaparib provided a significant progression-free survival benefit, which was substantial in patients with **HRD-positive** tumors, including those without a BRCA mutation.

Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer
I. Ray-Coquard, et al

N Engl J Med, 2019

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Tabela 6. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
SLP	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
SG	() Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Tempo até a primeira terapia subsequente ou morte	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segunda SLP	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Qualidade de vida relacionada à saúde	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

[11] Análises pré-planejadas de subgrupo de eficácia (incluindo SLP e SG) com base em potenciais fatores prognósticos relevantes, incluindo, mas não limitado a estratificação fatores, características clínicas e status HRD. Para maiores informações consulte o protocolo do estudo PAOLA-1 anexado no FormROL do pedido de incorporação.

Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer

I. Ray-Coquard, et al

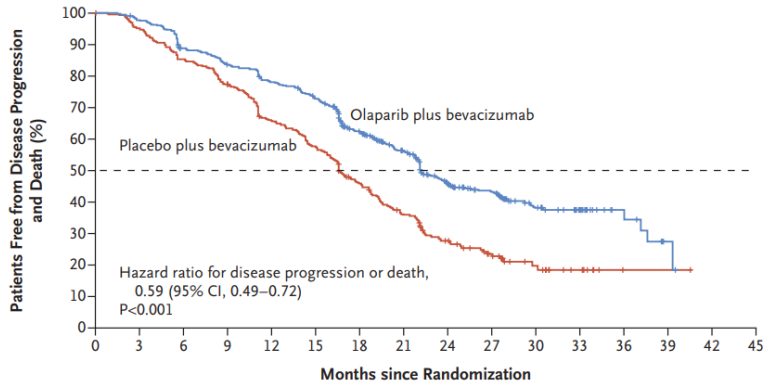
N Engl J Med, 2019

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

OLAPARIB PLUS BEVACIZUMAB IN OVARIAN CANCER



No. at Risk

Olaparib plus bevacizumab	537	513	461	433	403	374	279	240	141	112	55	37	12	3	0
Placebo plus bevacizumab	269	252	226	205	172	151	109	83	50	35	15	9	1	1	0

Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Investigator-Assessed Progression-free Survival.

Shown are Kaplan–Meier estimates of the rate of freedom from disease progression, as assessed by investigators, and from death. According to Kaplan–Meier estimates, the percentage of patients in the olaparib-plus-bevacizumab group and the placebo-plus-bevacizumab group who were free from disease progression and death was 78% and 66%, respectively, at 12 months; 62% and 46%, respectively, at 18 months; and 46% and 28%, respectively, at 24 months. The dashed horizontal line indicates the median value.

Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer

I. Ray-Coquard, et al

N Engl J Med, 2019

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer

I. Ray-Coquard, et al

N Engl J Med, 2019

Subgroup	Olaparib plus Bevacizumab	Placebo plus Bevacizumab	Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)
	no. of patients with disease progression or death/total no. (%)		
All patients	280/537 (52)	194/269 (72)	0.59 (0.49–0.72)
Age			
<65 yr	171/332 (52)	126/182 (69)	0.61 (0.49–0.77)
≥65 yr	109/205 (53)	68/87 (78)	0.55 (0.41–0.75)
FIGO stage			
III	184/378 (49)	125/186 (67)	0.64 (0.51–0.80)
IV	96/159 (60)	69/83 (83)	0.49 (0.36–0.67)
ECOG performance status at baseline			
0	193/378 (51)	132/189 (70)	0.63 (0.50–0.78)
1	85/153 (56)	61/76 (80)	0.51 (0.37–0.71)
First-line treatment outcome at screening			
NED with complete macroscopic resection at initial cytoreductive surgery	49/158 (31)	46/83 (55)	0.46 (0.31–0.69)
NED or CR with complete macroscopic resection at interval cytoreductive surgery	80/158 (51)	56/75 (75)	0.57 (0.41–0.81)
NED or CR in patients with incomplete resection or no cytoreductive surgery	44/79 (56)	32/36 (89)	0.36 (0.23–0.58)
PR	101/134 (75)	58/73 (79)	0.85 (0.61–1.18)
Cytoreductive surgery outcome			
Cytoreductive surgery with no residual macroscopic disease	135/323 (42)	104/160 (65)	0.54 (0.42–0.71)
Cytoreductive surgery with residual macroscopic disease	113/176 (64)	71/88 (81)	0.63 (0.47–0.85)
No cytoreductive surgery	32/38 (84)	19/21 (90)	0.56 (0.32–1.01)
Timing of cytoreductive surgery			
Upfront	116/271 (43)	92/138 (67)	0.52 (0.40–0.69)
Interval	132/228 (58)	83/110 (75)	0.66 (0.50–0.87)
No cytoreductive surgery	32/38 (84)	19/21 (90)	0.57 (0.32–1.02)
Response to first-line chemotherapy			
NED	119/290 (41)	92/141 (65)	0.53 (0.40–0.70)
CR	54/106 (51)	42/53 (79)	0.44 (0.29–0.66)
PR	107/141 (76)	60/75 (80)	0.86 (0.63–1.19)
CA-125 value			
≤ULN	220/463 (48)	163/234 (70)	0.55 (0.45–0.68)
>ULN	60/74 (81)	30/34 (88)	0.72 (0.47–1.13)
Tumor *BRCA* mutation status			
BRCA mutation	41/157 (26)	49/80 (61)	0.31 (0.20–0.47)
No *BRCA* mutation or unknown	239/380 (63)	145/189 (77)	0.71 (0.58–0.88)
Tumor HRD status			
Positive	87/255 (34)	92/132 (70)	0.33 (0.25–0.45)
Negative	145/192 (76)	66/85 (78)	1.00 (0.75–1.35)
Negative or unknown	193/282 (68)	102/137 (74)	0.92 (0.72–1.17)
Unknown	48/90 (53)	36/52 (69)	0.71 (0.46–1.10)

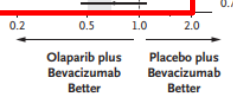


Figure 2. Subgroup Analysis of Progression-free Survival.

All subgroups presented here were predefined, except for two post hoc subgroups: homologous-recombination deficiency (HRD) negative or unknown and HRD unknown. The outcome of first-line treatment at screening was determined according to the electronic case-report form. For the hazard ratios, the size of the circle is proportional to the number of events. The gray band represents the 95% confidence interval for the overall population, and the dashed line indicates the point of no effect. CA-125 denotes cancer antigen 125, CR complete response, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, FIGO International Federation of Gynecology and Obstetrics, NED no evidence of disease, PR partial response, and ULN upper limit of the normal range.

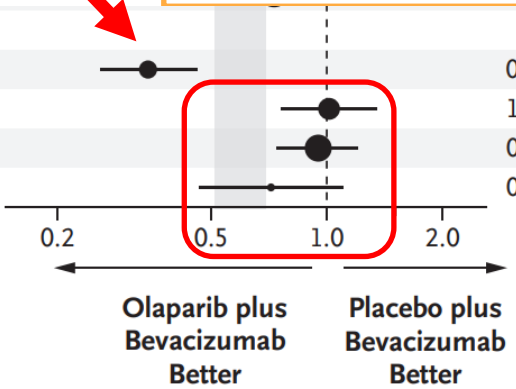
CTOR
stão de saúde

O que foi apresentado?

Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer
I. Ray-Coquard, et al

N Engl J Med, 2019

Tumor HRD status			
Positive	87/255 (34)	92/132 (70)	0.33 (0.25–0.45)
Negative	145/192 (76)	66/85 (78)	1.00 (0.75–1.35)
Negative or unknown	193/282 (68)	102/137 (74)	0.92 (0.72–1.17)
Unknown	48/90 (53)	36/52 (69)	0.71 (0.46–1.10)



abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Table 2. Adverse Events with Olaparib or Placebo in Patients Also Receiving Bevacizumab.*

Event	Olaparib plus Bevacizumab (N=535)		Placebo plus Bevacizumab (N=267)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
	number (percent)			
Any	531 (99)	303 (57)	256 (96)	136 (51)
Fatigue or asthenia	283 (53)	28 (5)	86 (32)	4 (1)
Nausea	285 (53)	13 (2)	58 (22)	2 (1)
Hypertension	245 (46)	100 (19)	160 (60)	81 (30)
Anemia†	219 (41)	93 (17)	27 (10)	1 (<1)
Lymphopenia‡	126 (24)	38 (7)	25 (9)	3 (1)
Arthralgia	116 (22)	3 (1)	64 (24)	4 (1)
Vomiting	117 (22)	8 (1)	29 (11)	5 (2)
Abdominal pain	103 (19)	8 (1)	53 (20)	5 (2)
Diarrhea	98 (18)	12 (2)	45 (17)	5 (2)
Neutropenia§	95 (18)	32 (6)	42 (16)	8 (3)
Leukopenia¶	95 (18)	10 (2)	26 (10)	4 (1)
Urinary tract infection	79 (15)	1 (<1)	27 (10)	1 (<1)
Headache	73 (14)	2 (<1)	36 (13)	2 (1)
Constipation	53 (10)	0	28 (10)	1 (<1)
Thrombocytopenia‖	42 (8)	9 (2)	9 (3)	1 (<1)
Proteinuria	31 (6)	5 (1)	40 (15)	1 (<1)
Leading to dose interruption	291 (54)	NA	65 (24)	NA
Leading to dose reduction	220 (41)	NA	20 (7)	NA
Leading to discontinuation of intervention	109 (20)	NA	15 (6)	NA

Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer

I. Ray-Coquard, et al

N Engl J Med, 2019

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Conclusão final Administering maintenance olaparib in addition to bevacizumab to patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer who were receiving standard treatment including bevacizumab resulted in a significant progression-free survival benefit, with a substantial benefit in **patients with HRD-positive tumors**.

Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer
I. Ray-Coquard, et al

N Engl J Med, 2019

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Análise crítica O desenho original do estudo – população total incluída – mostrou que não há benefícios consideráveis com a adoção do olaparibe.

A análise estatística de variáveis, sugeriu que o benefício seria mais relevante para o sub grupo HRD positivo.

Não houve randomização original para este sub grupo, que foi analisado por distribuição estatística.

Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer
I. Ray-Coquard, et al

N Engl J Med, 2019

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Tipo de estudo

Post hoc exploratory analysis

Trata-se de análise puramente estatística, de baixo grau na "pirâmide de evidências".

Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial

P Harter, et al

Gynecologic Oncology, 2021

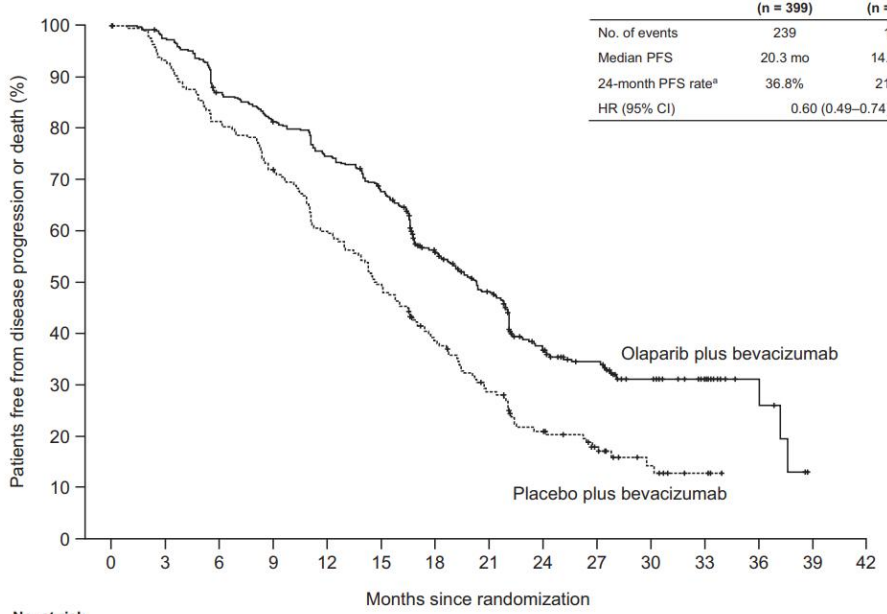
abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Gynecologic Oncology 164 (2022) 254–264

A



	Olaparib plus bevacizumab (n = 399)	Placebo plus bevacizumab (n = 196)
No. of events	239	154
Median PFS	20.3 mo	14.7 mo
24-month PFS rate[a]	36.8%	21.0%
HR (95% CI)	0.60 (0.49–0.74)	

No. at risk														
Olaparib plus bevacizumab	399	381	336	313	287	259	188	153	86	68	31	19	6	0
Placebo plus bevacizumab	196	180	157	139	114	95	67	48	31	21	9	4	0	

Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial

P Harter, et al

Gynecologic Oncology, 2021

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Limitations of this analysis include its post hoc exploratory nature and the small number of patients in some of the biomarker subgroups.

Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial

P Harter, et al

Gynecologic Oncology, 2021

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Tipo de estudo

Post hoc exploratory analysis

We report the pre specified main second progression-free survival (PFS2) analysis for PAOLA-1.

Trata-se de análise puramente estatística, de baixo grau na "pirâmide de evidências".

Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial

A. González-Martín, et al

ScienceDirect, 2022

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Conclusions The substantial PFS2 benefit with olaparib plus bevacizumab was seen in patients who were **HRD positive**, regardless of tBRCAm status.

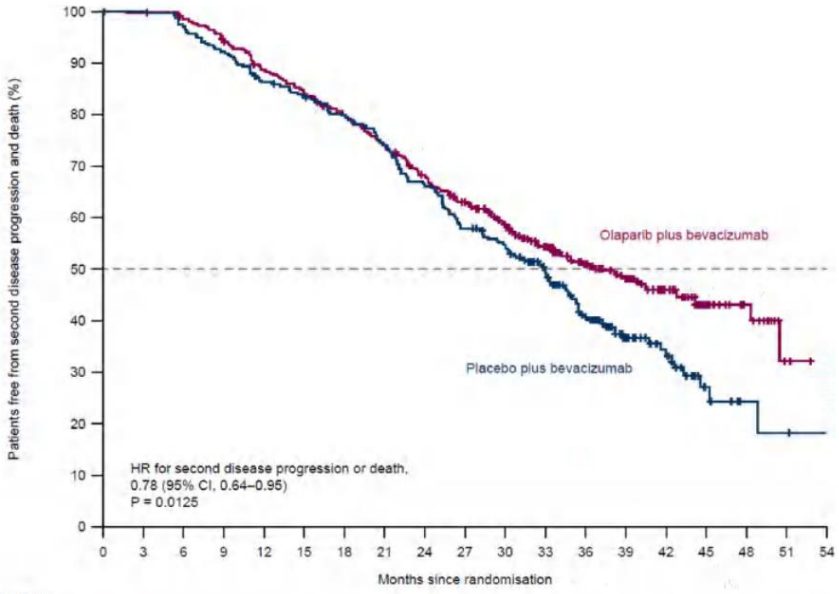
Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial
A. González-Martín, et al

ScienceDirect, 2022

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?



Number of patients at risk:

Olaparib plus bevacizumab	537	527	515	491	459	434	408	376	339	309	263	217	150	97	72	22	14	3	0
Placebo plus bevacizumab	269	266	258	245	226	215	206	190	171	149	131	106	72	40	27	9	4	1	0

Fig. 2. Kaplan–Meier estimates of investigator-assessed PFS2. Intent-to-treat population. Kaplan–Meier estimates of the rate of freedom from second disease progression, as assessed by investigators, and from death are shown. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PFS2, time from randomisation to second progression or death.

Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial

A. González-Martín, et al

ScienceDirect, 2022

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Analyses showed a PFS2 benefit with olaparib plus bevacizumab in most subgroups and particularly in patients aged ≥ 65 years, those with FIGO stage IV disease and those at lower clinical risk.

Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial

A. González-Martín, et al

ScienceDirect, 2022

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Background

- The Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial compared the efficacy of maintenance olaparib + bevacizumab with placebo + bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer who had received first-line standard-of-care treatment including bevacizumab
- In the primary analysis, olaparib + bevacizumab demonstrated a significant PFS benefit over placebo + bevacizumab (HR 0.59, 95% CI 0.49–0.72; $P<0.001$),[1] mainly in patients with HRD-positive* tumours (HR 0.33, 95%CI 0.25–0.45)[1]
- This final PAOLA-1 analysis investigates whether the PFS advantage observed in the primary analysis translates to an OS advantage at 5 years in the first-line setting

*HRD defined as a BRCAm and/or genomic instability score ≥42.
BRCAm, *BRCA1* and/or *BRCA2* mutation; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; HRD, homologous recombination deficiency; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

1. Ray-Coquard I *et al. N Engl J Med* 2019;381:2416–28.

PARIS 2022 ESMO congress

Isabelle Ray-Coquard

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Final overall survival results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer

I. Ray-Coquard, et al

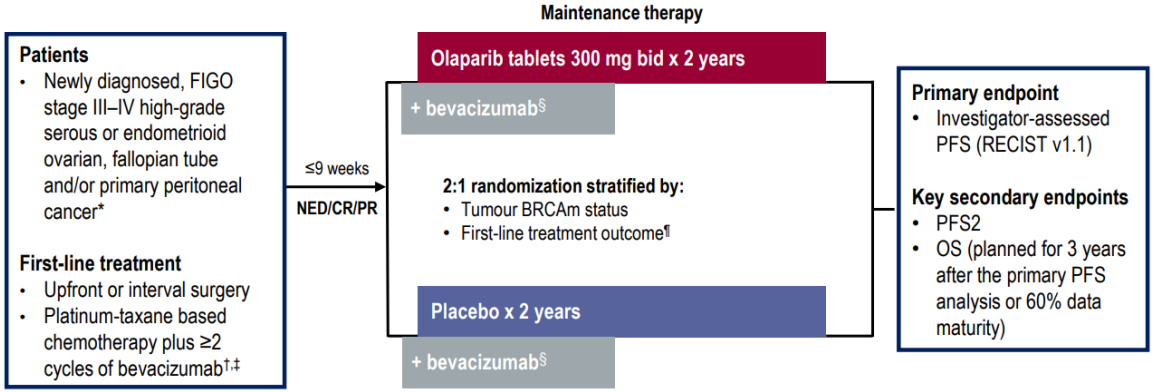
ESMD Congress, 2022

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

PAOLA-1 trial design



Final overall survival results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer

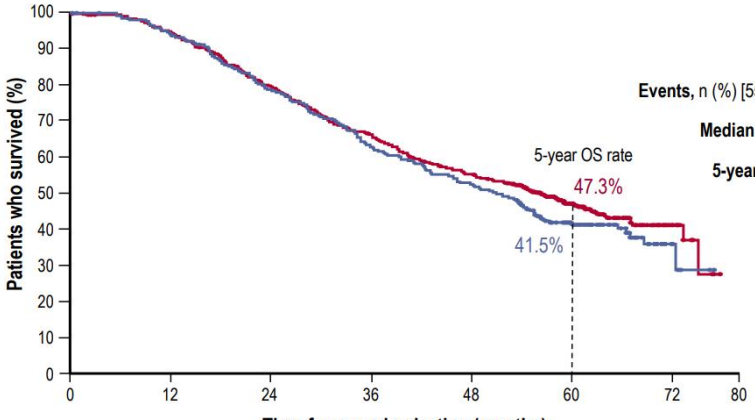
I. Ray-Coquard, et al

ESMD Congress, 2022

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

OS analysis: ITT population



No. at risk

Olaparib + bevacizumab	537	530	528	517	503	480	463	440	420	398	376	357	347	329	308	295	286	276	262	217	169	113	82	40	19	4	0
Placebo + bevacizumab	269	267	264	261	250	242	229	220	208	199	188	179	166	160	154	146	139	132	121	96	76	51	37	20	5	2	0

	Olaparib + bevacizumab (N=537)	Placebo + bevacizumab (N=269)
Events, n (%) [55% maturity]	288 (53.6)	158 (58.7)
Median OS, months	**56.5**	**51.6**
5-year OS rate, %	**47.3**	**41.5**

HR 0.92 (95% CI 0.76–1.12); ***P*=0.4118**

Patients receiving a PARP inhibitor during any subsequent treatment
Olaparib + bevacizumab: **19.6%** (105/537)
Placebo + bevacizumab: **45.7%** (123/269)

Median time from first cycle of chemotherapy to randomization = 6 months

PARIS 2022 ESMO congress

Isabelle Ray-Coquard

PARP, poly(ADP-ribose) polymerase.

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Final overall survival results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer

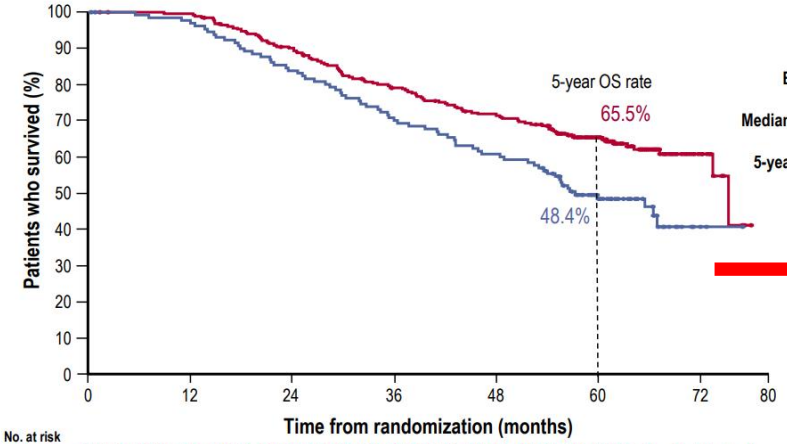
I. Ray-Coquard, et al

ESMD Congress, 2022

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

OS was prolonged in the HRD-positive subgroup



	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Placebo + bevacizumab (N=132)
Events, n (%)	93 (36.5)	69 (52.3)
Median OS, months	**75.2** (unstable)*	**57.3**
5-year OS rate, %	**65.5**	**48.4**

HR 0.62 (95% CI 0.45–0.85)

38% reduction in risk of death for olaparib + bevacizumab vs bevacizumab alone

Patients receiving a PARP inhibitor during any subsequent treatment
Olaparib + bevacizumab: **17.3%** (44/255)
Placebo + bevacizumab: **50.8%** (67/132)

No. at risk																									
Olaparib + bevacizumab	255	253	253	252	252	244	238	231	225	215	205	200	195	189	183	176	174	170	164	142	116	83	62	32	17	4	0
Placebo + bevacizumab	132	130	129	128	126	121	117	114	109	105	100	96	91	89	86	82	79	77	70	59	44	29	21	9	2	1	0

*Median unstable; <50% data maturity.
HRD positive defined as a tBRCAm and/or genomic instability score of ≥42 on the Myriad myChoice HRD Plus assay.

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

PARIS 2022 ESMO congress

Isabelle Ray-Coquard

Final overall survival results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer

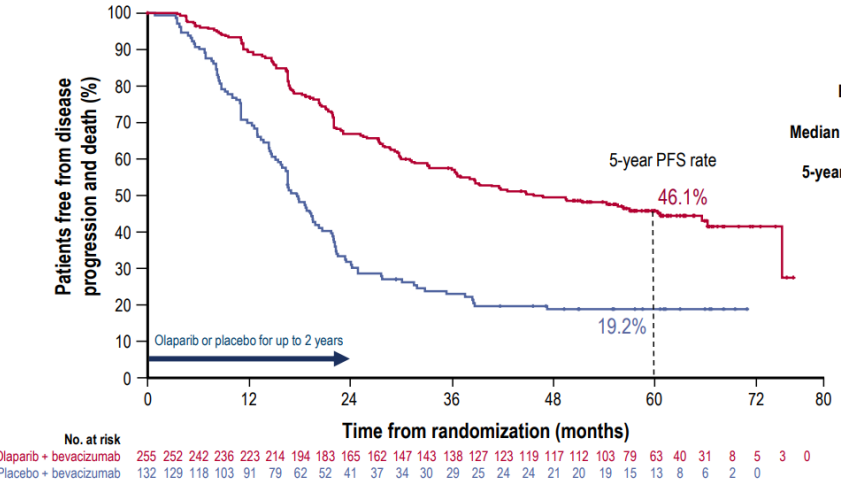
I. Ray-Coquard, et al

ESMD Congress, 2022

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Updated PFS: HRD-positive population*



	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Placebo + bevacizumab (N=132)
Events, n (%)	136 (53.3)	104 (78.8)
Median PFS, months	**46.8**	**17.6**
5-year PFS rate, %	**46.1**	**19.2**

HR 0.41 (95% CI 0.32–0.54)

59% reduction in risk of disease progression or death for olaparib + bevacizumab vs bevacizumab alone

PARIS 2022 ESMO congress

Isabelle Ray-Coquard

*Descriptive analysis; PFS by investigator-assessment (modified RECIST v1.1).

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Final overall survival results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer

I. Ray-Coquard, et al

ESMD Congress, 2022

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Conclusions

- In the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial, despite 50% of patients in the control arm receiving a PARP inhibitor post-progression, the addition of maintenance olaparib to bevacizumab provided a clinically meaningful OS benefit in patients who were HRD positive (5-year OS rate: 65.5% vs 48.4%; HR 0.62, 95% CI 0.45–0.85)
  - A clinically meaningful benefit was observed in HRD-positive patients regardless of BRCAm status
- No OS difference was observed in the HRD-negative subgroup
- No new safety signals were observed with longer-term follow-up
  - Incidence of MDS/AML and new primary malignancies remained low and balanced between arms
- These data confirm the addition of olaparib to bevacizumab as a standard of care for HRD-positive patients in this setting, and the importance of precision medicine and biomarker testing to guide treatment decisions

Final overall survival results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer

I. Ray-Coquard, et al

ESMD Congress, 2022

Content of this presentation is copyrig

O que foi apresentado?

Em média, as pacientes que recebem a associação possuem mais anos de vida ajustados por qualidade (6,12) que aquelas que recebem bevacizumabe apenas (4,33), a um custo incremental de R$89 mil (R$1,046 milhões vs R$957 mil). A relação de custo-efetividade incremental é de R$49,8 mil/AVAQ.

Análise econômica: análise de custo-efetividade

Letícia Dias e Laura Murta

Estudo da Proponente, não publicado

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Não foi apresentado o custo dos exames de biomarcadores, como BRCA e HRD, que é expressivo.

Não foi apresentada a evolução no tempo dos valores das medicações, assistência, exames e demais despesas.

O trabalho não atende as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde.

Avaliação econômica: análise de custo-efetividade

Letícia Dias e Laura Murta

Estudo da Proponente, não publicado

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Avaliação econômica: análise de impacto orçamentário

Letícia Dias e Laura Murta

Estudo da Proponente, não publicado

1.3 Custo de tratamento

Para a análise de impacto orçamentário considerou-se o custo total de tratamento, incluindo tratamento com medicamentos, administração, monitoramento e acompanhamento, tratamentos subsequentes, manejo de eventos adversos e morte. Os custos foram extraídos diretamente do modelo econômico e estão apresentados, segmentados por ano de acompanhamento e opção de tratamento, na Tabela 6.

Tabela 6. Custo de tratamento por comparador e ano de acompanhamento.

Comparador	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Olaparibe + bevacizumabe	R$670.622,02	R$327.335,90	R$41.811,19	R$15.123,78	R$7.718,96
Bevacizumabe	R$342.260,30	R$155.285,49	R$122.541,62	R$88.558,64	R$69.180,99

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

O cenário base sugere que o impacto orçamentário da incorporação de olaparibe + bevacizumabe é de R$161 milhões, ao longo de 5 anos. Na ocasião de um cenário mais arrojado (aumento de 100% na difusão da tecnologia, o impacto orçamentário será de R$322 milhões).

Tabela 7. Impacto orçamentário.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Projetado	R$52.997.882	R$79.406.612	R$80.802.187	R$79.380.709	R$78.086.666	R$370.674.056
Referência	R$27.048.129	R$39.270.185	R$46.186.390	R$48.362.438	R$48.389.183	R$209.256.326
Incremental	**R$25.949.753**	**R$40.136.427**	**R$34.615.797**	**R$31.018.271**	**R$29.697.483**	**R$161.417.731**

Avaliação econômica: análise de impacto orçamentário

Letícia Dias e Laura Murta

Estudo da Proponente, não publicado

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

O que foi apresentado?

Não foi apresentado o custo dos exames de biomarcadores, como BRCA e HRD, que é expressivo.

Não foi apresentada a evolução no tempo dos valores das medicações, assistência, exames e demais despesas.

O trabalho não atende as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde.

Avaliação econômica: análise de impacto orçamentário

Letícia Dias e Laura Murta

Estudo da Proponente, não publicado

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Aprovações

Anvisa - Sim

Conitec – Não

FDA – Sim

NICE – Sim (estudo inicial para avaliar a efetividade)

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Situação clínica real

A solicitação do proponente é para pacientes HRD (deficiência da recombinação homóloga) positiva.

Este exame não consta no Rol de Procedimentos da ANS.

Seria necessário incorporar este exame no Rol, bem como considerar o seu custo nos estudos de custo-efetividade e impacto orçamentário.

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Parecer

- O estudo de custo-efetividade e o de impacto orçamentário não apresentaram as tabelas comparativas dos custos discriminados, limitando-se a informar os resultados finais.
- Isto não atende a metodologia para avaliações econômicas do Ministério da Saúde e da Fundação Cochrane.
- Desta forma, fica impossibilitada a análise crítica destes trabalhos.

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Parecer

Considerando:

- O subgrupo HRD positivo não foi randomizado no desenho do estudo, tratando-se de distribuição estatística
- o custo incremental apresentado para 5 anos, foi de R$ 161.417.731 a 322 milhões

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Parecer

Considerando:

- os poucos meses de SLP ganhos com a adoção do olaparibe

- O exame de HRD não consta no Rol ANS, não é disponível em todo o País e necessita ter seus custos incorporados nas avaliações econômicas

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

Parecer

Conclusão:

Nosso parecer é pela **não incorporação** do Olaparibe em combinação com Bevacizumabe como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado.

abramge
Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASSECTOR
consultoria em gestão de saúde

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

Lista de Presença

13ª Reunião Técnica - COSAÚDE **14/02/2023**

N°	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANETE MARIA GAMA	ANS
3	ANNA PAULA NASCIMENTO DE SOUSA	ANS
4	ANNE KARIN BORGES	ANS
5	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	BEATRIZ FERNANDA AMARAL
6	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
7	CARLA DE FIGUEIREDO SOARES	ANS
8	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
9	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
10	CARMEN LÚCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERA LDE ENFERMAGEM
11	CASSIO IDE ALVES	CASSIO IDE ALVES
12	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
13	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
14	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
15	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
16	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
17	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	ANS
18	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ASSECTOR PRESTANDO CONSULTORIA PARA A ABRAMGE
19	EDUARDO PAULINO	SBOC
20	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
21	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)
22	FLÁVIA CORDEIRO BIESBROECK	ANS
23	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED

24	GRAZIELA ZIBETTI DAL MOLIN	INSTITUTO ONCOGUIA/ HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO
25	HAROLDO ZILLIG PORTO	FUNDAÇÃO PROCON-SP
26	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
27	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
28	JOÃO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
29	LALESCA CRISTINE RANGEL AQUINO	ANS
30	LUCAS M OKUMURA	ASTRAZENECA
31	LUCIANA HOLTZ	LUCIANA HOLTZ
32	LUIS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
33	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
34	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS NACIONAL
35	MARTA SUNDFELD	ANS
36	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
37	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
38	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAUDE
39	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
40	RENATA DE CAMPOS LOPES DA SILVA	ANS - GGRAS/DIPRO
41	RICARDO SAAD HENRIQUES	BAYER
42	RUBENS PARK	BAYER
43	SANDRA BALIEIRO ABRAHÃO	VIFOR PHARMA
44	SERGIO JOSÉ SANTOS FALCÃO	PROCON ESTADUAL DA PARAÍBA
45	SILVANA M B KELLES	UNIMED BRASIL/ UNIMED BH
46	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
47	SIMONEI BONATO	CMB
48	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
49	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
50	TATIANA DE CAMPOS ARANOVICH	ANS
51	VALERIA CLEMENTE	VIFORPHARMA