



**PROCESSO Nº: 33910.009408/2024-19**  
**NOTA TÉCNICA Nº 26/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO**

**INTERESSADOS:**

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

**1. ASSUNTO**

1.1. Trata-se de **Nota Técnica de Recomendação Final – NTRF**, que tem por objetivo apresentar:

- I - as recomendações finais para as Propostas de Atualização do Rol – PAR elegíveis vinculadas às Unidades de Análise Técnica - **UAT nº 123 e nº 124**, para fins de deliberação quanto à atualização do Rol;
- II - o relatório de consolidação da participação social ampliada (Consulta Pública nº 127/2024 e Audiência Pública nº 41/2024);
- III - os relatórios finais da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar - COSAÚDE, elaborados em sua 29ª Reunião Técnica – RT; e
- IV - a versão final da minuta de resolução normativa para atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

**2. CONTEXTO**

2.1. O rito processual de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde é regulamentado pelas disposições da Lei nº 9.656/1998 (alterada pela Lei nº 14.307/2022) e da Resolução Normativa - RN nº 555/2022.

2.2. A presente NTRF trata do resultado da etapa de avaliação final das PARs elegíveis vinculadas às UATs nº 123 (SEI nº 29016426) e nº 124 (SEI nº 29016454) e visa apresentar os itens dispostos nos artigos 29 e 30 da RN nº 555/2022, conforme segue:

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

- I - as recomendações finais das propostas de atualização do Rol submetidas à discussão na COSAÚDE;
- II - relatório de consolidação da participação social ampliada; e
- III - quando couber, minuta da resolução normativa que atualizará a lista de coberturas assistenciais obrigatórias e, se for o caso, de diretrizes de utilização, que compõem o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

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

**3. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR**

3.1. Em consonância com as etapas do rito processual de atualização do Rol, após uma análise de elegibilidade positiva, foram elaborados pela ANS estudos técnicos (Relatório de Análise Crítica – RAC) para as PAR elegíveis vinculadas às UATs nº 123 (SEI nº 29016432) e nº 124 (SEI nº 29016472), seguidos pela discussão inicial das tecnologias na RT da COSAÚDE nº 27 realizada no dia 20/03/2024 ([https://www.youtube.com/watch?v=ti1Hr\\_5d2TQ](https://www.youtube.com/watch?v=ti1Hr_5d2TQ)), com produção dos relatórios preliminares da comissão, UAT nº 123 (SEI nº 29016517) e nº 124 (SEI nº 29016527), em observância ao § 3º do art. 10-D, da Lei nº 9.656/1998.

3.2. Ato contínuo, as Recomendações Técnicas Preliminares – RP para as UATs nº 123 e nº 124 foram apresentadas à DICOL para apreciação e deliberação mediante Nota Técnica de Recomendação Preliminar - NTRP, NOTA TÉCNICA Nº 17/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO (SEI nº 29018599), conforme quadro nº 1.

**QUADRO Nº 1: RECOMENDAÇÕES PRELIMINARES PARA AS UATs Nº 123 E Nº 124, CONFORME NOTA TÉCNICA Nº 17/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO**

| PROTOCOLO     | PROPONENTE                         | UAT <sup>1</sup> | TECNOLOGIA | INDICAÇÃO DE USO                                                                                                                                                                                                                                   | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR |
|---------------|------------------------------------|------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 2023.2.000173 | Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. | 123              | Bosutinibe | Tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe | Desfavorável            |
| 2023.2.000175 | Astrazeneca do Brasil Ltda.        | 124              | Olaparibe  | Tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco HER2 <sup>2</sup> negativo, com mutação BRCA <sup>3</sup> , que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante                          | Desfavorável            |

<sup>1</sup> UAT - Unidade de Análise Técnica

<sup>2</sup>HER2 - Receptor do tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (Human Epidermal Growth Factor Receptor-type 2)

<sup>3</sup>BRCA - Gene de Câncer de Mama (Breast Cancer Gene)

3.3.               Apreciada a NTRP, foi aprovada pela DICOL, em sua 2ª Reunião Extraordinária, realizada em 01/04/2024, a submissão das recomendações preliminares para as UAT nº 123 e nº 124 ao mecanismo de participação social ampliada, Consulta Pública - CP (nº 127/2024) e Audiência Pública - AP (nº 41/2024), em cumprimento ao inciso III, do §11, do art. 10, da Lei nº 9.656/1998.

4.               **PARTICIPAÇÃO SOCIAL AMPLIADA**

4.1.               Os mecanismos de participação social ampliada têm como objetivo captar as opiniões e os valores dos pacientes, dos atores do mercado de saúde suplementar e da sociedade em geral, quanto às tecnologias e recomendações preliminares elaboradas para as propostas de atualização do Rol elegíveis.

4.2.               A Consulta Pública - CP relacionada às recomendações preliminares para as UATs nº 123 e nº 124, CP nº 127/2024, foi realizada no período de 04/04/2024 a 23/04/2024, conforme publicação no Diário Oficial da União (DOU) nº 63, Seção 1, pág. 80, de 02/04/2024 (SEI nº 29050614).

4.3.               Toda documentação relacionada à CP nº 127/2024, inclusive a planilha (SEI nº 29351757) com as contribuições recebidas pela Agência, está disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-127>.

QUADRO Nº 2: DISTRIBUIÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES DA CP Nº 127/2024

| UAT <sup>1</sup> | TECNOLOGIA | INDICAÇÃO DE USO                                                                                                                                                                                                                                   | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR | Nº DE CONTRIBUIÇÕES | CONCORDÂNCIAS | DISCORDÂNCIAS | CONCORDÂNCIAS/ DISCORDÂNCIAS PARCIAIS |
|------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| 123              | Bosutinibe | Tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe | Desfavorável            | 314                 | 303 (96,50%)  | 8 (2,55%)     | 3 (0,95%)                             |
| 124              | Olaparibe  | Tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de                                                                                                                                                                                            | Desfavorável            | 340                 | 329 (96,70%)  | 8 (2,35%)     | 3 (0,88%)                             |

| UAT¹ | TECNOLOGIA | INDICAÇÃO DE USO                                                                                                                         | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR | Nº DE CONTRIBUIÇÕES | CONCORDÂNCIAS | DISCORDÂNCIAS | CONCORDÂNCIAS/ DISCORDÂNCIAS PARCIAIS |
|------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
|      |            | mama inicial de alto risco HER2² negativo, com mutação BRCA³, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante |                         |                     |               |               |                                       |

¹ UAT - Unidade de Análise Técnica

²HER2 - Receptor do tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (Human Epidermal Growth Factor Receptor-type 2)

³BRCA - Gene de Câncer de Mama (Breast Cancer Gene)

4.4. Conforme arcabouço legal vigente, as Audiências Públicas - AP devem ocorrer nos casos previstos no inciso IV, do parágrafo 11, do art. 10 da Lei nº 9.656/1998. Neste sentido, a audiência pública para a recomendação preliminar desfavorável vinculada às UAT nº 123 e 124, AP nº 41/2023, foi realizada em 16/04/2024, conforme publicação no Diário Oficial da União (DOU) nº 66, Seção 3, pág. 111, de 05/04/2024 (SEI nº 29071402).

4.5. Toda documentação relacionada à AP nº 41/2024 está disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/audiencias-publicas/audiencias-publicas-realizadas-1/audiencia-publica-41>. Adicionalmente, a gravação da AP nº 41/2024 está disponível para visualização no canal institucional da ANS no Youtube, em: <https://www.youtube.com/watch?v=r7qXuH15KI0>.

4.6. Após análise das contribuições da CP e da AP, foi elaborado o **Relatório de Consolidação da Participação Social Ampliada**, que integra esta NTRF e comporta os relatórios de consulta pública elaborados para as UATs em pauta nesta NT, nº 123 (SEI nº 29697020) e nº 124 (SEI nº 29697024), e o relatório da AP nº 41 (SEI nº 29696966).

4.7. O Relatório de Consolidação da Participação Social Ampliada observa o disposto no art. 9º da Lei nº 13.848, de 25 de junho de 2019, e visa dar transparência à participação da sociedade no processo de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

5. **COSAÚDE**

5.1. Finalizada a análise das contribuições da participação social ampliada, foi realizada, nos dias 21 e 22/05/2024, a 29ª Reunião Técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, para apresentação dos relatórios de consulta pública vinculados às UATs em comento nesta NTRF.

5.2. Concluídas as apresentações dos relatórios, foram feitas novas discussões sobre as tecnologias e, em observância ao inciso V, do parágrafo 11, do art. 10, da Lei nº 9.656/1998, foram elaborados os relatórios com os aportes finais da COSAÚDE para as UAT nº 123 (SEI nº 29686658) e nº 124 (SEI nº 29686660), que integram esta NTRF.

5.3. O conteúdo integral da 29ª RT da COSAÚDE está disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=bi8fk3t93z0> (dia 21/05/2024) e <https://www.youtube.com/watch?v=YMycG9zZPv0> (dia 22/05/2024).

6. **RECOMENDAÇÃO FINAL**

6.1. Por todo o exposto, consolidadas as contribuições dos mecanismos de participação social dirigida (RT preliminar e final da COSAÚDE) e ampliada (Consulta Pública e Audiência Pública), e concluídos os estudos técnicos das tecnologias, o quadro nº 3 apresenta as recomendações finais, devidamente motivadas, para as UATs nº 123 e nº 124.

6.2. Em relação ao quadro nº 1 desta NT, que trata da etapa de avaliação preliminar, cabe esclarecer que houve mudança na recomendações técnicas relacionada à UAT 124.

QUADRO Nº 3: RECOMENDAÇÕES FINAIS PARA AS UATs Nº 123 E Nº 124

| UAT¹ | TECNOLOGIA | INDICAÇÃO DE USO                                                           | RECOMENDAÇÃO FINAL | MOTIVAÇÃO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 123  | Bosutinibe | Tratamento de segunda linha de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica com | Desfavorável       | A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do BOSUTINIBE é baseada em uma revisão sistemática com MAIC e dois ensaios clínicos de braço único, com certeza da evidência para os desfechos variando de baixa a muito baixa. Para o desfecho de sobrevida livre de progressão na fase crônica, o resultado favoreceu |

| UAT¹ | TECNOLOGIA | INDICAÇÃO DE USO                                                                                                                                                                               | RECOMENDAÇÃO FINAL | MOTIVAÇÃO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |            | cromossomo philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo Imatinibe                        |                    | o tratamento com bosutinibe, com diferenças significativas em relação ao dasatinibe e ao nilotinibe, apresentando um HR de 0,63 (IC95%: 0,44-0,90) e HR de 0,54 (IC95%: 0,38-0,76), respectivamente, contudo com a qualidade da evidência avaliada como muito baixa. Além disso, não houve diferenças significativas para os desfechos de sobrevida global e resposta citogenética maior na fase crônica – qualidade da evidência muito baixa. Também não foram encontradas evidências comparando tais inibidores de tirosina quinase na fase acelerada e fase blástica. Não foram avaliados os desfechos de resposta molecular maior, resposta citogenética completa, qualidade de vida relacionada à saúde e eventos adversos na fase crônica. Com as evidências atualmente disponíveis, tendo em vista as limitações inerentes às comparações indiretas, não se pode afirmar que o bosutinibe apresenta superioridade em relação às tecnologias já incorporadas ao Rol para a mesma indicação. É relevante informar que a partir da inclusão do preço do medicamento genérico do comparador da tecnologia, a premissa inicial de economia de recursos com a incorporação do medicamento em análise passou para a condição de provável impacto financeiro positivo, tendo sido estimado aumento de gastos para o setor da ordem de R\$ 8,1 milhões ao ano em média.                                  |
| 124  | Olaparibe  | Tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo, com mutação BRCA, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante | Favorável          | No contexto do tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo, com mutação BRCA previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, os resultados de 4 anos de acompanhamento do ensaio clínico randomizado (Olympia – estudo em andamento com encerramento previsto para 2029) são favoráveis ao olaparibe quando comparado com placebo, com resultados estatisticamente significativos para todos os desfechos de sobrevida. Embora os resultados sejam imaturos e a avaliação da qualidade de vida não tenha demonstrado diferença entre os dois grupos com certeza da evidência classificada como moderada, o medicamento pode resultar em ganho de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de doença à distância em uma população BRCA mutada com prognóstico, usualmente, mais reservado. A ocorrência de eventos adversos gerais foi superior no grupo olaparibe, mas com perfil esperado para a classe medicamentosa. Comparada aos cuidados usuais, a tecnologia apresentou razão de custo-efetividade incremental (RCUI) de R\$ 331 mil por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) e impacto orçamentário incremental médio anual de R\$ 46 milhões, considerando população elegível estimada em 185 pacientes por ano e difusão progressiva de 40% a 80% no horizonte temporal de cinco anos. |

<sup>1</sup>UAT - Unidade de Análise Técnica

<sup>2</sup>HER2 - Receptor do tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (Human Epidermal Growth Factor Receptor-type 2)

<sup>3</sup>BRCA - Gene de Câncer de Mama (Breast Cancer Gene)

7. MINUTA DE RESOLUÇÃO NORMATIVA

7.1. Em observância ao inciso III do art. 29 da RN nº 555/2022, a versão final da minuta de resolução normativa para atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde encontra-se anexada ao presente processo (SEI nº 29697480).

8. VACÂNCIA DA NORMA

8.1. O processo de atualização do Rol tem sido objeto de contínuo aprimoramento, sempre com o objetivo de se alcançar maior padronização, transparência, previsibilidade e efetiva participação social. A cada ciclo de atualização e aprimoramento, o grau de complexidade técnica e administrativa do processo tornaram evidente a premência em se estabelecer a normatização do rito administrativo da atualização do Rol.



8.2. Por conseguinte, visando encontrar uma solução que pudesse diminuir o tempo de revisão da periodicidade de publicação do Rol sem que isso pudesse comprometer a qualidade técnica das análises, a transparência na tomada de decisão e a ampla participação social no processo, em um cenário de mão de obra de qualificação específica e escassa, foi elaborada uma proposta de reorganização do processo do Rol com redução do prazo de publicação da atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde na periodicidade semestral. Tal proposta resultou na publicação a RN nº 470, de 9 de julho de 2021.

8.3. Ato contínuo, em decorrência da edição da Medida Provisória - MP nº 1.067, de 2 de setembro de 2021, que alterou a Lei nº 9.656/1998, para dispor sobre o processo de atualização das coberturas no âmbito da saúde suplementar, fez-se necessário revisitar o processo de atualização do Rol até a conclusão do processo legislativo.

8.4. Dessa forma, foi publicada a RN nº 474, de 25 de novembro de 2021, que dispõe sobre a constituição e o funcionamento da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE e da participação social na atualização do Rol, no âmbito da Agência Nacional de Saúde Suplementar.

8.5. Com a aprovação da MP nº 1.067, de 2021, na forma de Projeto de Lei de Conversão, com emendas nº 29, de 2021, que foi convertido na Lei nº 14.307, de 3 de março de 2022, foram iniciados estudos e discussões direcionados à atualização do normativo que trata do rito de atualização do Rol, por determinação da citada lei, que alterou a Lei nº 9.656, de 1998.

8.6. Diante disso, como resultado dos estudos e debates realizados pela área técnica somados às contribuições da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, da Consulta Pública nº 99, do corpo técnico de outras diretorias da ANS, do Ministério da Economia e as recomendações da PROGE, foi publicada, em 16/12/2022, a RN nº 555/2022, vigente desde 2/1/2023.

8.7. Importante salientar que, na ocasião da revisão da RN nº 439/2018, a qual culminou com a publicação da RN nº 470/2021, pontuou-se a complexidade do processo de atualização do Rol que inclui etapas técnicas especializadas, atividades administrativas e operacionais evidenciando a multiplicidade de aspectos que precisam ser contemplados a fim de se reduzir os prazos do rito processual de atualização do Rol. Nesse sentido, considerando as etapas de elegibilidade, análise técnica, discussão nas reuniões técnicas do Rol, consulta pública, inclusão nos anexos da norma, apreciação e aprovação da DICOL, decidiu-se que seria necessário um prazo de até 18 (dezoito) meses para a sua conclusão.

8.8. No entanto, a MP nº 1.067, de 2021 determinou uma redução severa do prazo máximo do ciclo de atualização do Rol em comparação àquele estabelecido pela RN nº 470/2021. Assim, o prazo para conclusão da análise da propostas de atualização do Rol foi definido em 120 (cento e vinte) dias, prorrogável por mais 60 (sessenta) dias, sob pena de inclusão automática da tecnologia no Rol.

8.9. Com a conversão da MP nº 1.067/2021 na Lei nº 14.307, de 2022, houve alteração dos prazos anteriormente definidos, de modo que o §7º do art. 10 da Lei nº 9.656/98 passou a estabelecer que a atualização do Rol seria realizada por meio da instauração de processo administrativo, a ser concluído no prazo de 180 (cento e oitenta) dias, prorrogável por mais 90 (noventa) dias quando as circunstâncias o exigissem.

8.10. Já o § 8º do referido art. 10 foi incluído com o objetivo de priorizar a análise das Propostas de Atualização do Rol - PARs que tiverem como objeto as tecnologias em saúde voltadas ao tratamento do câncer, previstas nas alíneas “c” do inciso I e “g” do inciso II do caput do art. 12 da Lei nº 9.656, de 1998, devendo ser concluída no prazo de 120 (cento e vinte) dias, prorrogável por 60 (sessenta) dias.

8.11. Assim, verifica-se que a Lei nº 14.307, de 2022 não estabeleceu prazos para a efetiva disponibilização do procedimento incorporado ao Rol, mas, tão somente, prazos para a manifestação conclusiva da ANS quanto às PARs.

8.12. Da mesma forma, a RN nº 555/2022 não trouxe regra quando ao início da vigência da RN de incorporação de tecnologia no Rol.

8.13. Todavia, após esse período de alterações do processo, culminando no aprimoramento sistemático de atualização do Rol, esta área técnica vislumbrou a necessidade de estabelecimento de prazo de vacância para a vigência das resoluções normativas que incorporaram novas tecnologias em saúde no Rol, após o qual a sua disponibilização passaria a ser obrigatória na saúde suplementar.

8.14. Isso porque, a inclusão de uma nova tecnologia em saúde no Rol, e consequente disponibilização aos beneficiários demanda providências operacionais importantes, requerem um intervalo temporal para sua efetivação, tais como, sua inclusão na Tabela Unificada da Saúde Suplementar - TUSS e na Codificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – CBHPM, gerida pela Associação Médica Brasileira – AMB, atualização dos buscadores de cobertura disponíveis no site e no aplicativo da ANS, substituição dos anexos da RN nesse mesmo site, adequação técnica para disponibilização das tecnologias CONITEC, credenciamento de rede pelas operadoras, dentre outras.

8.15. Tendo em vista que tanto a Lei nº 9.656, de 1998, quanto a RN 555/2022 trataram apenas dos prazos para a conclusão da análise das propostas de incorporação, por meio da manifestação conclusiva da DICOL, e que, portanto, foram silentes quanto ao prazo para que as tecnologias sejam efetivamente disponibilizadas aos beneficiários, esta área técnica entendeu adequado o encaminhamento da questão à Procuradoria Federal junto à ANS - PROGE, a fim de

verificar se de fato era possível a imputação de período de vacância para o início da vigência das resoluções normativas que atualizam o Rol, o que foi feito nos autos do processo nº 33910.007594/2023-71, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 9/2023/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO (SEI 26790920), encaminhada à PROGE de acordo com o DESPACHO Nº: 484/2023/DIRAD-DIPRO/DIPRO (SEI 26790955).

8.16. Assim, a d. PROGE concluiu, por meio do PARECER n. 00022/2023/GECOS/PFANS/PGF/AGU (SEI 26790963), aprovado pelo DESPACHO n. 00190/2023/PROGE/PFANS/PGF/AGU (SEI 26790998), que:

"A) Os prazos estabelecidos nos §§ 7º e 8º do art. 10 da Lei nº 9.656, de 1998, incluídos pela Lei nº 14.307, de 2022, são prazos processuais, que têm como destinatária a própria ANS, e visam estabelecer a duração máxima do processo administrativo de atualização do Rol.

B) Dessa constatação decorre que a observância pela ANS dos §§ 7º e 8º do art. 10 da Lei nº 9.656, de 1998, incluídos pela Lei nº 14.307, de 2022, implica que, dentro dos prazos por eles estabelecidos, a Diretoria Colegiada da ANS, órgão máximo da agência, deverá proferir decisão sobre a inclusão ou não da tecnologia em saúde objeto do PAR no Rol, sob pena de aplicação da consequência prevista no § 9º do mesmo artigo, também incluído pela Lei nº 14.307, de 2022.

C) Não se extrai dos §§ 7º e 8º do art. 10 da Lei nº 9.656, de 1998, incluídos pela Lei nº 14.307, de 2022, mandamento que impeça as resoluções normativas editadas para atualizar o Rol de possuírem dispositivo estabelecendo período de vacância, vez que tais prazos não se referem ao início de garantia de cobertura de nova tecnologia em saúde incorporada ao Rol.

D) Em relação à vigência, as resoluções normativas que atualizam o Rol devem seguir as regras gerais previstas na legislação acerca desse instituto.

E) O estabelecimento do período de vacância das resoluções que atualizam o Rol deverá obedecer aos critérios previstos no art. 4º do Decreto nº 10.139, de 2019, quais sejam: 1º) data certa para entrada em vigor, 2º) interregno mínimo de uma semana após a data de sua publicação e 3º) sempre no primeiro dia do mês ou em seu primeiro dia útil. Vale repisar que esses critérios podem ser desconsiderados na hipótese de urgência justificada no expediente administrativo.

F) No que se refere a ser o período de 30 dias razoável ou não para permitir às operadoras, prestadores e ANS adotarem as providências necessárias para cumprir a nova resolução, trata-se de matéria relacionada à expertise técnica, e que extrapola, portanto, o objeto da análise jurídica.

G) Em relação às resoluções que atualizam o Rol por conta do efeito estabelecido no § 10 do art. 10, da Lei nº 9.656, de 1998, incluído pela Lei nº 14.307, de 2022, o qual estabelece a inclusão no Rol no prazo de até 60 dias das tecnologias avaliadas e recomendadas positivamente pela Conitec, cuja decisão de incorporação ao SUS já tenha sido publicada, recomenda-se que entrem em vigor no menor tempo possível que possa decorrer dos critérios estabelecidos no art. 4º do Decreto nº 10.139, de 2019".

8.17. Portanto, considerando o entendimento desta área técnica, referendado pela PROGE, no sentido de que as disposições dos §§ 7º e 8º do art. 10, da Lei nº 9.656, de 1998, incluídos pela Lei nº 14.307, de 2022, não impedem que as resoluções normativas editadas para atualização do Rol possuam dispositivo estabelecendo período de vacância, uma vez que os prazos lá previstos são processuais e, portanto, não se referem ao início de garantia de cobertura de nova tecnologia em saúde incorporada ao Rol, **propõe-se que a resolução normativa ora apresentada entre em vigor no dia 01 de julho de 2024.**

## 9. CONCLUSÃO

9.1. Por todo o exposto, apresenta-se a **Nota Técnica de Recomendação Final - NTRF**, visando seu encaminhamento à Diretoria Colegiada da ANS para:

- apreciação do **relatório de consolidação das contribuições da participação social ampliada** (Consulta Pública nº 127/2024 e Audiência Pública nº 41/2024);
- apreciação dos **relatórios finais da COSAÚDE** para as UATs nº 123 e nº 124;
- apreciação e deliberação quanto às **recomendações finais** desta área técnica para as UATs nº 123 e nº 124, conforme quadro nº 3 desta NTRF; e
- apreciação e deliberação quanto à **versão final da minuta de resolução normativa** para atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

9.2. À consideração superior.



Documento assinado eletronicamente por **MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL, Coordenador(a) de Gestão de Tecnologias em Saúde (substituto)**, em 27/05/2024, às 13:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **MARLY D ALMEIDA PIMENTEL CORREA PEIXOTO, Gerente de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde**, em 27/05/2024, às 13:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cecília de Sa Campello Faveret, Coordenador(a) de Avaliação Econômica em Saúde**, em 27/05/2024, às 13:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Marques Martins, Gerente-Geral de Regulação Assistencial**, em 27/05/2024, às 15:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **MILTON DAYRELL LUCAS FILHO, Coordenador(a) de Mecanismos de Regulação e Coberturas Assistenciais**, em 27/05/2024, às 15:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **RENATA DE CAMPOS LOPES DA SILVA, Coordenador(a) de Apoio à Gestão**, em 27/05/2024, às 15:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://www.ans.gov.br/sei/autenticidade>, informando o código verificador **29696817** e o código CRC **36EDAF0**.

## ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

### CONSULTA PÚBLICA Nº 127: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES

| 1. TECNOLOGIA E RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nº UAT</b>                           | 123                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Proponente</b>                       | Pfizer Brasil Ltda.                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Tipo de PAR</b>                      | Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Tecnologia em saúde</b>              | Bosutinibe                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Indicação de uso</b>                 | Tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe |
| <b>Recomendação Preliminar</b>          | Desfavorável                                                                                                                                                                                                                                       |

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT- Unidade de Análise Técnica

## 2. VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

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

| Opinião                                        | Qtd.       | %              |
|------------------------------------------------|------------|----------------|
| Concordo com a incorporação                    | 332        | 95,95%         |
| Concordo/Discordo parcialmente da incorporação | 3          | 0,87%          |
| Discordo da incorporação                       | 11         | 3,18%          |
| <b>Total</b>                                   | <b>346</b> | <b>100,00%</b> |

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

| Opinião                                        | Qtd.       | %              |
|------------------------------------------------|------------|----------------|
| Concordo com a incorporação                    | 303        | 96,50%         |
| Concordo/Discordo parcialmente da incorporação | 3          | 0,95%          |
| Discordo da incorporação                       | 8          | 2,55%          |
| <b>Total</b>                                   | <b>314</b> | <b>100,00%</b> |

Observações quanto ao ajuste da quantidade de contribuições:

Após análise dos aportes, foram identificadas 32 contribuições referentes à outra tecnologia em análise na Consulta Pública (CP) nº 127: olaparibe para tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco HER2<sup>2</sup> negativo, com mutação BRCA<sup>3</sup>, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. Dessa forma, tais contribuições foram desconsideradas do quantitativo analisado no presente relatório de CP, por não contemplar o escopo ora analisado – ou seja, bosutinibe para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo.

Adicionalmente, ajustou-se a classificação de duas contribuições que foram originalmente assinaladas como discordantes da incorporação, porém apresentaram argumentos totalmente favoráveis ao bosutinibe. Para fins de análise, tais opiniões foram consideradas como “Concordo com a incorporação”.

Sendo assim, totalizaram 314 contribuições após a análise dos aportes, das quais 303 (96,5%) foram a favor da incorporação, três (0,95%) contrárias à incorporação e oito (2,55%) indicaram concordar/discordar parcialmente.

Das 303 contribuições assinaladas como favoráveis à incorporação, oito não fundamentaram a justificativa – campo sem preenchimento ou com respostas inespecíficas (ponto, letras aleatórias e palavra “teste”). Houve, ainda, justificativas sem argumentos (respostas genéricas como “concordo” e “a favor da incorporação”), bem como a ocorrência de repetições textuais entre as justificativas apresentadas.

Quanto às contribuições identificadas como “concordo/discordo parcialmente da incorporação”, uma abordou apenas aspectos favoráveis ao bosutinibe. Neste caso, não ficou explícito o julgamento de concordância/discordância parcial.

Como não foi possível validar a classificação dessas contribuições, manteve-se conforme indicado originalmente pelos participantes.

Adicionalmente, foi recebida uma contribuição da Pfizer Brasil Ltda. (proponente da UAT) encaminhada por e-mail dentro do prazo CP nº 127.

### 2.3. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

| Perfil de contribuinte                                          | Qtd.       | %              |
|-----------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| Profissional de saúde                                           | 77         | 24,52%         |
| Paciente                                                        | 54         | 17,20%         |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente                         | 53         | 16,88%         |
| Conselho Profissional                                           | 40         | 12,74%         |
| Outro                                                           | 35         | 11,15%         |
| Interessado no tema                                             | 33         | 10,51%         |
| Sociedade médica                                                | 3          | 0,96%          |
| Órgão governamental                                             | 4          | 1,27%          |
| Consultoria                                                     | 3          | 0,96%          |
| Instituição acadêmica                                           | 3          | 0,96%          |
| Órgão de defesa do consumidor                                   | 2          | 0,64%          |
| Operadora                                                       | 2          | 0,64%          |
| Empresa/Indústria                                               | 2          | 0,64%          |
| Entidade representativa de operadoras                           | 1          | 0,32%          |
| Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada | 1          | 0,32%          |
| Grupos/associação/organização de pacientes                      | 1          | 0,32%          |
| <b>Total Geral</b>                                              | <b>314</b> | <b>100,00%</b> |

### 3. RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

#### Concordantes com a incorporação

- Benefícios clínicos e psicossociais ao paciente – melhora da sobrevida livre de progressão, sobrevida global, resposta hematológica e citogenética completas, melhora dos sinais e sintomas, manutenção da resposta ao longo do tempo, perfil de segurança, uso em pacientes com comorbidades (tais como, doenças cardiovasculares, pulmonares e/ou metabólicas), aumento da qualidade de vida do paciente e adesão ao tratamento.
- Caráter crônico e debilitante da doença.
- Necessidade não atendida de tratamento.
- Ampliação das opções terapêuticas.
- Acesso ao medicamento.
- Direito à saúde.
- Medicamento com eficácia e segurança no tratamento da LCM, segundo evidências científicas, agências regulatórias e de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), além diretrizes de sociedades médicas internacionais.
- Críticas quanto ao processo de incorporação de tecnologias no rol.
- Novas opções terapêuticas a custos semelhantes

#### Discordantes com a incorporação

- A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do bosutinibe é baseada em uma revisão sistemática com *matching-adjusted indirect comparisons* (MAIC) e dois ensaios clínicos de braço único, com certeza da evidência para os desfechos variando de baixa a muito baixa.
- Preços desatualizados, sem comparação com medicamentos genéricos.
- Incertezas em relação às evidências em longo prazo.

### 4. ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

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

##### A favor da incorporação:

1. “ (...) a LMC é um câncer raro, que acomete pessoas mais velhas, possivelmente com comorbidades, cuja proposta de incorporação do bosutinibe é para os pacientes já falhados ou intolerantes ao tratamento prévio com um TKI, incluindo o imatinibe. Ou seja, uma população complexa do ponto de vista clínico, cujas características basais e histórico clínico, são especialmente importantes para a escolha do melhor tratamento possível. Dada as evidências clínicas e econômicas sistematizadas no dossiê apresentado pela empresa, e pelas conclusões do próprio parecerista no RAC UAT 123, não se pode julgar razoável uma decisão negativa em relação à incorporação do bosutinibe no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
2. “As tecnologias dasatinibe e nilotinibe, que já estão no ROL da ANS e, também, no PCDT da LMC do Ministério da Saúde publicado em 2021 e ainda vigente, foram incorporadas com as mesmas



- limitações do estudo do bosutinibe. No entanto, conforme pode ser verificado no RAC e na UAT nº 123, o peso das limitações das evidências clínicas foi maior na análise de incorporação do bosutinibe do que na análise de incorporação do dasatinibe e nilotinibe, sendo que os estudos são semelhantes.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada.*
3. *“(…) as evidências clínicas oriundas dos ensaios clínicos individuais e dos estudos com os maiores seguimentos para cada um dos medicamentos mostram que a eficácia e segurança dos três TKIs são muito semelhantes (…)” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
  4. *“(…) o desfecho de SLP atingiu a significância estatística e a significância clínica. Já para a SG, o desfecho atingiu a significância clínica no limite inferior do IC95% do HR, mas sem significância estatística.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
  5. *“(…) o bosutinibe foi avaliado e incorporado pelas Agências de ATS do Canadá (Canada’s Drug and Health Technology Agency – CADTH) (25) e Reino Unido (The National Institute for Health and Care Excellence – NICE) (26), na mesma indicação proposta à ANS. Os especialistas do CADTH concluíram que as taxas de RCM, de RCC e de RMM são similares às obtidas com dasatinibe e nilotinibe, com uma taxa comparável de descontinuação devido a toxicidade, tendo, portanto, colocado o bosutinibe no mesmo patamar dos comparadores de interesse do atual PTC em termos de nível de recomendação.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
  6. *“A partir dos estudos clínicos conduzidos com o imatinibe, dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe no tratamento da LMC, foi possível verificar que menos de 1/3 dos pacientes apresentaram intolerância cruzada, sugerindo que há diferenças suficientes entre os perfis de toxicidades dos TKIs. (...) Assim, para pacientes com comorbidades cardíacas e vasculares, deve haver preferência ao tratamento com imatinibe ou bosutinibe; na presença de doenças pulmonares, o médico assistente deve priorizar o uso de bosutinibe, imatinibe ou nilotinibe. Em caso de diabetes, uma condição clínica muito prevalente na população geral e, por consequência, em pacientes com LMC, devem ser priorizados os medicamentos bosutinibe, dasatinibe ou imatinibe. Nos casos de doenças gastrointestinais, renais e hepáticas, o médico deve considerar a escolha do dasatinibe ou nilotinibe.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
  7. *“(…) a seleção do TKI para o tratamento da LMC depende de diversos fatores, tais como: presença de comorbidades; utilização concomitante de medicamentos para tratamento de tais comorbidades; presença de fatores de risco; além dos fatores que podem influenciar a adesão ao tratamento com o TKI, como a melhor comodidade posológica possível. Esse fato é tão relevante que o próprio PCDT da LMC publicado pelo Ministério da Saúde em 2021 ressalta que, como o nilotinibe deve ser administrado mais de uma vez por dia e fora das refeições, ele pode reduzir a adesão ao tratamento da doença. Na prática clínica, a equipe médica assistente deve avaliar, cuidadosamente, a presença de fatores de risco, como doenças cardiovasculares, metabólicas e/ou pulmonares. Diante do exposto, fica claro a importância da disponibilidade de diferentes opções de tratamento para a melhor escolha medicamentosa dos pacientes com LMC, principalmente, em linha posterior à falha ou intolerância prévia ao imatinibe. (...) o bosutinibe se faz muito necessário como opção de tratamento após o tratamento prévio com imatinibe em pacientes com risco ou presença de doenças cardiovasculares, pulmonares e/ou metabólicas.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
  8. *“Com o envelhecimento do paciente e o tempo de uso de inibidores de tirosina quinase aumento o risco de eventos cardiovasculares, dislipidemia entre outros. Bosutinibe é o inibidor de tirosinaquinase com perfil mais seguro para pacientes com comorbidades que favoreçam manifestações cardiovasculares mantendo o mesmo padrão de eficácia. Aprovado fora do Brasil*

*há muitos anos , tem sua indicação recomendada pelos Guidelines americanos e europeus.” – Conselho Profissional*

9. *“Bom perfil de tolerância, com toxicidades manejáveis, Aprofundamento da resposta molecular, Via oral, Posologia fácil.” – Conselho Profissional*
10. *“A diarreia de baixo grau, tipicamente autolimitada, que geralmente aparece nas primeiras semanas após o início do tratamento, representa a toxicidade predominante do bosutinib. Outros eventos adversos associados ao tratamento são, em sua maioria, leves a moderados.” – Profissional da saúde*
11. *“Sabemos q muitos pacientes com LMC podem evoluir com resistência ou intolerância as medicações liberadas atualmente. Não podemos deixar de dar a oportunidade de ampliarmos a saúde e oferecer a esses pacientes a cura, melhora na qualidade de vida e sobrevida. Todos merecem respeito! Pacientes controlados podem ter uma vida normal e longa.” – Conselho Profissional*
12. *“Os pacientes no Brasil que sofrem com a Leucemia Mieloide Crônica com quadro de refratariedade a 2 linhas de TKi não possuem opções terapêuticas eficazes e menos tóxicas que o TMO alogênico. Cabe dizer, que uma pequena parcela desses pacientes serão elegíveis para TMO alogênico e menos ainda terão doadores compatíveis. Assim ficamos sem disponibilidade terapêutica (...)” – Profissional da saúde*
13. *“Bosutinibe é um inibidor de tirosina kinase de segunda geração, estudado no estudo BFORE, versus Imatinibe, com maiores taxas de respostas moleculares e com bom perfil de segurança, inclusive com baixa incidência de eventos cardiovasculares, o que permite seu uso em uma necessidade não atendida: pacientes com doenças cardiovasculares que podem ser agravadas pelo Nilotinibe e Dasatinibe, e que se beneficiariam do uso de Bosutinibe 500mg/dia. Na liberação de Dasatinibe e Nilotinibe, inibidores de tirosina kinase de segunda geração , não houve comparação com outro inibidor de segunda geração, apenas com Imatinibe, com a comprovação de superioridade em relação a potencia e capacidade de gerar resposta moleculares, tornando possível o uso dessas drogas em segunda linha.” – Profissional da saúde*

Contra a incorporação:

1. *“No parecer técnico-científico apresentado pelo proponente, os estudos apresentados foram dois estudos de fase I/II de braço único – com seguimentos de 24 e 60 meses – e uma comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC). O estudo pivotal do bosutinibe apresentou como desfechos principais a resposta molecular e resposta citogenética, e no desfecho secundário a sobrevida global (SG), trazendo assim incertezas para os resultados de eficácia e segurança nas duas publicações. Possui limitação por serem de braço único, visto a incapacidade de inferir resultados comparativos com o placebo ou comparadores ativos. Em relação aos dados de segurança apresentados, a grande maioria dos pacientes tratados apresentaram o evento adverso (EA) de diarreia (84%), que apesar de ser um EA manejável pode impactar negativamente a qualidade de vida dos pacientes, uma vez que a LMC é uma doença indolente. Além disso, no seguimento de 60 meses, 59,4% dos pacientes descontinuaram o tratamento com bosutinibe, sendo 17% por falta de eficácia do tratamento. Cortes et al., 2019, elaboraram uma MAIC apresentada pelo proponente, que não está totalmente alinhada com a DUT proposta para bosutinibe, por não contemplar a população de pacientes em fase aguda ou blástica. Nos resultados, não foi identificada diferença estatisticamente significativa no desfecho de SG entre as comparações de bosutinibe versus dasatinibe (HR: 0,82 [IC 95%: 0,54 a 1,26]) e bosutinibe versus nilotinibe (HR: 0,20 (IC 95%: 0,46 a 1,13). Apesar do desfecho de sobrevida livre de*

*progressão (SLP) ter apresentado um resultado estatisticamente superior para bosutinibe, é importante observar a mensuração desse desfecho entre os estudos incluídos na MAIC é heterogênea, conferindo uma incerteza desse benefício. Por fim, a qualidade dessa evidência foi considerada muito baixa.” – Entidade representativa das operadoras*

2. *“Avaliando as evidências disponíveis, observamos uma ausência de estudos comparativos diretos entre as alternativas terapêuticas (bosutinibe, dasatinibe e nilotinibe). A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do bosutinibe é baseada em uma MAIC e dois ensaios clínicos de braço único (fase I/II), com certeza da evidência para os desfechos variando de baixa a muito baixa. A MAIC avaliou um público-alvo diferente da população da proposta de DUT pelo solicitante. Todos os desfechos avaliados apresentam qualidade de evidência muito baixa. Ademais, a MAIC também não avaliou o desfecho segurança da medicação, porém em um dos estudos pivotais foi observado que em 5 anos, 59,4% dos participantes descontinuaram o bosutinibe, sendo os principais motivos, a falta de eficácia (17%) e efeitos adversos (23%). Outro relevante ponto, é que os próprios autores da MAIC relataram que os desfechos de SLP foram avaliados de formas diferentes entre os estudos pareados, o que invalida os resultados da mesma.” – Operadora*
3. *“Na prática quando houve falha de um inibidor da tirosinoquinase, ou quando outras drogas desta classe não podem ser utilizadas o bosutinibe parece induzir uma resposta biológica em alguns pacientes com LMC, entretanto, às custas de frequentes e graves eventos adversos.” – Operadora*

#### **Análise:**

Em relação às evidências clínicas, as contribuições a favor da incorporação enfatizaram o bosutinibe como um tratamento de segunda linha eficaz e tolerável para o tratamento de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo.

De modo geral, as justificativas destacaram benefícios clínicos e psicossociais ao paciente, incluindo a melhora da sobrevida livre de progressão, sobrevida global, resposta hematológica e citogenética completas, melhora dos sinais e sintomas, manutenção da resposta ao longo do tempo, perfil de segurança, uso em pacientes com comorbidades (tais como, doenças cardiovasculares, pulmonares e/ou metabólicas), aumento da qualidade de vida e adesão ao tratamento.

A maioria dos respondentes não indicou referência de estudos subsidiando suas contribuições. Entre as citações ou referências reportadas, não foram encontradas evidências clínicas adicionais às identificadas na elaboração do relatório de análise crítica (RAC) da UAT 123. Trata-se de publicações já abordadas no RAC, que não contemplaram a PICOT de interesse ou referentes a estudos primários compreendidos nas revisões sistemáticas incluídas.

Conforme detalhado no respectivo RAC, as evidências clínicas sobre a eficácia e segurança foram provenientes de uma revisão sistemática com *Matching Adjusted Indirect Comparisons* (MAIC) – Cortes *et al.* (2019) – de qualidade metodológica criticamente baixa e dois ensaios clínicos de braço único (o Study 200/ NCT00261846 e o NCT00811070) de alto risco de viés. Os resultados foram a favor do bosutinibe, quando comparado ao dasatinibe e ao nilotinibe, no tratamento de segunda linha de pacientes adultos com LMC PH+ na fase crônica para o desfecho de sobrevida livre de progressão (qualidade da evidência muito baixa). Não foram encontradas evidências comparativas compreendendo todos os desfechos de interesse (tais como eventos adversos gerais e graves) e demais fases da doença (blástica e acelerada). Nesse sentido, foram consultados ensaios clínicos contemplando a PICO de interesse, a fim de complementar as evidências relacionadas à tecnologia de interesse.

Em suas contribuições na CP, o proponente apresentou dados de estudos primários, particularmente no âmbito de eventos adversos relacionados ao bosutinibe, nilotinibe e dasatinibe. Contudo, seria necessário realizar um levantamento bibliográfico estruturado e abrangente, visando garantir a identificação e seleção de todas as evidências disponíveis, além da avaliação do risco de viés e qualidade da evidência, bem como a possibilidade de realização de meta-análise de comparação indireta. Em todo o caso, o RAC aborda que os ensaios clínicos incluídos mostraram que o nível de segurança do tratamento com o bosutinibe (dose diária de 500 mg) em 2ª linha foi consistente com toxicidades controláveis e já conhecidas do tratamento da LMC com inibidores de tirosina quinase. A maioria dos eventos adversos ocorreu nos primeiros dois anos de seguimento, sendo predominantemente manifestações gastrointestinais de grau 1/2 (qualidade da evidência baixa).

Entre as evidências clínicas relacionadas ao bosutinibe, o proponente incluiu os resultados de 10 anos de seguimento do ensaio NCT00261846, divulgados como *abstract* (tipo de publicação elencada nos critérios de exclusão do PTC do proponente e do RAC). Indicou ser uma atualização das evidências reportadas na revisão sistemática com MAIC de Cortes et al. (2019), cujo tempo de seguimento teria sido de cinco anos. Contudo, os autores da respectiva revisão, além da pesquisa bibliográfica, utilizaram dados individuais de paciente para os desfechos relacionados ao bosutinibe, abrangendo um período de seguimento de oito anos – conforme indicado no PTC do proponente e no RAC. Apesar das limitações inerentes ao formato de *abstract*, verifica-se que os resultados em 10 anos de seguimento são consistentes com as evidências de eficácia e segurança do bosutinibe detalhadas nas publicações prévias deste ensaio.

Em relação aos demais estudos citados nas contribuições recebidas na CP, destacam-se o BYOND (NCT02228382) e BFORE (NCT02130557). Conforme mencionado no RAC, o BYOND (NCT02228382) trata-se de um ensaio de fase 4 aberto, não randomizado e de braço único que avaliou o uso de bosutinibe em adultos com diagnóstico laboratorial de LMC Ph+ (FC, FA ou FB) e tratamento prévio com pelo menos um inibidor de tirosina quinase (imatinibe, dasatinibe e/ou nilotinibe). Foi excluído da síntese de evidências clínicas por não relatar resultados especificamente para os pacientes com resistência ou intolerância prévia ao imatinibe, entre aqueles tratados em 2ª linha com bosutinibe. O BFORE (NCT02130557) – estudo de fase III, randomizado e aberto – também foi excluído, uma vez que seu escopo compreendeu a eficácia e segurança do bosutinibe em pacientes com LMC de FC recém-diagnosticada, comparado ao tratamento com o imatinibe.

Em seu PTC, além de informações quanto contexto brasileiro (com base no PCDT da LMC e nas alternativas terapêuticas na perspectiva da saúde suplementar), o proponente traz recomendações da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), da *European LeukemiaNet* (ELN) e da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), abordando o uso do bosutinibe na linha de cuidado da LMC. Adicionalmente, em suas contribuições na CP, o proponente enfatizou as contraindicações e preocupações quanto à toxicidade do nilotinibe e do dasatinibe, incluindo ainda as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia. Nesse sentido, o uso do bosutinibe foi relacionado a uma necessidade médica não atendida, em especial, para os pacientes com risco ou pré-existência de doenças cardiovasculares, pulmonares e/ou metabólicas.

Outras justificativas recebidas na CP reforçaram a necessidade da incorporação do bosutinibe visando ampliar as alternativas disponíveis para o tratamento da LMC, frente ao contexto epidemiológico de acometimento de indivíduos idosos e com comorbidades. Também houve críticas quanto ao processo de incorporação de tecnologias no Rol da ANS no que se refere: à recomendação preliminar desfavorável, mesmo com as experiências internacionais e evidências científicas a favor do uso do bosutinibe; e, à isonomia aos critérios considerados na ocasião da incorporação do dasatinibe e do nilotinibe.

Quanto às diretrizes clínicas e recomendações de agências regulatórias e de ATS, esse material não compõe o conjunto de evidências científicas sobre a eficácia e segurança da tecnologia avaliada. Porém, fundamenta as seções de “Tratamento recomendado”, “Descrição da Tecnologia”, “Ficha técnica” e “Avaliação por outras agências de ATS” do referido PTC e/ou RAC.

É importante esclarecer que os critérios para a elaboração de diretrizes clínicas, para a aprovação regulatória e para a incorporação de tecnologias em um sistema de saúde, embora considerem as evidências clínicas disponíveis, são distintos. Além disso, devido às particularidades de cada contexto, sua incorporação em outros países não é suficiente para a recomendação a favor da proposta ora avaliada.

Apesar do reconhecimento da necessidade médica e da carga humanística da LMC, a recomendação da ANS deve considerar, também, as evidências científicas sobre eficácia e segurança da tecnologia para a proposta indicada, a avaliação econômica e o impacto orçamentário da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar, tendo em vista os comparadores disponíveis. Tais particularidades podem refletir as diferenças em relação aos critérios considerados na avaliação e incorporação do nilotinibe e dasatinibe para o tratamento da LCM.

O processo de atualização do rol vem sendo aprimorado ao longo dos anos, o que tem se refletido na publicação de normativos que regulamentam o processo. Atualmente, a Resolução Normativa (RN) nº 555/2022 define que as propostas de alteração do rol devem ser apresentadas considerando um binômio específico que se refere à tecnologia (neste caso, o medicamento) e uma indicação de uso específica. A referida RN define como diretrizes do rito de atualização do rol a utilização dos princípios da avaliação de tecnologias em saúde e, neste sentido, cada nova proposta de incorporação ao rol deverá ser elaborada e analisada considerando as melhores evidências científicas do uso específico da tecnologia e sua indicação de uso.

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

##### A favor da incorporação:

1. *“Do ponto de vista econômico, a incorporação do Bosutinibe pode representar uma opção financeiramente mais vantajosa para os sistemas de saúde e os pacientes. Dados de custo-efetividade indicam que o Bosutinibe pode oferecer uma relação custo-benefício favorável em comparação com outros tratamentos disponíveis, especialmente quando se considera a qualidade de vida adicional proporcionada pela redução dos efeitos colaterais e a possibilidade de evasão de tratamentos mais caros e complexos no futuro.” – Profissional de saúde*
2. *“Necessidade de ampliação de opções terapêuticas para a 2ª linha na LMC Ph . À medida que ampliamos o espectro de opções, a livre concorrência melhora o custo das mesmas.” – Profissional de saúde*
3. *“É importante salientar que, além de representar um menor custo mensal de tratamento, o PF18% do bosutinibe contém 18% de ICMS e 12% de Pis/Cofins, totalizando 30% de carga tributária que, sabidamente, são arrecadações que contribuem para o financiamento do próprio sistema público de saúde.” – Fabricante da tecnologia em análise*

##### Contra a incorporação:

1. *“O dado da qualidade de vida utilizado pelo proponente é proveniente de um estudo de Szabo, publicado em 2010, cujo arsenal terapêutico disponível para a condição à época difere do atual.” – Operadora*
2. *“Ao observar os parâmetros utilizados, nota-se que o custo de dasatinibe considerado foi o do medicamento referência e não do genérico, atualmente disponível para o comparador. Com os pontos apresentados, deve-se considerar o resultado dominante de bosutinibe como incerto. Em um recálculo realizado pela Unimed do Brasil da razão de custo-efetividade incremental (RCUI) na comparação versus dasatinibe considerando o preço do medicamento genérico, foi apresentado uma RCUI de R\$ 491.955,35/QALY. Por fim, na análise de impacto orçamentário algumas premissas consideradas pelo proponente apresentam incertezas na economia obtida no impacto orçamentário acumulado em cinco anos (R\$ -5,7 milhões). Primeiro, só foi utilizado o preço do dasatinibe para o medicamento referência. Além disso, a população considerada no cálculo da AIO para o primeiro ano incluiu somente de pacientes em fase crônica, não alinhada com a DUT. Diante do exposto, reiteramos a concordância com a recomendação preliminar de não incorporação do bosutinibe para condição pleiteada.” – Operadora*

**Análise:**

No que diz respeito aos aspectos econômicos, a maioria das contribuições favoráveis à incorporação ressaltou os benefícios de ampliação das opções terapêuticas disponíveis e com custos semelhantes.

Em sua contribuição específica, o proponente destaca os aspectos de custo-efetividade e impacto orçamentário inicialmente apresentados, assim como argumentos pontos críticos levantados no parecer inicial, os quais serão aqui destacados. Primeiramente, ressalta-se que o proponente concorda com a indagação inicialmente feita de que as evidências disponíveis ainda não seriam robustas para dar suporte à superioridade relação à incidência de eventos adversos a longo prazo, sendo um cenário alternativo plausível a similaridade de eventos adversos.

Na análise crítica, foram levantadas dúvidas quanto ao método de identificação dos componentes de custo. Em sua contribuição, o proponente destaca terem sido consultados dois médicos especialistas durante o processo de definição dos elementos. Destaca-se apenas que, diferente do que argumenta o proponente, o painel D-TISS 2022 é um painel e acesso público, disponível para qualquer indivíduo sem restrições. Da mesma forma, o proponente retifica a informação conflitante em alguns dos elementos da submissão sobre a estrutura analítica do modelo, confirmando se tratar de um modelo sobrevida particionada.

Um outro ponto crítico levantado no modelo de custo-efetividade dizia respeito ao uso de dados de utilidade sem ponderação para a população brasileira. O modelo original considerou que os pacientes em SLP possuem uma média de utilidade de 0,840, o que seria um valor acima da média de utilidade da população geral brasileira na faixa etária analisada 0,762 (Santos, 2021) e, assim, pouco verossímil e com impactos potenciais em superestimar os ganhos de QALY nos estados livres de progressão. Na ausência de dados locais, sugeriu-se uma ponderação relativa que aproximasse os dados da população brasileira, conforme é sugerido no artigo publicado por Santos et al. (2022), que trata sobre as recomendações de uso de dados utilidade no Brasil. Destaca-se que, apesar da referência citada não se tratar de um manual ou diretriz metodológica formalmente publicado pelo Ministério da Saúde, o documento tem sua validade em um processo de revisão por pares e pela formulação de recomendações por um consenso de especialistas em ATS. Entretanto, o proponente destaca que as recomendações citadas não fazem parte do escopo das diretrizes metodológicas nacionais em ATS e, portanto, discorda da necessidade de ponderação dos dados de utilidade sugerida.

Ao serem consideradas as contribuições desfavoráveis à incorporação do bosutinibe, além de críticas em relação aos dados de utilidade de origem internacional e em contexto divergente da presença dos medicamentos comparados, foram levantados pontos importantes em relação aos preços atuais dos medicamentos comparados. Em relação ao preço do medicamento genérico citado em uma das contribuições, informa-se que os modelos consideraram os preços dos medicamentos aprovados e comercializados à época de sua construção, onde ainda não havia ainda a aprovação de preços do medicamento genérico. Mesmo com a disponibilidade preços de medicamentos similares contendo dasatinibe, a CMED até então igualmente não apresentava o registro de sua comercialização e as buscas por preços em portais públicos de comercialização de medicamentos também não identificaram comercializações além da apresentação do medicamento de referência. Informa-se, entretanto, que, em momento posterior à conclusão da análise econômica, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o preço e comercialização do primeiro genérico de dasatinibe monoidrato no país, produzido pela empresa farmacêutica Teva, do qual é possível identificar notícia de sua disponibilidade para comercialização desde abril deste ano (Blanes, 2024). Em sua atualização de maio de 2024, a lista da CMED já apresenta os valores aprovados para comercialização do produto genérico, os quais são de fato substancialmente menores que aqueles utilizados no modelo original: R\$ 16.670,41 (referência) contra R\$ 11.323,38 (genérico). Adicionalmente, é importante destacar que lista de preços do mês de maio de 2024 traz também atualizações de preços para os produtos contendo bosutinibe (R\$ 15.518,24 em vez de R\$ 14.849,99) e nilotinibe (R\$ 16.783,10 em vez de R\$ 16.060,38). Considerando estas atualizações de preços na Análise de Impacto Orçamentário (AIO) proposta para a ANS, observa-se uma alteração significativa de seus resultados, onde não há mais uma estimativa de economia de recursos, mas um impacto incremental médio de R\$ 8.097.222,05 por ano e de um total de R\$ 40.486.110,26 ao final de 5 anos de incorporação.

Em sua contribuição específica, o proponente ressaltou os benefícios econômicos do tratamento proposto, destacando que a potencial economia de recursos. Contudo, como informado, tais estimativas de economia de recursos já não são mais plausíveis no atual cenário de preços atualizados.

#### 4.3. Contribuições na perspectiva do paciente

##### A favor da incorporação:

1. *“A jornada do paciente com LMC é marcada por desafios físicos, emocionais e sociais. Muitos pacientes enfrentam uma série de sintomas debilitantes e complicações decorrentes da progressão da doença, além das dificuldades inerentes ao acesso a tratamentos eficazes. Nesse contexto, o Bosutinibe representa uma esperança renovada para pacientes que não responderam satisfatoriamente às terapias convencionais ou que não toleram seus efeitos colaterais. À medida que avançam no tratamento, alguns pacientes encontram-se diante da necessidade de mudar de terapia devido a falta de resposta adequada, efeitos colaterais adversos ou outras complicações. Nesse contexto, a introdução de novas opções terapêuticas, como o bosutinibe, assume uma importância crucial. Tais alternativas representam uma promissora perspectiva para pacientes que enfrentam resistência ou intolerância a tratamentos prévios. Contudo, é imperativo superar as barreiras de acesso e garantir que todos os pacientes tenham oportunidades equitativas de beneficiar-se dessas novas terapias. Destaca-se a relevância dessa aprovação devido à sua eficácia comprovada e perfil de segurança favorável, especialmente em relação à sua falta de cardiotoxicidade significativa, oferecendo uma alternativa terapêutica viável e relevante para pacientes com LMC em estágios avançados da doença. Além disso, a inclusão deste medicamento no rol de procedimentos e eventos em saúde não apenas atende a uma necessidade não satisfeita de tratamento, mas também contribui para melhorar a qualidade de vida e o prognóstico desses*



*pacientes. A diversidade da população de pacientes, com suas distintas comorbidades, ressalta a necessidade de opções terapêuticas que atendam a essa variedade de cenários clínicos. A urgência em resolver questões de sustentabilidade e acesso aos tratamentos deve ser enfatizada, especialmente considerando a falta de opções terapêuticas para pacientes com LMC em um cenário de envelhecimento populacional”. – Grupos/associação/organização de pacientes*

2. *“Nós pacientes de leuceumia não podemos ter poucas opções de tratamento ou a opção somente do transplante uma vez que o procedimento de transplante além de arriscado existe um certo preconceito e receio por parte de muitos doadores além também de outros fatores burocráticos como logística, idade e condição boa de saúde sendo assim ainda mais difícil o processo de transplante de medula óssea”. – Paciente*
3. *“Negar esses inibidores no Rol da ANS é praticamente tirar a chance de tratamento e vida digna do paciente. Poder ter essa opção de tratamento está baseado no direito constitucional de direito à vida e à saúde de acordos com os direitos humanos e princípios da dignidade humana”. – Paciente*
4. *“Os pacientes com doenças crônicas e raras, quando diagnosticadas, não podem ficar à mercê de decisões judiciais, morosas e complexas.” – Paciente*
5. *“A LMC em crise blástica tem desenvolvimento rápido e fatal. Os pacientes lutam contra a evolução da doença e não possuem tempo hábil para recorrer pelas medicações ou conseguir o dinheiro por meio de contribuições on line.” – Paciente*

#### **Análise:**

Dentre as contribuições recebidas no âmbito de experiências e opiniões na perspectiva da sociedade, conforme corroborado pelas justificativas destacadas acima, foram identificados os seguintes argumentos adicionais a favor da incorporação do bosutinibe para indicação proposta:

- Evolução clínica e carga da LMC, com destaque para seu caráter crônico e debilitante, com comprometimentos físicos e psicossociais, impactando na qualidade de vida dos pacientes.
- Existência de uma necessidade não atendida de tratamento e da ampliação das opções terapêuticas – fornecendo uma opção adicional de tratamento para pacientes com LMC PH+ com resistência ou intolerância a terapias prévias.
- Facilitação do acesso ao tratamento, tendo em vista os altos custos do medicamento, bem como a piora do quadro clínico com o tempo transcorrido e o desgaste psicológico do paciente no processo de judicialização.

Tais contribuições evidenciam a preocupação dos respondentes com a ampliação do Rol de medicamentos para LCM cobertos pelos planos de saúde, de modo a incluir o bosutinibe, evitando a necessidade de judicialização e favorecendo seu acesso aos beneficiários do segmento de saúde suplementar.

## **5. OUTRAS CONSIDERAÇÕES**

Sem comentários adicionais.

## REFERÊNCIAS

Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 10 de dezembro de 2021;19(1):162. Available at: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>

Santos, M., Monteiro, A. L., Biz, A. N., Guerra, A., Cramer, H., Canuto, V., Cruz, L., Pinto, M., Viegas, M., Fernandes, R., & Zimmermann, I. (2022). Guidelines for Utility Measurement for Economic Analysis: The Brazilian Policy. Value in health regional issues, 31, 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2022.03.004>

Blanes S. "Anvisa aprova medicamento genérico para leucemia". Veja [Internet]. 2023 May 8 [citado 2024 May 9]. Disponível em: <https://veja.abril.com.br/saude/anvisa-aprova-medicamento-generico-para-leucemia>

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

**Relatório Final da COSAÚDE – Bosutinibe para tratamento de segunda linha da leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, e com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe (UAT 123)**

No dia 21 de maio de 2024, na 29ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a análise das contribuições da Consulta Pública n.º 127 e da Audiência Pública n.º 41, em relação à proposta de atualização do Rol para o *Bosutinibe para tratamento de segunda linha da leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, e com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe*.

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

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

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

**Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:**

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE declararam sua manifestação para registro no presente Relatório Final quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde:

- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) e é favorável à incorporação da tecnologia.
- A Unimed do Brasil mantém seu posicionamento desfavorável à incorporação do bosutinibe conforme proposta do fabricante. A consulta pública não trouxe fatos novos nem científicos, nem econômicos que pudessem alterar nosso posicionamento inicial.
- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAÚDE) mantém o posicionamento desfavorável à incorporação da tecnologia no Rol, tendo em vista a fragilidade da evidência apresentada, em situação clínica que já dispõe de duas alternativas terapêuticas e a custo incremental não suportado por aumento de benefício em saúde comparado às demais tecnologias já disponíveis.

- Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) e Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) manifestam parecer favorável à incorporação de bosutinibe para o tratamento de leucemia mieloíde crônica.
- A Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA), diante do caráter crônico da doença e das falhas em primeira linha, do impacto positivo referente às comorbidades cardiovasculares, da diversidade da população em torno de mutações e da limitação das opções terapêuticas; considerando o resultado da consulta pública, com 96,50% dos participantes favoráveis à incorporação; tendo em vista ainda o texto da lei 14.454/22, que estabelece o rol como uma referência básica e a aprovação da tecnologia por agência internacional, bem como o parecer da ABHH, somos favoráveis à incorporação.
- União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) discorda da incorporação acompanhando a FENASAUDE.
- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/AMRAMGE) mantém o posicionamento desfavorável à incorporação, acompanhando a Unimed do Brasil
- O Conselho Federal de Farmácia (CFF) permanece com parecer desfavorável à incorporação do bosutinibe no Rol da ANS, considerando que não foi apresentada nova evidência clínica que alterasse o cenário apresentado na primeira discussão do tema.
- O Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) se manifesta favorável à incorporação da tecnologia para tratamento da LMC, endossando especialistas e entidades.

## **ANEXOS:**

### **Apresentações**

### **Lista de presença**

**UAT 123**

**BOSUTINIBE PARA O TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA DE PACIENTES COM  
LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM CROMOSSOMO PHILADELPHIA POSITIVO NA  
FASE CRÔNICA, FASE ACELERADA OU FASE BLÁSTICA, COM RESISTÊNCIA OU  
INTOLERÂNCIA A PELO MENOS UMA TERAPIA PRÉVIA, INCLUINDO IMATINIBE**

**CONSULTA PÚBLICA Nº 127/2024**

**29ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**21/05/2024**

- **Protocolo:** 2023.2.000173
- **Proponente:** WYETH INDUSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
- **Nº UAT:** 123
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Bosutinibe
- **Indicação de uso:** Tratamento, em segunda linha, de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) na fase crônica (FC), fase acelerada (FA) ou fase blástica (FB) com resistência ou intolerância à terapia anterior, incluindo imatinibe
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol :** Dasatinibe e Nilotinibe

- **Recomendação preliminar:** Desfavorável, conforme Nota Técnica de Recomendação Preliminar NTRP nº 17/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO - PROCESSO Nº: 33910.009408/2024-19

- **Motivação:**

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do bosutinibe é baseada em uma revisão sistemática com MAIC e dois ensaios clínicos de braço único, com certeza da evidência para os desfechos variando de baixa a muito baixa. Para o desfecho de sobrevida livre de progressão na fase crônica, o resultado favoreceu o tratamento com bosutinibe, com diferenças significativas em relação ao dasatinibe e ao nilotinibe, apresentando um HR de 0,63 (IC95%: 0,44-0,90) e HR de 0,54 (IC95%: 0,38-0,76), respectivamente – qualidade da evidência muito baixa. Contudo, não houve diferenças significativas para os desfechos de sobrevida global e resposta citogenética maior na fase crônica – qualidade da evidência muito baixa. Também não foram encontradas evidências comparando tais inibidores de tirosina-quinase na fase acelerada e fase blástica. Não foram avaliados os desfechos de resposta molecular maior, resposta citogenética completa, qualidade de vida relacionada à saúde e eventos adversos na fase crônica.



**Consulta Pública nº 127/2024:** realizada entre 04/04/2024 a 23/04/2024.

**Link:** <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-127>



**Audiência Pública nº 41/2024:** realizada em 16/04/2024

**Link:** <https://www.youtube.com/watch?v=r7qXuH15KI0&t=3897s>







# Audiência Pública Nº 41/2024



## RESUMO DOS PRINCIPAIS TEMAS ABORDADOS NA AUDIÊNCIA PÚBLICA

- Um terço dos pacientes falham a primeira linha ou descontinuem por evento adverso;
- Dependendo das mutações, o paciente responde melhor a um ou outro medicamento;
- Perfil de cardiotoxicidade do bosutinibe é favorável, semelhante ao imatinibe e melhor que dasatinibe e nilotinibe;
- Dasatinibe e nilotinibe apresentam eventos adversos cardiovasculares e pulmonares;
- A população é diversa e sessenta por cento dos pacientes apresentam algum tipo de comorbidade, sendo necessárias várias opções de medicamentos;
- População diversa em termos de mutações, necessitando de um arsenal terapêutico variado;
- Ausência de eventos adversos a longo prazo;
- Estudos são de baixa qualidade, com limitações metodológicas, hazards com imprecisão grande;
- Deve haver redução de preço para que seja custo-efetivo e para garantir a sustentabilidade do sistema de saúde;
- Sugestão para que sejam adotados os critérios do NICE como diretriz de utilização;
- O bosutinibe tem menor custo que os comparadores.



# CONSULTA PÚBLICA Nº 127/2024



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

| Opinião                                        | Qtd. | %       |
|------------------------------------------------|------|---------|
| Concordo com a incorporação                    | 303  | 96,50%  |
| Concordo/Discordo parcialmente da incorporação | 3    | 0,95%   |
| Discordo da incorporação                       | 8    | 2,55%   |
| Total                                          | 314  | 100,00% |

## ❑ Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

| Perfil de contribuinte                                          | Qtd. | %       |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|
| Profissional de saúde                                           | 77   | 24,52%  |
| Paciente                                                        | 54   | 17,20%  |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente                         | 53   | 16,88%  |
| Conselho Profissional                                           | 40   | 12,74%  |
| Outro                                                           | 35   | 11,15%  |
| Interessado no tema                                             | 33   | 10,51%  |
| Órgão governamental                                             | 4    | 1,27%   |
| Sociedade médica                                                | 3    | 0,96%   |
| Consultoria                                                     | 3    | 0,96%   |
| Instituição acadêmica                                           | 3    | 0,96%   |
| Órgão de defesa do consumidor                                   | 2    | 0,64%   |
| Operadora                                                       | 2    | 0,64%   |
| Empresa/Indústria                                               | 2    | 0,64%   |
| Entidade representativa de operadoras                           | 1    | 0,32%   |
| Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada | 1    | 0,32%   |
| Grupos/associação/organização de pacientes                      | 1    | 0,32%   |
| Total Geral                                                     | 314  | 100,00% |



## ☐ Argumentos que concordam com a incorporação da tecnologia:

- Benefícios clínicos e psicossociais ao paciente.
- Caráter crônico e debilitante da doença.
- Necessidade não atendida de tratamento.
- Ampliação das opções terapêuticas.
- Acesso ao medicamento.
- Direito à saúde.
- Medicamento com eficácia e segurança no tratamento da LMC, segundo evidências científicas, agências regulatórias e de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), além diretrizes de sociedades médicas internacionais.
- Críticas quanto ao processo de incorporação de tecnologias no rol.
- Novas opções terapêuticas a custos semelhantes.

## ❑ Argumentos que discordam da incorporação da tecnologia:

- A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do bosutinibe é baseada em uma revisão sistemática com *matching-adjusted indirect comparisons* (MAIC) e dois ensaios clínicos de braço único, com certeza da evidência para os desfechos variando de baixa a muito baixa.
- Preços desatualizados, sem comparação com medicamentos genéricos.
- Incertezas em relação às evidências em longo prazo.

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

### ▪ Concordam com a incorporação da tecnologia

*“(...) a seleção do TKI para o tratamento da LMC depende de diversos fatores, tais como: presença de comorbidades; utilização concomitante de medicamentos para tratamento de tais comorbidades; presença de fatores de risco; além dos fatores que podem influenciar a adesão ao tratamento com o TKI, como a melhor comodidade posológica possível (19). (...) Diante deste cenário, alguns autores sugerem recomendações para escolha dos TKIs em pacientes com LMC (...). Assim, para pacientes com comorbidades cardíacas e vasculares, deve haver preferência ao tratamento com imatinibe ou bosutinibe; na presença de doenças pulmonares, o médico assistente deve priorizar o uso de bosutinibe, imatinibe ou nilotinibe. Em caso de diabetes, uma condição clínica muito prevalente na população geral e, por consequência, em pacientes com LMC, devem ser priorizados os medicamentos bosutinibe, dasatinibe ou imatinibe. Nos casos de doenças gastrointestinais, renais e hepáticas, o médico deve considerar a escolha do dasatinibe ou nilotinibe.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*

*“Com o envelhecimento do paciente e o tempo de uso de inibidores de tirosina quinase aumento o risco de eventos cardiovasculares, dislipidemia entre outros. Bosutinibe é o inibidor de tirosinoquinase com perfil mais seguro para pacientes com comorbidades que favoreçam manifestações cardiovasculares mantendo o mesmo padrão de eficácia. Aprovado fora do Brasil há muitos anos, tem sua indicação recomendada pelos Guidelines americanos e europeus.” – Conselho Profissional*

*“Bom perfil de tolerância, com toxicidades manejáveis, Aprofundamento da resposta molecular, Via oral, Posologia fácil.” – Conselho Profissional*



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

### ▪ Concordam com a incorporação da tecnologia

*“A diarreia de baixo grau, tipicamente autolimitada, que geralmente aparece nas primeiras semanas após o início do tratamento, representa a toxicidade predominante do bosutinib. Outros eventos adversos associados ao tratamento são, em sua maioria, leves a moderados.” – Profissional da saúde*

*“Os pacientes no Brasil que sofrem com a Leucemia Mieloide Crônica com quadro de refratariedade a 2 linhas de TKi não possuem opções terapêuticas eficazes e menos tóxicas que o TMO alogênico. Cabe dizer, que uma pequena parcela desses pacientes serão elegíveis para TMO alogênico e menos ainda terão doadores compatíveis. Assim ficamos sem disponibilidade terapêutica. Dessa forma, temos a necessidade de incorporação do medicamento Bosutinibe para LMC refratária a pelo menos 1 linha de TKi para termos a possibilidade de tratamento desses pacientes.” – Profissional da saúde*

*“O bosutinibe foi avaliado e incorporado pelas Agências de ATS do Canadá (Canada’s Drug and Health Technology Agency – CADTH) (25) e Reino Unido (The National Institute for Health and Care Excellence – NICE) (26), na mesma indicação proposta à ANS. Os especialistas do CADTH concluíram que as taxas de RCM, de RCC e de RMM são similares às obtidas com dasatinibe e nilotinibe, com uma taxa comparável de descontinuação devido a toxicidade, tendo, portanto, colocado o bosutinibe no mesmo patamar dos comparadores de interesse do atual PTC em termos de nível de recomendação.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*

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

### ▪ Concordam com a incorporação da tecnologia

*“Bosutinibe é um inibidor de tirosina kinase de segunda geração, estudado no estudo BFORE, versus Imatinibe, com maiores taxas de respostas moleculares e com bom perfil de segurança, inclusive com baixa incidência de eventos cardiovasculares, o que permite seu uso em uma necessidade não atendida: pacientes com doenças cardiovasculares que podem ser agravadas pelo Nilotinibe e Dasatinibe, e que se beneficiariam do uso de Bosutinibe 500mg/dia. Na liberação de Dasatinibe e Nilotinibe, inibidores de tirosina kinase de segunda geração, não houve comparação com outro inibidor de segunda geração, apenas com Imatinibe, com a comprovação de superioridade em relação a potência e capacidade de gerar resposta moleculares, tornando possível o uso dessas drogas em segunda linha.” – Profissional da saúde*

*“As tecnologias dasatinibe e nilotinibe, que já estão no ROL da ANS e, também, no PCDT da LMC do Ministério da Saúde publicado em 2021 e ainda vigente, foram incorporadas com as mesmas limitações do estudo do bosutinibe. No entanto, conforme pode ser verificado no RAC e na UAT nº 123, o peso das limitações das evidências clínicas foi maior na análise de incorporação do bosutinibe do que na análise de incorporação do dasatinibe e nilotinibe, sendo que os estudos são semelhantes.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada.*

*“Sabemos q muitos pacientes com LMC podem evoluir com resistência ou intolerância as medicações liberadas atualmente. Não podemos deixar de dar a oportunidade de ampliarmos a saúde e oferecer a esses pacientes a cura, melhora na qualidade de vida e sobrevida...” – Conselho Profissional*

## ❑ Contribuições na perspectiva do paciente:

### ▪ Concordam com a incorporação da tecnologia

*“Nós pacientes de leuceumia não podemos ter poucas opções de tratamento ou a opção somente do transplante uma vez que o procedimento de transplante além de arriscado existe um certo preconceito e receio por parte de muitos doadores além também de outros fatores burocráticos como logística, idade e condição boa de saúde sendo assim ainda mais difícil o processo de transplante de medula óssea”. – Paciente*

*“Negar esses inibidores no Rol da ANS é praticamente tirar a chance de tratamento e vida digna do paciente. Poder ter essa opção de tratamento está baseado no direito constitucional de direito à vida e à saúde de acordos com os direitos humanos e princípios da dignidade humana”. – Paciente*

*“Os pacientes com doenças crônicas e raras, quando diagnosticadas, não podem ficar à mercê de decisões judiciais, morosas e complexas.” – Paciente*

*“A LMC em crise blástica tem desenvolvimento rápido e fatal. Os pacientes lutam contra a evolução da doença e não possuem tempo hábil para recorrer pelas medicações ou conseguir o dinheiro por meio de contribuições on line.” – Paciente*

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

### ▪ Discordam da incorporação da tecnologia

*"No parecer técnico-científico apresentado pelo proponente, os estudos apresentados foram dois estudos de fase I/II de braço único – com seguimentos de 24 e 60 meses – e uma comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC) (...) Possui limitação por serem de braço único, visto a incapacidade de inferir resultados comparativos com o placebo ou comparadores ativos. Em relação aos dados de segurança apresentados, a grande maioria dos pacientes tratados apresentaram o evento adverso (EA) de diarreia (84%), que apesar de ser um EA manejável pode impactar negativamente a qualidade de vida dos pacientes, uma vez que a LMC é uma doença indolente. Cortes et al., 2019, elaboraram uma MAIC apresentada pelo proponente, que não está totalmente alinhada com a DUT proposta para bosutinibe, por não contemplar a população de pacientes em fase aguda ou blástica. Nos resultados, não foi identificada diferença estatisticamente significativa no desfecho de SG entre as comparações de bosutinibe versus dasatinibe e nilotinibe. Apesar do desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP) ter apresentado um resultado estatisticamente superior para bosutinibe, é importante observar que a mensuração desse desfecho entre os estudos incluídos na MAIC é heterogênea, conferindo uma incerteza desse benefício. Por fim, a qualidade dessa evidência foi considerada muito baixa.” – Entidade representativa das operadoras*



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

### ▪ Discordam da incorporação da tecnologia

*“Avaliando as evidências disponíveis, observamos uma ausência de estudos comparativos diretos entre as alternativas terapêuticas (bosutinibe, dasatinibe e nilotinibe). A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do bosutinibe é baseada em uma MAIC e dois ensaios clínicos de braço único (fase I/II), com certeza da evidência para os desfechos variando de baixa a muito baixa. A MAIC avaliou um público-alvo diferente da população da proposta de DUT pelo solicitante. Todos os desfechos avaliados apresentam qualidade de evidência muito baixa. Ademais, a MAIC também não avaliou o desfecho segurança da medicação, porém em um dos estudos pivotais foi observado que em 5 anos, 59,4% dos participantes descontinuaram o bosutinibe, sendo os principais motivos, a falta de eficácia (17%) e efeitos adversos (23%). Outro relevante ponto, é que os próprios autores da MAIC relataram que os desfechos de SLP foram avaliados de formas diferentes entre os estudos pareados, o que invalida os resultados da mesma.” – Operadora*

*"Na prática quando houve falha de um inibidor da tirosinoquinase, ou quando outras drogas desta classe não podem ser utilizadas o bosutinibe parece induzir uma resposta biológica em alguns pacientes com LMC, entretanto, às custas de frequentes e graves eventos adversos.” – Operadora*

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

### ▪ Análise

Conforme detalhado no relatório de análise crítica (RAC) da UAT 123, as evidências clínicas sobre a eficácia e segurança foram provenientes de uma revisão sistemática com Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) – Cortes et al. (2019) – de qualidade metodológica criticamente baixa e dois ensaios clínicos de braço único (o Study 200/ NCT00261846 e o NCT00811070) de alto risco de viés. Os resultados foram a favor do bosutinibe, quando comparado ao dasatinibe e ao nilotinibe, no tratamento de segunda linha de pacientes adultos com LMC PH+ na fase crônica para o desfecho de sobrevida livre de progressão (qualidade da evidência muito baixa). Não foram encontradas evidências comparativas compreendendo todos os desfechos de interesse e demais fases da doença (blástica e acelerada). Nesse sentido, foram consultados ensaios clínicos contemplando a PICO de interesse, a fim de complementar as evidências relacionadas à tecnologia de interesse.

Não foram encontradas evidências clínicas adicionais às identificadas na elaboração do respectivo RAC da UAT 123. As citações ou referências reportadas tratam-se de publicações já abordadas no RAC, que não contemplaram a PICOT de interesse ou referentes a estudos primários compreendidos nas revisões sistemáticas incluídas.

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

### ▪ Análise (continuação)

Em suas contribuições na CP, o proponente apresentou dados de estudos primários, particularmente no âmbito de eventos adversos relacionados ao bosutinibe, nilotinibe e dasatinibe. Contudo, seria necessário realizar um levantamento bibliográfico estruturado e abrangente, visando garantir a identificação e seleção de todas as evidências disponíveis, além da avaliação do risco de viés e qualidade da evidência, bem como a possibilidade de realização de meta-análise de comparação indireta. Em todo o caso, o RAC aborda que os ensaios clínicos incluídos mostraram que o nível de segurança do tratamento com o bosutinibe (dose diária de 500 mg) em 2ª linha foi consistente com toxicidades controláveis e já conhecidas do tratamento da LMC com inibidores de tirosina quinase. A maioria dos eventos adversos ocorreu nos primeiros dois anos de seguimento, sendo predominantemente manifestações gastrointestinais de grau 1/2 (qualidade da evidência baixa).

Entre as evidências clínicas relacionadas ao bosutinibe, o proponente incluiu os resultados de 10 anos de seguimento do ensaio NCT00261846 (Study 200), divulgados como abstract (tipo de publicação elencada nos critérios de exclusão do PTC do proponente e do RAC). Indicou ser uma atualização das evidências reportadas na revisão sistemática com MAIC de Cortes et al. (2019), cujo tempo de seguimento teria sido de cinco anos. Contudo, os autores da respectiva revisão, além da pesquisa bibliográfica, utilizaram dados individuais de paciente para os desfechos relacionados ao bosutinibe, abrangendo um período de seguimento de oito anos – conforme indicado no PTC do proponente e no RAC. Apesar das limitações inerentes ao formato de abstract, verifica-se que os resultados em 10 anos de seguimento são consistentes com as evidências de eficácia e segurança do bosutinibe detalhadas nas publicações prévias deste ensaio.

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

### ▪ Análise (continuação)

Em relação aos demais estudos citados nas contribuições recebidas na CP, destacam-se o BYOND (NCT02228382) e BFORE (NCT02130557). Conforme mencionado no RAC, o BYOND (NCT02228382) trata-se de um ensaio de fase 4 aberto, não randomizado e de braço único que avaliou o uso de bosutinibe em adultos com diagnóstico laboratorial de LMC Ph+ (FC, FA ou FB) e tratamento prévio com pelo menos um inibidor de tirosina quinase (imatinibe, dasatinibe e/ou nilotinibe). Foi excluído da síntese de evidências clínicas por não relatar resultados especificamente para os pacientes com resistência ou intolerância prévia ao imatinibe, entre aqueles tratados em 2ª linha com bosutinibe. O BFORE (NCT02130557) – estudo de fase III, randomizado e aberto – também foi excluído, uma vez que seu escopo compreendeu a eficácia e segurança do bosutinibe em pacientes com LMC de FC recém-diagnosticada, comparado ao tratamento com o imatinibe.

Quanto às diretrizes clínicas e recomendações de agências regulatórias e de ATS, é importante esclarecer que os critérios para a elaboração de diretrizes clínicas, para a aprovação regulatória e para a incorporação de tecnologias em um sistema de saúde, embora considerem as evidências clínicas disponíveis, são distintos.

A recomendação da ANS considera as evidências científicas sobre eficácia e segurança da tecnologia para a proposta indicada, a avaliação econômica e o impacto orçamentário da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar, tendo em vista os comparadores disponíveis.



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

### ▪ Análise (continuação)

No que diz respeito às diferenças em relação aos critérios considerados na avaliação e incorporação do nilotinibe e dasatinibe para o tratamento da LCM, cabe mencionar que os dois medicamentos foram incorporados na ocasião da entrada dos antineoplásicos orais no rol, RN 338/2013, em vigor a partir de 02/01/2014.

Desde então, o processo de atualização do rol vem sendo aprimorado ao longo dos anos, o que tem se refletido na publicação de normativos que regulamentam o processo. Atualmente, a Resolução Normativa (RN) nº 555/2022 define como diretrizes do rito de atualização do rol a utilização dos princípios da avaliação de tecnologias em saúde e, neste sentido, cada nova proposta de incorporação ao rol deverá ser elaborada e analisada considerando as melhores evidências científicas do uso específico da tecnologia e sua indicação de uso.

As contribuições recebidas no âmbito de experiências e opiniões dos pacientes evidenciam a preocupação dos respondentes com a ampliação do Rol de medicamentos para LCM cobertos pelos planos de saúde, de modo a incluir o bosutinibe, evitando a necessidade de judicialização e favorecendo seu acesso aos beneficiários do segmento de saúde suplementar.

## ❑ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### ▪ Concordam com a incorporação

*“Necessidade de ampliação de opções terapêuticas para a 2ª linha na LMC Ph . À medida que ampliamos o espectro de opções, a livre concorrência melhora o custo das mesmas.” – Profissional de saúde*

*“Do ponto de vista econômico, a incorporação do Bosutinibe pode representar uma opção financeiramente mais vantajosa para os sistemas de saúde e os pacientes. Dados de custoefetividade indicam que o Bosutinibe pode oferecer uma relação custo-benefício favorável em comparação com outros tratamentos disponíveis, especialmente quando se considera a qualidade de vida adicional proporcionada pela redução dos efeitos colaterais e a possibilidade de evasão de tratamentos mais caros e complexos no futuro.” – Profissional de saúde*

## ❑ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### Análise

#### Contribuições a favor da incorporação:

- No que diz respeito aos aspectos econômicos, a maioria das contribuições favoráveis à incorporação ressaltou os benefícios de ampliação das opções terapêuticas disponíveis e com custos semelhantes.
- Em sua contribuição específica, o proponente destaca os aspectos de custo-efetividade e impacto orçamentário inicialmente apresentados. Contudo, ressalta-se que o proponente concorda com a indagação inicialmente feita de que as evidências disponíveis ainda não seriam robustas para dar suporte à superioridade relação à incidência de eventos adversos a longo prazo, sendo um cenário alternativo plausível a similaridade de eventos adversos.
- Na análise crítica, foram levantadas dúvidas quanto ao método de identificação dos componentes de custo. Em sua contribuição, o proponente destaca terem sido consultados dois médicos especialistas durante o processo de definição dos elementos. Destaca-se apenas que, diferente de argumentação do proponente, o painel D-TISS 2022 é um painel e acesso público, disponível para qualquer indivíduo sem restrições. Da mesma forma, o proponente retifica a informação conflitante em alguns dos elementos da submissão sobre a estrutura analítica do modelo, confirmando se tratar de um modelo sobrevida particionada.

## ❑ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### ■ Discordam da incorporação

*“Ao observar os parâmetros utilizados, nota-se que o custo de dasatinibe considerado foi o do medicamento referência e não do genérico, atualmente disponível para o comparador. Com os pontos apresentados, deve-se considerar o resultado dominante de bosutinibe como incerto. Em um recálculo realizado pela Unimed do Brasil da razão de custo-efetividade incremental (RCUI) na comparação versus dasatinibe considerando o preço do medicamento genérico, foi apresentado uma RCUI de R\$ 491.955,35/QALY. Por fim, na análise de impacto orçamentário algumas premissas consideradas pelo proponente apresentam incertezas na economia obtida no impacto orçamentário acumulado em cinco anos (R\$ -5,7 milhões). Primeiro, só foi utilizado o preço do dasatinibe para o medicamento referência. Além disso, a população considerada no cálculo da AIO para o primeiro ano incluiu somente de pacientes em fase crônica, não alinhada com a DUT. Diante do exposto, reiteramos a concordância com a recomendação preliminar de não incorporação do bosutinibe para condição pleiteada.” – Operadora*

## ❑ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### Análise

#### Contribuições contra a incorporação:

- Foram levantados pontos importantes em relação aos preços atuais dos medicamentos comparados. Em relação ao preço do medicamento genérico citado em uma das contribuições, informa-se que os modelos consideraram os preços dos medicamentos aprovados e comercializados à época de sua construção, onde ainda não havia ainda a aprovação de preços do medicamento genérico. Mesmo com a disponibilidade preços de medicamentos similares contendo dasatinibe, a CMED até então igualmente não apresentava o registro de sua comercialização e as buscas por preços em portais públicos de comercialização de medicamentos também não identificaram comercializações além da apresentação do medicamento de referência. Informa-se, entretanto, que, em momento posterior à conclusão da análise econômica, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o preço e comercialização do primeiro genérico de dasatinibe monoidrato no país, produzido pela empresa farmacêutica Teva, do qual é possível identificar notícia de sua disponibilidade para comercialização desde abril deste ano (Blanes, 2024). Em sua atualização de maio de 2024, a lista da CMED já apresenta os valores aprovados para comercialização do produto genérico, os quais são de fato substancialmente menores que aqueles utilizados no modelo original: R\$ 16.670,41 (referência) contra R\$ 11.323,38 (genérico).



## ❑ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### Análise

#### Contribuições contra a incorporação:

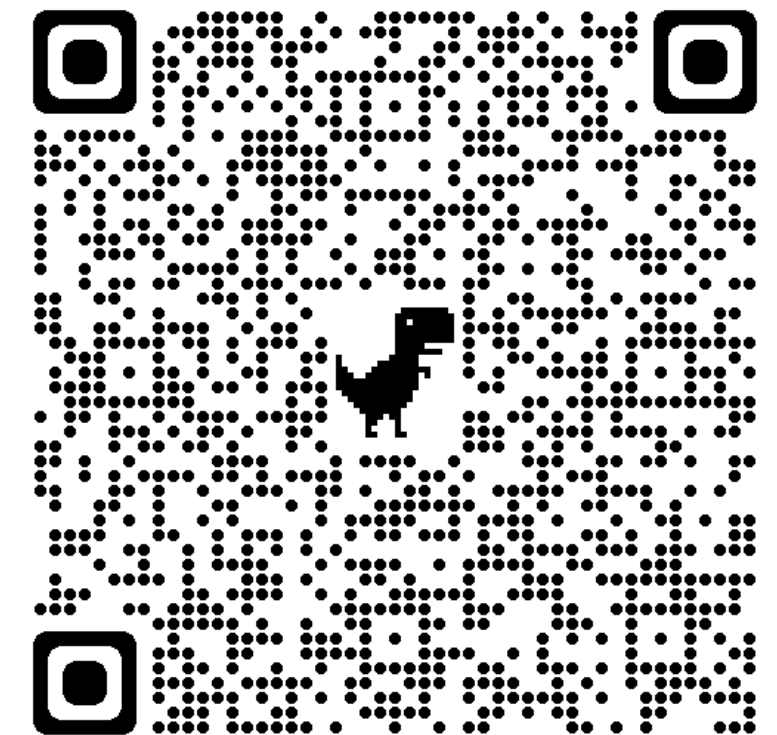
- Adicionalmente, é importante destacar que lista de preços do mês de maio de 2024 traz também atualizações de preços para os produtos contendo bosutinibe (R\$ 15.518,24 em vez de R\$ 14.849,99) e nilotinibe (R\$ 16.783,10 em vez de R\$ 16.060,38).
- Considerando estas atualizações de preços na Análise de Impacto Orçamentário (AIO) proposta para a ANS, observa-se uma alteração significativa de seus resultados, onde não há mais uma estimativa de economia de recursos, mas um impacto incremental médio de **R\$ 8.097.222,05 por ano** e de um total de **R\$ 40.486.110,26 ao final de 5 anos de incorporação**.
- Em sua contribuição específica, o proponente ressaltou os benefícios econômicos do tratamento proposto, destacando que a potencial economia de recursos. Contudo, como informado, tais estimativas de economia de recursos deixaram de ser observadas após a atualização de preços e inclusão do preço do comparador genérico.



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

### Consultas Públicas encerradas:

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







DISQUE ANS  
0800 701 9656



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



Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105



[ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS\\_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans\\_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



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

29ª Reunião Técnica da COSAÚDE

21/05/2024

| Nº | NOME                               | INSTITUIÇÃO                                                                                    |
|----|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET | ANS                                                                                            |
| 2  | ANETE MARIA GAMA                   | ANS                                                                                            |
| 3  | ANNE KARIN DA MOTA BORGES          | ANS                                                                                            |
| 4  | BEATRIZ FERNANDA AMARAL            | ABRAMGE                                                                                        |
| 5  | BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO      | ANS                                                                                            |
| 6  | CAÍQUE LOPES DIAS                  | ASTRAZENECA DO BRASIL                                                                          |
| 7  | CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO     | ANS                                                                                            |
| 8  | CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES    | ANS                                                                                            |
| 9  | CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA  | CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM                                                                 |
| 10 | CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA       | CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA                                                             |
| 11 | CASSIO IDE ALVES                   | ABRAMGE                                                                                        |
| 12 | CLARICE ALEGRE PETRAMALE           | UNIMED DO BRASIL                                                                               |
| 13 | CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL          | ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE<br>ASMÁTICOS                                                   |
| 14 | CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR       | CFO                                                                                            |
| 15 | CRISTINA GAMA DIAS                 | FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS                                                              |
| 16 | DANIEL BARAUNA                     | CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS<br>DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES<br>FILANTRÓPICAS |
| 17 | FELIPE UMEDA VALLE                 | CAECS/ANS                                                                                      |
| 18 | FERNANDO SEIXAS ALVES              | AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE<br>SUPLEMENTAR                                                       |
| 19 | FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO | ANS                                                                                            |
| 20 | HELLEN HARUMI MIYAMOTO             | FENASAÚDE                                                                                      |
| 21 | ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA  | UNIDAS                                                                                         |
| 22 | JOSÉ EDUARDO DELFINI CANÇADO       | SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E<br>TISIOLOGIA                                            |
| 23 | JOSE ROBERTO MEGDA FLHO            | ABRA                                                                                           |

|    |                                                   |                                                                            |
|----|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 24 | KATIA BORGIA BARBOSA PAGNANO                      | ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR (ABHH) |
| 25 | LUANA FERREIRA LIMA                               | ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA)                              |
| 26 | LUIZ FERNANDO DE OLIVEIRA MODERNO                 | COFFITO                                                                    |
| 27 | MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL               | MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL                                        |
| 28 | MARIA CECILIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA | ASSOCIAÇÃO DOS FAMILIARES, AMIGOS E PORTADORES DE DOENÇAS GRAVES - AFAG    |
| 29 | MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS               | MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO                                           |
| 30 | MARIO FABIANO DOS ANJOS MOREIRA                   | CDD/AME                                                                    |
| 31 | MARTA SUNDFELD                                    | ANS                                                                        |
| 32 | MILTON DAYRELL LUCAS FILHO                        | ANS                                                                        |
| 33 | MIRIAN CARVALHO LOPES                             | ANS                                                                        |
| 34 | MIYUKI GOTO                                       | ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB                                           |
| 35 | PAULO MÁRCIO CONDESSA PITREZ                      | SANTA CASA DE PORTO ALEGRE                                                 |
| 36 | RENATA DE CAMPOS LOPES SILVA                      | GGRAS/DIPRO/ANS                                                            |
| 37 | ROGÉRIO HOEFER                                    | ROGÉRIO HOEFER                                                             |
| 38 | RÔMULO BEZERRA MARQUES                            | FEBRARARAS- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS RARAS          |
| 39 | SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES                     | UNIMED DO BRASIL/UNIMED BH                                                 |
| 40 | SIMONE HAASE KRAUSE                               | ANS                                                                        |
| 41 | TATIANA CALI DE OLIVEIRA                          | FENASAÚDE                                                                  |
| 42 | VANIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES                 | ANS                                                                        |

## ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

### CONSULTA PÚBLICA Nº 127: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES

#### 1. TECNOLOGIA E RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

|                                |                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nº UAT</b>                  | 124                                                                                                                                                                                            |
| <b>Proponente</b>              | ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA                                                                                                                                                                     |
| <b>Tipo de PAR</b>             | Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol                                                                                                                                                |
| <b>Tecnologia em saúde</b>     | Olaparibe                                                                                                                                                                                      |
| <b>Indicação de uso</b>        | Tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo, com mutação BRCA, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante |
| <b>Recomendação Preliminar</b> | Desfavorável                                                                                                                                                                                   |

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT- Unidade de Análise Técnica

#### 2. VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

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

| Opinião                                        | Qtd.       | %          |
|------------------------------------------------|------------|------------|
| Concordo com a incorporação                    | 327        | 96,18      |
| Discordo da incorporação                       | 10         | 2,94       |
| Concordo/Discordo parcialmente da incorporação | 3          | 0,88       |
| <b>Total</b>                                   | <b>340</b> | <b>100</b> |

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

| Opinião                                        | Qtd.       | %          |
|------------------------------------------------|------------|------------|
| Concordo com a incorporação                    | 329        | 96,7       |
| Discordo da incorporação                       | 8          | 2,35       |
| Concordo/Discordo parcialmente da incorporação | 3          | 0,88       |
| <b>Total</b>                                   | <b>340</b> | <b>100</b> |

Observações quanto ao ajuste da quantidade de contribuições:

Das 327 contribuições a favor da incorporação, após análise dos pareceristas, 02 foram acrescidas nessa classificação em razão dos argumentos apresentados pelos contribuintes, totalizando 329.

### 2.3. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

| Perfil de contribuinte                                          | Qtd.       | %          |
|-----------------------------------------------------------------|------------|------------|
| Profissional de saúde                                           | 132        | 38,82      |
| Conselho Profissional                                           | 69         | 20,29      |
| Paciente                                                        | 51         | 15,00      |
| Outro                                                           | 19         | 5,59       |
| Interessado no tema                                             | 18         | 5,29       |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente                         | 14         | 4,12       |
| Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada | 9          | 2,65       |
| Sociedade médica                                                | 8          | 2,35       |
| Grupos/associação/organização de pacientes                      | 5          | 1,47       |
| Consultoria                                                     | 4          | 1,18       |
| Instituição acadêmica                                           | 2          | 0,59       |
| Empresa/Indústria                                               | 2          | 0,59       |
| Operadora                                                       | 2          | 0,59       |
| Entidade representativa de operadoras                           | 1          | 0,29       |
| Prestador                                                       | 1          | 0,29       |
| Instituição de saúde                                            | 1          | 0,29       |
| Órgão governamental                                             | 1          | 0,29       |
| Órgão de defesa do consumidor                                   | 1          | 0,29       |
| <b>Total</b>                                                    | <b>340</b> | <b>100</b> |

## 3. RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

### Concordantes

- Olaparibe se mostrou como uma boa opção terapêutica para estes pacientes;
- Evidência de ganho em sobrevida global com uso da medicação em mulheres com mutação de BRCA;
- Os resultados do estudo Olympica favoreceram olaparibe versus placebo com resultados clinicamente e estatisticamente significativos em todos os desfechos avaliados, inclusive o de sobrevida global que é o desfecho mais importante na oncologia, e num cenário onde nenhum outro tratamento disponível mostrou ganho de sobrevida até então;
- O tratamento com olaparibe foi bem tolerado e não alterou a qualidade de vida das pacientes.

### Discordantes

- Relação de custo efetividade incremental (RCEI) acima da capacidade do sistema custear;
- Alto custo sem impacto efetivo;

- Análise de custo-utilidade comparando olaparibe aos cuidados usuais é cerca de 10 vezes o limiar de custo-efetividade adotado pela CONITEC;
- Análise de impacto orçamentário utilizou como parâmetro um market share de 40 a 80%, podendo estar subestimado;
- A incorporação dessa tecnologia nas principais agências de ATS internacionais como NICE (Inglaterra) e CADTH (Canadá) ocorreu somente após a redução do preço para adequação aos limiares de custo-efetividade definidos;
- Dados de eficácia devem ser testados contra um verdadeiro placebo.

#### 4. ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

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

A favor da incorporação:

1. *“Sou a favor da incorporação dessa medicação no ROL da ANS, uma vez que tive câncer de mama Her2 e mutação em BRCA 1 e 2 e até hoje nunca fui contemplada com algum medicamento para controle ou cura deste tipo de câncer de mama, e que já vitimou várias mulheres da minha família. E a única alternativa que temos é Químio ou sofrer mastectomia radical das mamas. Precisamos de medicamentos mais eficazes para tratar esse tipo de câncer de mama, que ainda mata muitas mulheres no Brasil. Sou favorável a incorporação do OLAPARIBE no Rol da ANS.” – Paciente*
2. *“Olaparibe se mostrou uma boa opção terapêutica para estes pacientes e precisa fazer parte do arsenal para manejo da doença com mais amplo acesso aos pacientes” - Profissional de saúde*
3. *“Evidenciou ganho em sobrevida global com uso da medicação em mulheres com mutação de BRCA - estudo olimpya” – Profissional de saúde*
4. *“O estudo OlympiA é um estudo clínico randomizado de fase III, controlado por placebo, que randomizou mais de 1800 pacientes com câncer de mama de alto risco de recidiva, consistindo assim no melhor nível de evidência científica que podemos ter em um estudo avaliando nova medicação/indicação. Além disso, trata-se de uma população de alto risco, com desfechos ruins, para a qual tratamentos que aumentem a sobrevida são extremamente necessários. Os resultados do estudo favoreceram olaparibe versus placebo com resultados clinicamente e estatisticamente significativos em todos os desfechos avaliados, inclusive o de sobrevida global que é o desfecho mais importante na oncologia, e num cenário onde nenhum outro tratamento disponível mostrou ganho de sobrevida até então. O tratamento com olaparibe foi bem tolerado, é finito (1 ano apenas), oral, e não alterou a qualidade de vida das pacientes - tudo isso é muito relevante pois o braço comparador foi placebo. Não é esperado no cenário adjuvante que um tratamento aumente a qualidade de vida, ainda mais quando comparado a placebo - o fato de esse tratamento não piorar a qualidade de vida em relação ao cenário pré-tratamento já é extremamente relevante. Os eventos de grau 3 ou mais foram em essência de caráter hematológico, e esses eventos são de fácil manejo e em muitos casos imperceptíveis ao paciente, com achados apenas laboratoriais”. – Profissional de saúde*
5. *“Ao contrário do que menciona o parecer preliminar da ANS, o olaparibe no cenário proposto tem SIM ganho de sobrevida global, conforme publicação de 2022 trazendo atualização do*

estudo (Ann Oncol . 2022 Dec;33(12):1250-1268. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.159. Epub 2022 Oct 10.)” - Profissional de Saúde

6. *“Venho trazer a posição da Sociedade Brasileira de Mastologia pela inclusão do Olaparibe como terapia adjuvante para câncer de mama luminal e TNBC localmente avançado e portadoras de mutação germinativa de mutação BRCA1/2. Esta droga é a única terapia alvo aprovada para esta população BRCA mutada, que acomete mulheres jovens com doença agressiva, que no cenário adjuvante apresenta ganho em sobrevida global. Medicação aprovada pela ANVISA desde 2022 com esta indicação, baseada em estudo prospectivo, duplo cego, fase III (Olimpia), que demonstrou ganho em SLR, SLMD e SG em praticamente todos os subgrupos. O uso desta terapia demonstrou manutenção na qualidade de vida qdo comparada ao placebo, e toxicidade aceitável e manejável (com cerca de 1% grau IV)... A SBM reitera seu apoio ao acesso universal às novas terapias a todas as pacientes, e portanto solicita a incorporação do Olaparibe para CA de mama no cenário adjuvante localmente avançado, e portadores de mutação germinativa BRCA (HER2 negativo) no rol da ANS.” - Sociedade Médica*

Contra a incorporação:

1. *“Discordamos da incorporação do olaparibe para o tratamento de câncer de mama inicial alto risco, HER 2 negativo e BRCA mutado que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. Foram apresentadas como evidência o estudo OlympiA, um ensaio clínico randomizado de fase III, duplo cego, multicêntrico e controlado por placebo com duas publicações – em três e quatro anos de acompanhamento. Pela população incluída de pacientes HER 2 negativo, é importante ressaltar que o estudo inclui diferentes perfis prognósticos: pacientes RH positivo, que possuem melhor prognóstico, e pacientes triplo negativo, cujo prognóstico é mais desfavorável. O desfecho de sobrevida global (SG) após três anos de seguimento dos pacientes incluídos apresentou resultados imaturos, não alcançando a mediana em nenhum dos grupos de tratamento e sem diferença estatisticamente significativa entre olaparibe e placebo (HR: 0,68 [IC 95%: 0,44 a 1,05]). Na publicação após quatro anos de seguimento, a SG favoreceu estatisticamente o grupo tratado com olaparibe (HR: 0,68 [IC 95%: 0,47 a 0,97]), porém com dados ainda imaturos e com intervalo de confiança amplo e próximo à linha de nulidade. Para os desfechos substitutos de sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) e sobrevida livre de doença à distância (SLDD), foi observada uma redução do efeito de olaparibe ao longo dos seguimentos avaliados (HR: de 0,58 a 0,63 para SLDI; HR: de 0,57 a 0,61, para SLDD). Em relação ao perfil de segurança, 8,7% dos pacientes tratados com olaparibe reportaram anemia de grau 3 e 5,8% desses pacientes necessitaram de transfusão de sangue, versus 0,8% no grupo placebo, reforçando o potencial de toxicidade hematológica do tratamento. ...” - Entidade representativa de operadoras*
2. *“Concordamos com a recomendação preliminar da ANS pela não incorporação do tratamento. O câncer de mama é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres em todo o mundo, apresentando um aumento significativo de novos casos nas últimas décadas. É uma doença heterogênea em termos de biologia tumoral, progressão e resposta às terapias, a neoplasia de mama, de forma geral, pode ser dividida em três subgrupos biológicos: aqueles que super expressam os receptores hormonais (RH); aqueles que super expressam o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2); e aqueles que não superexpressam nenhum destes (triplo negativo). Com relação à expressão dos receptores, grande parte dos pacientes possui status HER2- negativo, alcançando uma taxa de representatividade de 78% entre todos os casos de câncer de mama. Com os avanços na medicina, tem se identificado*



*outros biomarcadores e mutações que também conferem diferenças prognósticas e preditivas aos tumores de mama e se mostraram relevantes para o direcionamento de terapias alvo, como mutação em BRCA, que acomete de 5% a 10% das neoplasias de mama. O olaparibe é um potente inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase humanas (PARP-1, PARP2 e PARP-3). Quando olaparibe está ligado ao sítio ativo da PARP associada ao DNA, este impede a dissociação da PARP e a prende ao DNA, bloqueando desta maneira o reparo. Nas células em replicação, isto leva à quebra da fita dupla de DNA, quando a forquilha de replicação encontra a ligação PARP-DNA. Em células normais, a via de reparo por recombinação homóloga é efetiva no reparo desta quebra da fita dupla de DNA. Em cânceres, com ausência de componentes funcionais de reparo por recombinação homóloga, como BRCA1 ou 2, as quebras da fita dupla de DNA não podem ser reparadas com precisão ou efetividade. Avaliando as evidências disponíveis, encontramos 2 publicações provenientes de um ECR duplo cego, multicêntrico e controlado por placebo. Os desfechos avaliados pelo estudo apresentaram moderada certeza geral da evidência devido à penalização no risco de viés. Na análise do estudo e dos documentos suplementares, as informações são insuficientes em relação ao sigilo de alocação. As evidências apresentaram diversas incertezas com dados imaturos para os desfechos de sobrevida global (SG) e desfecho substitutivo (SLDI). O estudo também teve a utilização concomitante de terapia endócrina e compostos de platina. Os eventos adversos de maneira geral foram maiores no grupo olaparibe quando comparado ao placebo. Adicionalmente foram descritos desfechos relacionados à qualidade de vida e os grupos olaparibe e placebo não apresentaram diferenças estatísticas...” – Operadora*

**Análise:**A favor da incorporação do Olaparibe:

As principais justificativas apresentadas das contribuições públicas que foram a favor da incorporação de olaparibe no rol da ANS se referiram à eficácia clínica e à tolerabilidade. Nos casos em que foram citadas referências bibliográficas, geralmente foi citado o estudo OlympiA, o mesmo em que foi baseado o Relatório de Análise Crítica (RAC).

Em relação ao estudo mencionado nas contribuições, destaca-se que foi o mesmo utilizado no RAC. Os estudos incluídos foram decorrentes do ECR OlympiA (Tutt et al 2021). A primeira análise interina pré-especificada (3 anos) verificou que os pacientes tratados com olaparibe apresentaram maior sobrevida livre de doença invasiva (HR = 0,58 (IC 95% 0,41–0,82)) e sobrevida livre de doença à distância (HR= 0,57 (IC 99,5%, 0,39 a 0,83; P<0,001)), ambos resultados estatisticamente significativos; a sobrevida global foi numericamente maior no grupo intervenção (HR = 0,68 (IC 99%, 0,44 a 1,05) P=0,02), mas sem diferença estatística em relação ao grupo placebo. Os eventos adversos foram um pouco mais frequentes no grupo olaparibe, com exceção dos eventos adversos de interesse especial e que levaram a óbito. Em relação à qualidade de vida, a avaliação pelo instrumento QLQ-C30 indicou que a qualidade da saúde global se manteve semelhante entre os grupos durante os 12 meses de tratamento com olaparibe ou placebo.

#### Contra a incorporação do Olaparibe:

Os argumentos que foram contra a inclusão da tecnologia no rol da ANS se basearam na incerteza dos parâmetros apresentados, principalmente em relação à extrapolação sobre os dados de sobrevida em longo prazo, considerando-os imaturos, estavam relacionados a poucos estudos publicados que respondesse a pergunta de pesquisa, relacionado aos eventos adversos hematológicos (8,7% dos pacientes tratados com olaparibe reportaram anemia de grau 3 e 5,8% desses pacientes necessitam de transfusão de sangue, versus 0,8% no grupo placebo), e estavam relacionados a certeza da evidência e ao risco de viés dos desfechos dos estudos apresentados.

#### Análise das referências citadas nas contribuições da CP:

- Estudo de Geyer et al., 2022: Estudo observacional post-hoc do ECR OlympiA. Estudo incluído no RAC pelos pareceristas. Este estudo relata resultados da segunda análise provisória (DCO 12 de julho de 2021) com atualizações dos desfechos sobrevida livre de doença invasiva, sobrevida livre de doença à distância e informações de segurança. Análise interina pré-especificada em 4 anos verificou maior probabilidade de sobrevida global no grupo olaparibe quando comparado com o grupo placebo (89,8% versus 86,4, diferença absoluta 3,4%; IC 95% 0,1- 6,8%), sendo a diferença estatisticamente significativa (HR= 0,678; IC95% 0,503- 0,907). Entretanto, dado o número relativamente baixo de eventos até o momento da análise (dados imaturos), o comportamento subsequente da curva de sobrevida está sujeito a incertezas.

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

##### A favor da incorporação:

1. Não houve contribuição que trouxesse fatos adicionais. A contribuição do proponente será detalhada mais adiante.

##### Contra a incorporação:

1. “.....Quanto à análise econômica, foi realizada uma análise de custo-utilidade comparando olaparibe aos cuidados usuais. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 391.525/QALY no cenário base (PF 18%) e R\$ 308.823/QALY na análise de sensibilidade (PF 0%), sendo cerca de 10 vezes o limiar de custo-efetividade adotado pela CONITEC. O modelo apresentou incertezas nos parâmetros considerados, como extrapolações sobre a sobrevida de longo prazo (horizonte temporal lifetime), pois os dados apresentados no estudo são imaturos para SG. Por fim, a análise de impacto orçamentário utilizou como parâmetro um market share de 40 a 80%, podendo estar subestimado. O impacto incremental após cinco anos, apresentado

*pelo proponente, foi de R\$ 290.967,00 para o tratamento de 777 pacientes, substancial para a saúde suplementar. Apesar da recomendação favorável à incorporação dessa tecnologia pelas principais agências de ATS internacionais, como NICE (Inglaterra) e CADTH (Canadá), é importante ressaltar que a incorporação de olaparibe nesses países se deu somente após a redução do preço para adequação da tecnologia aos limiares de custo-efetividade definidos. Diante do exposto, concordamos com a recomendação preliminar de não incorporação do olaparibe para o tratamento de câncer de mama inicial alto risco, HER 2 negativo e BRCA mutado que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.” – Entidade representativa de operadora*

2. *“.....Em relação à análise econômica, comparada aos cuidados usuais, a tecnologia apresentou o RCUI cerca de 10 vezes o limiar de custo efetividade adotado pela CONITEC. Além disso, o impacto orçamentário incremental médio anual foi de R\$ 46 milhões, considerando população elegível estimada em 185 pacientes por ano e difusão progressiva de 40% a 80% no horizonte temporal de cinco anos. A aprovação da medicação no CADTH e NICE só aconteceu mediante negociação de preços, o que não reflete a realidade da ANS. Por isso, concordamos com a recomendação preliminar da ANS pela não incorporação do medicamento ao ROL de procedimentos.” - Operadora*

#### **Análise:**

Os argumentos que foram contra a inclusão da tecnologia no rol da ANS se baseiam no fato de que a RCUI calculada foi superior ao limiar adotado pela CONITEC, além do elevado impacto orçamentário anual médio, mesmo considerando o uso em uma população restrita.

Em relação a avaliação econômica, foi desenvolvido um modelo de custo-utilidade (para o desfecho primário) e custo-efetividade (para o desfecho secundário), no tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial com alto risco de recorrência, HER2 negativo, com mutação em BRCA, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. Em relação aos métodos de avaliação econômica apresentados pelo proponente, observa-se que os valores de utilidade para o estado sobrevida livre de doença (SLD) foram baseados em estudo de qualidade de vida das mulheres da população em geral, sem doença. Também se questiona se o estado inicial pode ser considerado sobrevida livre de doença, pois pacientes devem ter doença residual após o tratamento inicial, e com alto risco de recorrência/progressão. Já os demais valores de *utilities* para os demais estados de transição foram assumidos com base em estudo brasileiro com pacientes do sexo feminino com diagnóstico de câncer de mama em um centro oncológico público. O cenário de saúde pública pode apresentar diferentes utilidades para cada estado de saúde.

#### **4.3. Perspectiva da sociedade**

A favor da incorporação:

1. *“Minha tia faleceu dia 28 de março, por câncer de mama. Fez tratamento por 3 anos, descobriu no 4 estágio, retirou as 2 mamas, passou por diversas quimioterapia, radioterapia e nada adiantou, teve metástase no pulmão e fígado. Ela não teve a oportunidade de tomar um remédio de alto custo pelo valor, e a prefeitura tentou de todas as formas negar o medicamento, quero lutar para que outras mulheres consigam um tratamento digno!!!.” – Interessado no tema*
2. *“Concordo com a incorporação pois as pacientes com mutações no BRCA são diagnosticadas muito jovens e necessitam de uma terapia alvo para tratamento eficaz e o estudo demonstrou benefícios significativos.” – Familiar, amigo ou cuidador de paciente*
3. *“É importante que a população que não tem recursos possa ser tratada nesses casos pelo SUS. Todo brasileiro deve ter direito e acesso à saúde.” - Outro*
4. *“Todo paciente deve ter direito a tratamento.” - Paciente*
5. *“Tive câncer de mama e o que vier para agregar e diminuir a dor e o sofrimento de que passa por isso, é sempre bem vindo.” - Paciente*

#### Contra a incorporação:

1. Não houve contribuições.

#### **Análise:**

As principais contribuições destacadas neste tópico referiram-se a relatos pessoais sobre a doença, depoimentos favoráveis à incorporação do olaparibe como mais uma alternativa terapêutica para o câncer, descrição sobre o acesso a estratégias medicamentosas inovadoras, entre outros. De modo geral, os argumentos são apresentados sob a perspectiva do paciente ou do acompanhamento de um familiar que já enfrentou a doença.

## **5. OUTRAS CONSIDERAÇÕES**

Adicionalmente, foi recebida contribuição com argumentação à favor da incorporação da empresa detentora do registro ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA:

“(PARTE 1/8) Cotia, 22 de abril de 2024 A/C: Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Saúde Suplementar (DICOL/ANS) Ref.: Protocolo 2023.2.000175 – Consulta pública – CP nº 127 sobre a revisão da lista de coberturas dos planos de saúde – UAT nº 124 - Pedido de incorporação de olaparibe para tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo, com mutação BRCA, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA., pessoa jurídica de direito privado, com sede na Rod. Raposo Tavares, Km, 26,9, Moinho Velho, cidade de Cotia, Estado de São Paulo, CEP

06707-000, inscrita no CNPJ/MF sob o n.º 60.318.797/0001-00, neste ato legalmente representada (doravante “ASTRAZENECA”), vem à presença dessa Ilustre Diretoria Colegiada, com fundamento no inciso VI do §11 do artigo 10 da Lei n. 9.656/98, apresentar RECURSO do conteúdo do relatório final relativo à UAT nº 124, Consulta Pública n. 127, especificamente em relação à decisão de não incorporação do medicamento Olaparibe para tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo, com mutação BRCA, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. I. Introdução A ASTRAZENECA, detentora do registro de Olaparibe, apresenta adiante suas razões recursais em relação ao parecer preliminar DESFAVORÁVEL desta Agência Nacional de Saúde (ANS) ao avaliar a incorporação de olaparibe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo, com mutação em BRCA, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, conforme decisão da Diretoria Colegiada da ANS (1), oficializada na publicação da Consulta Pública nº 127 (2) em 01 de abril de 2024, referente à UAT nº 124. Olaparibe é a única terapia direcionada a paciente com mutação em BRCA desenvolvida para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama com alto risco de progressão. É importante ressaltar que as pacientes que progridem com doença à distância, se tornam incuráveis (3). As motivações apresentadas pela ANS para justificar a recomendação preliminar de não incorporação são justamente os pontos que consideramos a fortaleza de olaparibe na indicação proposta: tratamento com um ano de duração com intenção curativa que apesar de ter mais eventos adversos 3 e 4 versus placebo, não impacta a qualidade de vida da paciente e prolonga a sobrevida global. Apesar de hoje não ter disponível no ROL da ANS nenhum tratamento estudado para essa população – e por esse motivo seguimos com a construção do dossiê tendo placebo como comparador – essas pacientes são tratadas com outros medicamentos não estudados para essa população (4) e são mais dispendiosos. A fim de endereçar os pontos de discussão na reunião do COSAUDE realizada em 20 de março de 2024 (3), e a motivação para o parecer preliminar publicado pela ANS (2), a ASTRAZENECA presta os seguintes esclarecimentos nesta Consulta Pública nº 127, referentes às objeções apontadas na 27ª Reunião do COSAUDE (3), e explicitadas no Relatório de Análise Crítica (RAC) de seu pleito de incorporação de Olaparibe (UAT nº 124). Nestes termos, seguem os principais apontamentos registrados no RAC e suas respectivas elucidações endereçadas pela ASTRAZENECA do Brasil:

(PARTE2/8) II. Parecer Técnico Científico (PTC) – Maturidade do desfecho de Sobrevida Global, Qualidade de Vida, Eventos Adversos e Sigilo de alocação no estudo OlympiA. II.I) Maturidade do desfecho de Sobrevida Global, Qualidade de Vida. Conforme a motivação para a recomendação do parecer preliminar apresentado pela ANS (1), o desfecho de sobrevida global do estudo OlympiA foi entendido como um dado imaturo uma vez que a mediana não foi atingida, ou seja, ainda não ocorreram 50% dos eventos de morte nos braços Olaparibe e placebo. No entanto, conforme apresentado no Parecer Técnico Científico, no seguimento de 4 anos, o desfecho de sobrevida global do estudo OlympiA atingiu a significância estatística para esse desfecho, comprovando que o tratamento das pacientes com câncer de mama inicial de alto risco e com mutação em BRCA com Olaparibe por apenas um ano é capaz de proporcionar 32% de redução do risco de morte, dado este estatisticamente significativo (4). Cabe ressaltar que no momento da submissão, foi compartilhado com a ANS o protocolo do estudo OlympiA como anexo (5). Nesse documento, na sessão “12.2 Methods of statistical analysis”, “12.2.1.1 Primary analysis” (primeira análise interina pré-especificada) localizado na página 1140 consta que quando o desfecho de sobrevida livre de doença invasiva atingisse 330 eventos, a primeira análise interina pré-especificada seria conduzida para garantir um poder mínimo de 90% para detectar um hazard ratio de 0.7. Nesse mesmo momento, de acordo com a sessão “12.2.2 Analysis of secondary endpoints” na página 1143, os desfechos de sobrevida livre de doença a distância e sobrevida global também seriam analisados. Nessa mesma sessão, a análise final de sobrevida global é planejada para 10 anos após a randomização do último paciente e a análise interina para 10 anos após a randomização do primeiro paciente. Na primeira análise interina pré-especificada, numa mediana de seguimento de 3 anos, foi constatado o benefício estatisticamente significativo de Olaparibe na sobrevida livre de doença invasiva (SLDI -

desfecho primário) e na sobrevida livre de doença à distância (SLDD - desfecho secundário) com resultados em 3 anos, respectivamente de: • SLDI: 85,9%, no grupo do Olaparibe versus 77,1% no grupo placebo, equivalente a uma diferença de 8,8 pontos percentuais; 95% de intervalo de confiança [CI], 4,5 a 13,0; hazard ratio de doença invasiva ou morte de 0,58; 99.5% CI, 0,41 a 0,82; (PARTE 3/8) Cabe mencionar que o atingimento da mediana de sobrevida global não é critério essencial para o reconhecimento do benefício clínico de tratamentos oncológicos. A própria ANS já se posicionou favoravelmente à incorporação de terapias que não atingiram a mediana de sobrevida global em outros tipos de câncer como, por exemplo, osimertinibe na indicação de câncer de pulmão adjuvante (UAT 117), lenvatinibe para câncer de tireóide (UAT 88), niraparibe para câncer de ovário (UAT 54) e olaparibe para câncer de ovário (UAT 33). Da mesma maneira, a CONITEC já reconheceu o benefício clínico de trastuzumabe entasina na indicação de câncer de mama HER2 adjuvante baseado no estudo KATHERINE, o qual, apesar de ter atingido a significância estatística para o desfecho de sobrevida livre de doença invasiva, não atingiu ganho de sobrevida livre de doença a distância e sobrevida global, sem atingir a mediana para nenhum dos desfechos do estudo até o momento da avaliação (7). Na adjuvância, em geral os desfechos de sobrevida global demoram para ser atingidos, porque o número de eventos necessários não é alcançado pela própria natureza do momento da intervenção. Dada a expectativa de demora para atingimento da mediana de sobrevida global, há um consenso de que outros desfechos substitutivos devem ser considerados como desfechos primários a fim de comprovar a eficácia da intervenção em um segmento temporal adequado. Dessa forma, atingir a significância estatística para sobrevida global em uma análise interina, demonstra o benefício de determinada terapia, como ocorreu com o olaparibe em detrimento a placebo para essas pacientes (8).

II.II) Ocorrência de Eventos Adversos Outra motivação apontada para a recomendação preliminar foi a ocorrência de eventos adversos graus 3 e 4 serem mais frequentes no grupo olaparibe em comparação ao grupo placebo. No entanto, é de se esperar que o grupo com o componente ativo tenha mais eventos adversos que o grupo com o componente ativo tenha mais eventos adversos que o grupo placebo. De acordo com a publicação mais recente (4), 24,5% dos pacientes no braço olaparibe e 11,3 % dos pacientes no braço placebo apresentaram eventos adversos grau 3 ou maior. No entanto, quando avaliamos a frequência de eventos adversos de interesse especial (3,4% no grupo olaparibe vs 5,6% no grupo placebo) e eventos adversos que levam a morte (0,1% no grupo olaparibe vs 0,2% no grupo placebo), o braço placebo apresenta maior frequência para esses desfechos. Conforme o próprio relatório da ANS, o olaparibe teve perfil de segurança considerado aceitável.

II.III) Qualidade de Vida no estudo OlympiA Com relação aos dados de qualidade de vida apresentados, que também foram apontados como uma das motivações para o parecer preliminar desfavorável, não foi possível observar diferença entre os dois grupos. No contexto da adjuvância, em que os pacientes não apresentam sintomas da neoplasia, não é esperado que o tratamento melhore a qualidade de vida do paciente (9). Dessa forma, não ser observado detrimento na qualidade de vida com uso de olaparibe comparado a placebo, sugere um perfil risco-benefício favorável. Somado ao fato de que a comparação do grupo olaparibe é feita com o grupo placebo, droga sem princípio ativo, torna o desfecho de ausência de diferença de qualidade de vida ainda mais positivo, uma vez que olaparibe na adjuvância demonstrou ganho de sobrevida global sem impactar a qualidade de vida desses pacientes.

(PARTE4/8) II.IV) Sigilo de alocação no estudo OlympiA No RAC ainda é mencionado que o nível de certeza do dado do estudo OlympiA foi reduzido para moderado uma vez que nos documentos apresentados na submissão dessa UAT, não foram apresentadas evidências que confirmassem que a alocação dos pacientes no momento da randomização tenha acontecido de forma sigilosa. No entanto, reforçamos que na versão mais atualizada do protocolo do estudo OlympiA, compartilhado no momento da submissão como material complementar (5), consta a descrição do processo de randomização do estudo na sessão “5.2 Patient enrolment and randomisation and initiation of study treatment” na página 1071, item 5 que menciona “OPEN atribuirá aleatoriamente o tratamento (olaparibe ou placebo). A alocação do tratamento será cega para o investigador e o paciente”. A descrição do funcionamento da plataforma OPEN (Oncology Patient Enrollment Network) consta no mesmo protocolo, na sessão “5.2.4 Oncology Patient Enrollment Network (OPEN)” na página 1074.

Apesar do protocolo compartilhado não deixar dúvidas com relação ao cegamento (sigilo de alocação) do estudo, protocolamos na ANS um ofício (33910.011718/2024-01) com documentos que especificam: 1. metodologia para manter o cegamento do estudo, e 2. procedimentos para abertura do protocolo. III - Avaliação Econômica em Saúde (AES) – Percepção do valor de RCUI, escolha do comparador, dados de utilidade e segmento utilizado no modelo. Durante a discussão da incorporação de Olaparibe na reunião do COSAÚDE (3), foi mencionada a percepção de valor de RCUI (razão de custo utilidade incremental) como alta. No entanto, gostaríamos de reforçar que de acordo com a análise de sensibilidade determinística (ASD), a taxa de desconto foi o fator que mais impactou o valor da RCUI, seguido do custo de aquisição de Olaparibe. A taxa de desconto utilizada, da ordem de 5% para custos e benefícios, é preconizada pelas Diretrizes de Avaliação Econômica da REBRATS (10). O uso de taxa de desconto pode ter impacto dramático em situações nas quais os custos imediatos se contrastam com ganhos futuros em saúde. Isso é comum em intervenções preventivas, como vacinação, e em menor grau também aplicável ao olaparibe. Dessa forma, a utilidade incremental de olaparibe de 0,94 QALY passaria para 2,36 QALYs sem considerar a taxa de desconto. O mesmo para a RCUI que passaria de 391.525/QALY para 156.348/QALY sem considerar a taxa de desconto. O custo de aquisição foi o segundo fator que mais impactou a RCUI de acordo com a ASD. Nesse ponto, é importante ressaltar que o cenário base da análise econômica foi conduzido tendo como referência o PF 18%, assim como preconizado pela Diretrizes de Avaliação Econômica da REBRATS (10). No entanto, dado que olaparibe encontra-se isento de ICMS (11) em 25 das 27 unidades federativas, o cenário mais provável para custo de aquisição é PF 0%. Com esse ajuste, a RCUI reduziria de 391.525/QALY (com PF 18%) para 308.823/QALY (com PF 0%). Outro fator determinante no valor de RCUI é a escolha do comparador. Dada a ausência de estudos de outros medicamentos presentes no ROL na ANS, com eficácia comprovada para a população com mutação em BRCA, a escolha do comparador foi “cuidados usuais”, respeitando as Diretrizes de Avaliação Econômica da REBRATS (10). No entanto, na prática clínica, como demonstrado na audiência pública da ANS no 41, realizada em 16 de abril de 2024 (12), esses pacientes são tratados com outros medicamentos não direcionados para a mutação em BRCA, sem estudos que comprovem eficácia para essa população e mais dispendiosos. Ou seja, o comparador não reflete a realidade atual do custo da população com mutação em BRCA.

(PARTE5/8) Por fim, não há um limiar de custo-efetividade estabelecido para a ANS. Recentemente tecnologias foram incorporadas com RCUI maiores que as observadas neste processo de olaparibe, como exemplo: osimertinibe (UAT 117; RCUI R\$ 413.183/QALY), pembrolizumabe associado a lenvatinibe (UAT 102; RCUI R\$ 622.252/ QALY), encorafenibe associado a cetuximabe (UAT 101; RCUI R\$ 404.891/QALY) e levomalato de cabozatinibe (UAT 92; RCUI R\$ 919.098/QALY). No RAC ainda é mencionado que a escolha do comparador não foi adequada pelo fato de não ter sido considerada a hormonioterapia como um comparador para os pacientes com expressão de receptor hormonal (RH ). A intervenção estudada no modelo foi “olaparibe associado a cuidados usuais” e o comparador foram “cuidados usuais”. Uma vez que a hormonioterapia é um tratamento utilizado para os pacientes RH , para esses pacientes, a hormonioterapia foi considerada como uma co-intervenção tanto no grupo “olaparibe associado a cuidados usuais” como “cuidados usuais” conforme observado na planilha “Análise Econômica em Saúde” na aba “custo\_acomp” na tabela “Uso de terapia endócrina em pacientes RH ”. No que se refere à estrutura do modelo adotado, optamos por um modelo semi-Markoviano com cinco estados transicionais. É importante destacar que a escolha de uma técnica analítica serve para representar matematicamente as expectativas do comportamento real dos pacientes (modelo). Nesse contexto, diversas abordagens poderiam ser consideradas, incluindo o modelo de Markov convencional, o modelo de sobrevida particionada e a microsimulação. A decisão pelo modelo semi-Markoviano foi reforçada após sua submissão e avaliação pelo Expert Review Committee do NICE, assegurando que essa abordagem está alinhada com padrões internacionalmente reconhecidos e atende aos requisitos da ANS, conforme especificado nas Diretrizes de Avaliações Econômicas em Saúde da REBRATS (10). Quanto à aplicação do modelo de sobrevida particionada, é importante pontuar que esta técnica é mais eficaz em modelos com até três estados de saúde. No entanto, o modelo apresentado na submissão, que



inclui cinco estados, poderia enfrentar problemas de instabilidade e sobreposição de curvas caso essa abordagem fosse utilizada. Mais especificamente, o uso do modelo de sobrevida particionada nos obrigaria a combinar estados complexos e distintos como recidiva locorregional, metástase a distância precoce e metástase a distância tardia em um único estado de progressão da doença. Essa simplificação reduziria a precisão e a relevância clínica do nosso modelo, comprometendo a qualidade da análise. Outro ponto questionado pelo RAC foi a escolha das referências para os valores de utilidade local. Dada as Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas da REBRATS (13), que preconizam a utilização de dados de utilidade locais, foram incluídas referências que mais se adequavam aos estados de saúde do modelo de custo-utilidade apresentado nessa UAT. Uma alternativa à utilização dos dados locais, para o estado de saúde “sobrevida livre de doença” (utilidade 0,824), seria utilizar os dados de qualidade de vida do próprio estudo OlympiA (utilidade 0,869), o que inclusive implicaria uma RCUI menor.

(PARTE6/8) Por fim, o RAC menciona que o dado de sobrevida global utilizado no modelo do proponente foi do segmento de 3 anos. Revisando o relatório “Análise Econômica em Saúde” na página 23, onde menciona as referências dos dados utilizados no modelo, reconhecemos que a referência utilizada do segmento de 3 anos foi incluída por engano e reiteramos que no modelo econômico foram utilizados os dados do segmento de 4 anos, que demonstrou ganho de sobrevida global estatisticamente significativo. Na passagem presente no relatório (página 23), que menciona “Dados do estudo OlympiA foram utilizados para parametrização da curva, considerando probabilidades condicionais de progressão de 23,8% para DNM e de 76,2% para doença metastática em ambos os grupos.<sup>10</sup>”, a referência correta é a 11 (Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Annals of Oncology*. dezembro de 2022;33(12):1250–68.), que se refere à publicação do segmento de 4 anos e que foi o dado de fato utilizado no modelo. IV. Avaliação de Impacto Orçamentário (AIO) – Duração de tratamento com olaparibe, população elegível e custo de testagem para mutação em BRCA O RAC menciona que os custos de Olaparibe foram incluídos no modelo para além do tempo de tratamento proposto de um ano. No entanto, conforme a planilha “Análise de Impacto Orçamentário\_OlympiA” aba “custos\_AIO”, linha 9 colunas B – I, os custos com olaparibe foram incluídos apenas no primeiro ano. Os custos que constam nos anos seguintes estão relacionados aos custos de monitoramento e tratamentos presentes da linha de cuidado dessas pacientes. Dessa forma, o número de pacientes computados do segundo para o quinto ano, refletem também os pacientes que já completaram tratamento com olaparibe e seguem com o monitoramento/ tratamento previsto pela linha de cuidado. No relatório da ANS, ainda é mencionado que no cálculo do impacto orçamentário foi computada a população total ao invés da população elegível (ou seja, aqueles com mutação do BRCA). Reforçamos que na análise de impacto orçamentário foram computadas apenas pacientes com mutação em BRCA, conforme planilha “Análise de Impacto Orçamentário\_OlympiA” aba “população” célula “O – 27”. Também é questionada a ausência dos custos de testagem para BRCA no modelo de impacto orçamentário. Reiteramos que a testagem para BRCA encontra-se disponível no ROL de procedimentos da ANS (DUT 156 e 110.7), e que a caracterização dos pacientes com mutação em BRCA antecede a introdução da tecnologia em questão, portanto, não é correto incluir o valor da testagem no modelo de impacto orçamentário. Com relação aos demais apontamentos, entendemos que os pareceristas utilizaram premissas diferentes para a taxa de cobertura da saúde suplementar e custos de administração valorados pelo CBHPM e não pelo D-TISS (dado reportado pelas operadoras), todavia, o cálculo do impacto orçamentário do parecerista obteve um valor menor que o apresentado inicialmente. No que se refere ao dimensionamento da população, em função da incerteza da frequência de critérios clínicos e moleculares para a definição de alto risco, reforçamos que os critérios utilizados no estudo clínico de OlympiA são objetivos e auditáveis.

(PARTE7/8) Os pacientes elegíveis ao estudo deveriam ter mutação germinativa patogênica ou provavelmente patogênica em BRCA1/2, além de obedecer a critérios objetivos de alto risco: 1) pacientes com câncer de mama triplo negativo que foram tratados com quimioterapia adjuvante deveriam ter doença positiva para linfonodos axilares ou um tumor primário invasivo medindo pelo

menos 2 cm na análise patológica; 2) pacientes que foram tratados com quimioterapia neoadjuvante deveriam ter câncer de mama invasivo residual na mama ou linfonodos ressecados (ou seja, nenhuma resposta patológica completa da terapia neoadjuvante); 3) os pacientes que foram tratados com quimioterapia adjuvante para câncer de mama com receptor hormonal positivo e HER2 negativo foram obrigados a ter pelo menos quatro linfonodos positivos confirmados patologicamente; 4) aqueles pacientes RH que foram tratados com quimioterapia neoadjuvante deveriam não ter apresentado resposta patológica completa com pontuação CPS EG igual ou superior a 3. O sistema de pontuação CPS EG estima a probabilidade de recaída com base no estágio clínico e patológico (CPS) e no status do receptor de estrogênio e no grau histológico (EG); as pontuações variam de 0 a 6, com pontuações mais altas indicando pior prognóstico. A metodologia completa está descrita na seção 3.2, do Apêndice Suplementar (6). A ASTRAZENCA considera fundamental que os pontos esclarecidos na presente comunicação sejam considerados quando da deliberação definitiva sobre o tema, solicitando-se uma reanálise do parecer, caso considerem apropriado, diante do impacto que trazem nos cálculos e conclusões atingidas pelo parecer. Ainda, espera-se que os motivos determinantes de aprovação de situações análogas no que diz respeito à mediana de sobrevida global e ao RCUI sejam aplicados ao presente caso, de maneira a se prestigiar a consistência de análise de incorporação e o tratamento isonômico por parte dessa Agência. Por fim, a AstraZeneca do Brasil se coloca à disposição para esclarecer qualquer questão adicional referente à incorporação de olaparibe para pacientes com câncer de mama inicial de alto risco e com mutação em BRCA na lista de Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, confiante de que se trata de medicação relevante para uma condição sem alternativas terapêuticas, em benefício da população que dela precisa. Termos em que pede deferimento, AstraZeneca do Brasil Ltda. (Representada por Thiago Gonçalves – Diretor Executivo de Acesso ao Mercado)

(PARTE8/8) REFERÊNCIAS 1. ANS. 2ª Reunião Extraordinária de Diretoria Colegiada Disponível em <https://www.youtube.com/watch?v=brgEPASdeYw&t=1398s2024> [ 2. ANS. Consulta Pública - CP nº 127 da ANS. Disponível em <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consulta-publica-1272024> [ 3. ANS. 27ª Reunião do Cossaúde Disponível em: [https://www.youtube.com/watch?v=ti1Hr\\_5d2TQ&t=9635s2024](https://www.youtube.com/watch?v=ti1Hr_5d2TQ&t=9635s2024) [ 4. Geyer CE Jr ea. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(12):19. 5. Protocolo. A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multicentre Phase III study to assess the efficacy and safety of olaparib versus placebo as adjuvant treatment in patients with germline BRCA1/2 mutations and high risk HER2 negative primary breast cancer who have completed definitive local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy Disponível em: [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2105215/suppl\\_file/nejmoa2105215\\_protocol.pdf2021](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2105215/suppl_file/nejmoa2105215_protocol.pdf2021) [ 6. al. TAe. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *NEJM.* 2021;384:12. 7. Minckwitz G von ea. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *NEJM.* 2019;380:12. 8. Pastorino A Sobrero A, Bruzzi P. Endpoints for trials of adjuvant anticancer therapies. . *BMJ Oncology* 2023;3. 9. Gyawali B PV. Making adjuvant therapy decisions with uncertain data. *Annals of Oncology.* 2019;30(3):4. 10. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014. 11. Brasil. RATIFICAÇÃO ATO DECLARATÓRIO Nº 23, de 24 de Setembro 2021. Diário Oficial da União 08 de Setembro 2021, Brasília, DF Disponível em: [https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2021/CV132\\_21](https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2021/CV132_21) [ 12. ANS. Audiência Pública nº 41 Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=r7qXuH15KI0&t=7882s2024> [ 13. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas. Versão 18. 2023.

Análise:

Tendo em vista as questões apresentadas, considerou-se relevante dispor dos seguintes pontos de atenção e comentários:

- O trabalho de avaliação da base de evidências para a incorporação de dispositivos no rol de procedimentos da ANS é de extrema importância e deve estar fundamentado nas melhores práticas da saúde baseada em evidências, avaliação de tecnologias da saúde e economia da saúde.
- Na análise interina pré-planejada de 3 anos de seguimento do ensaio clínico OlympiA os resultados mostraram significância estatística com superioridade do olaparibe para a sobrevida livre de doença invasiva e sobrevida livre de doença à distância, sem diferença entre os grupos placebo e olaparibe para o desfecho sobrevida global. O estudo realizado por Geyer (2022) demonstrou, na segunda análise provisória em 4 anos, que os pacientes do braço olaparibe apresentaram maiores sobrevida livre de doença invasiva HR= 0,628 (IC95% 0,504-0,779), sobrevida livre de doença a distância HR=0,607 (IC95% 0,476-0,771) e sobrevida global HR= 0,678 (IC95%0,503-0,907), com significância estatística para todas as análises. Apesar de, em 4 anos, ter sido observada diferença estatisticamente significativa na sobrevida global, a mediana da curva de sobrevida não foi atingida.
- A esse respeito, Tai e colaboradores (2021) conduziram uma investigação com o intuito de explorar a frequência com que o NICE utiliza dados prematuros de sobrevida global para embasar as decisões de reembolso em tratamentos de câncer, e suas implicações nas decisões de alocação de recursos. O estudo demonstrou que as submissões baseadas em dados prematuros de sobrevida podem resultar em estimativas imprecisas dos benefícios da sobrevida, especialmente quando ocorre mudança acentuada no comportamento da curva após o ponto de corte no momento da análise. O estudo conclui que é recomendável uma rigorosa avaliação dos riscos de incertezas oriundos de dados de sobrevida imaturos, a fim de evitar decisões de financiamento baseadas em análises de custo-efetividade não confiáveis.
- Contestado pelo demandante no item 5.4 do protocolo “Protocol for: Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med 2021;384:2394-405. DOI: 10.1056/NEJMoa2105215”. Os pareceristas realizaram a revisão e estão de acordo com a alegação de que houve adequado sigilo de alocação/cegamento.
- Conforme relatado pelo proponente, não há um limiar de custo-efetividade estabelecido para a ANS, sendo citados exemplos de tecnologias incluídas no rol com valores acima do que seria o limiar recomendado pela CONITEC. A análise para tomada de decisão quanto à

recomendação de incorporação de uma tecnologia no Rol é multicritério e considera as evidências de benefício clínico e os resultados dos estudos de custo-efetividade e de impacto orçamentário. Outros fatores são também relevantes na tomada de decisão, destacando-se, entre outros: a disponibilidade na saúde suplementar de tratamento para a condição clínica, a via de administração do medicamento, as características da população-alvo, os tipos de desfecho clínico e o alinhamento às políticas nacionais de saúde.

- Em relação a utilização do modelo semi-Markoviano, foi descrito no RAC que o modelo de sobrevida particionada poderia ser adicionado à proposta, uma vez que vem sendo adotado quando se trata de intervenções em oncologia, captando com maior precisão e detalhamento o comportamento das curvas de sobrevida e propiciando projeções mais precisas, especialmente nos casos de dados imaturos.
- No que se refere aos dados de sobrevida global, o proponente reconheceu que a referência utilizada do seguimento de 3 anos foi incluída por engano e reitera que no modelo econômico foram utilizados os dados do segmento de 4 anos, que demonstrou ganho de sobrevida global estatisticamente significativo. Na passagem do presente no relatório (página 23), que menciona “Dados do estudo OlympiA foram utilizados para parametrização da curva, considerando probabilidades condicionais de progressão de 23,8% para DNM e de 76,2% para doença metastática em ambos os grupos.<sup>10</sup>”, a referência correta é a 11 (Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Annals of Oncology*. dezembro de 2022;33(12):1250–68.), que se refere à publicação do seguimento de 4 anos e que foi o dado de fato utilizado no modelo.
- Em relação ao impacto orçamentário, o proponente aponta que no relatório da ANS foi computada a população total ao invés da população elegível (ou seja, aqueles com mutação do BRCA), porém ressalta que foram apenas pacientes com mutação em BRCA, conforme planilha “Análise de Impacto Orçamentário\_OlympiA” aba “população” célula “O – 27”. De fato, o proponente utilizou a população elegível. O proponente ressalta também que não considerou os custos da testagem para BRCA, uma vez que já se encontra disponível no ROL de procedimentos da ANS (DUT 156 e 110.7), e que a caracterização dos pacientes com mutação em BRCA antecede a introdução da tecnologia em questão, portanto, não é correto incluir o valor da testagem no modelo de impacto orçamentário. No entanto, a utilização do olaparibe está condicionada à característica clínica dos pacientes adultos que devem apresentar simultaneamente os seguintes critérios: câncer de mama de alto risco, HER2-

negativo, com mutação BRCA e previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, e, não havendo até o momento tratamento específico para a mutação, supõe-se que essa testagem atualmente não é feita de rotina em todos os pacientes HER-, e provavelmente passará a ser feita com a incorporação.

- Em relação aos demais apontamentos de custos, o proponente descreve que foram utilizadas pelos pareceristas premissas diferentes para a taxa de cobertura da saúde suplementar e custos de administração valorados pelo CBHPM e não pelo D-TISS (dado reportado pelas operadoras), ocasionando um impacto orçamentário com valor menor que o apresentado inicialmente.

Referências:

1-Tutt, A. N., Garber, J. E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., Rastogi, P., ... & Geyer Jr, C. E. (2021). Adjuvant olaparib for patients with BRCA1-or BRCA2-mutated breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(25), 2394-2405.

2-Geyer Jr, C. E., Garber, J. E., Gelber, R. D., Yothers, G., Taboada, M., Ross, L., ... & Papadimitriou, K. (2022). Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Annals of oncology*, 33(12), 1250-1268.

3- Tai, T. A., Latimer, N. R., Benedict, Á., Kiss, Z., & Nikolaou, A. (2021). Prevalence of immature survival data for anti-cancer drugs presented to the National Institute for Health and Care Excellence and impact on decision making. *Value in health*, 24(4), 505-512.

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

**Relatório Final da COSAÚDE – Olaparibe para o tratamento do câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo, com mutação BRCA, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante (UAT 124)**

No dia 21 de maio de 2024, na 29ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a análise das contribuições da Consulta Pública n.º 127 e da Audiência Pública n.º 41, em relação à proposta de atualização do Rol para o *Olaparibe para o tratamento do câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo, com mutação BRCA, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante*.

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

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

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

**Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:**

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE declararam sua manifestação para registro no presente Relatório Final quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde:

- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica SBOC e é favorável à incorporação da tecnologia.
- O Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) se manifesta, fortemente, a favor da incorporação da tecnologia em comum acordo com os especialistas e entidades (SBOC).
- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAÚDE) e Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) mantêm a recomendação da não incorporação do Olaparibe para o tratamento adjuvante com pacientes com câncer de mama inicial de alto risco, HER2 negativo e BRCA mutado. Os resultados dos ensaios clínicos relacionados aos desfechos demonstraram resultados ainda imaturos. Quanto ao modelo econômico apresentado pelo proponente, também foram adotadas premissas e inferências que podem conferir incertezas na dimensão das consequências econômicas na

incorporação da tecnologia., podendo a razão de custo utilidade incremental ser ainda maior.

- A Unimed do Brasil e Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) mantêm seu posicionamento inicial desfavorável à incorporação de olaparibe na referida indicação clínica em vista de incerteza substancial do benefício por conta dos dados ainda imaturos do único estudo existente. Tal incerteza leva à impossibilidade de estimar sua relação de custo-efetividade e, portanto, de estabelecer o valor em saúde do medicamento em análise. Aguardamos novas evidências científicas que permitam sua avaliação.
- Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) é favorável à incorporação da tecnologia.
- A Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) entende que, pelos argumentos técnicos, apresentados por profissionais de saúde, o tratamento é comprovadamente eficaz, tem boa tolerabilidade, e sustentabilidade, apresentou dados significativos de sobre vida global, e representa uma opção terapêutica para um grupo de alto risco, extremamente específico de pacientes com câncer de mama, carente de uma terapia específica. Em razão disso nossa posição é favorável à incorporação do Olaparibe ao Rol da ANS.
- Conselho Nacional de Saúde (CNS) manifesta parecer favorável a incorporação de Olaparibe para tratamento de câncer de mama., por considerar uma oportunidade de tratamento disruptiva para pacientes de alto risco HER2 negativo com mutação BRCA.
- União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) discorda da incorporação do Olaparibe no Tratamento adjuvante do CA mama adultos inicial alto risco HER2 neg, BRCA mutado e com uso prévio quimio neo ou adjuvante, pela incerteza dos resultados apresentados (com dados ainda imaturos em sobrevida em longo prazo e no impacto orçamentário).
- O Conselho Federal de Farmácia (CFF) recomenda a não incorporação do olaparibe neste momento para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo, com mutação BRCA, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, considerando o elevado custo da tecnologia, o que compromete a sustentabilidade do sistema de saúde suplementar.
- A Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA), mais uma vez, compreendendo a relevância da tecnologia, sobretudo, para o grupo populacional de mulheres, considerando o grande impacto social, bem como parecer da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, corrobora a necessidade de incorporação da tecnologia ao rol da ANS.

## **ANEXOS:**

### **Apresentações**



## **Lista de presença**

**UAT Nº 124**

**OLAPARIBE PARA TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA INICIAL ALTO RISCO, HER 2 NEGATIVO E  
BRCA MUTADO QUE FORAM PREVIAMENTE TRATADOS COM QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE  
OU ADJUVANTE**

**CONSULTA PÚBLICA Nº 127/2024 E AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 41**

**29ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**21/05/2024**

- **Protocolo:** 2023.2.000175
- **Proponente:** ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA
- **Nº UAT:** 124
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Olaparibe
- **Indicação de uso:** tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo, com mutação BRCA, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante

## ▪ **Recomendação preliminar:**

Desfavorável, conforme NOTA TÉCNICA Nº 17/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO, processo SEI nº 33910.009408/2024-19

## ▪ **Motivação:**

No contexto do tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo, com mutação BRCA previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, os resultados de 4 anos de acompanhamento do único ensaio clínico randomizado (OlympiA – estudo em andamento com encerramento previsto para 2029) são favoráveis ao olaparibe quando comparado com placebo, com resultados estatisticamente significativos. O medicamento pode resultar em ganho de sobrevida livre de progressão, de sobrevida livre de doença à distância e de sobrevida global. Entretanto, os resultados da sobrevida global são imaturos uma vez que a mediana para este desfecho ainda não foi atingida. A ocorrência de eventos adversos gerais e de eventos de graus 3 e 4 foi maior no grupo olaparibe em comparação ao grupo placebo. A avaliação da qualidade de vida não demonstrou diferença entre os dois grupos com certeza da evidência classificada como moderada.

Comparada aos cuidados usuais, a tecnologia apresentou razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 331 mil e impacto orçamentário incremental médio anual de R\$ 46 milhões, considerando população elegível estimada em 185 pacientes por ano e difusão progressiva de 40% a 80% no horizonte temporal de cinco anos.

## ETAPA DE AVALIAÇÃO PRELIMINAR/PARTICIPAÇÃO SOCIAL

**Audiência Pública nº 41/2024:** realizada em 22/03/2024

Link: [Audiência Pública nº 41 — Agência Nacional de Saúde Suplementar \(www.gov.br\)](http://www.gov.br)



**Consulta Pública nº 127/2024:** Recebimento de contribuições da sociedade entre **04/04/2024 e 23/04/2024**. O dossiê do proponente, o estudo técnico elaborado pela ANS (Relatório de Análise Crítica - RAC), o relatório preliminar da COSAÚDE e a NTRP estão disponíveis para consulta na página da CP.

Link: [Consulta Pública - CP nº 127 tem como objetivo receber contribuições para a revisão da lista de coberturas dos planos de saúde — Agência Nacional de Saúde Suplementar \(www.gov.br\)](http://www.gov.br)







# Audiência Pública Nº 41/2024



- ☐ Pacientes com câncer de mama BRCA mutados possuem prognóstico mais reservado;
- ☐ Tratamento com possibilidade curativa;
- ☐ ECR OlympiA com bom desenho e dados estatísticos robustos;
- ☐ O ECR OlympiA atingiu todos os “endpoints” primários: sobrevida livre de doença à distância, sobrevida livre de doença invasiva e de sobrevida global;
- ☐ Sobrevida Global mediana será longa, possivelmente de décadas, não sendo razoável aguardar o atingimento da mediana para incorporar a tecnologia;
- ☐ Bom perfil de tolerância ao medicamento sem alteração na qualidade de vida;
- ☐ Medicamento de alto custo não compatível com o benefício;
- ☐ Incorporação de outras tecnologias com resultados mais modestos e com custos mais altos.



# CONSULTA PÚBLICA Nº 127/2024





## VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

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

| Opinião                                           | Qtd.       | %          |
|---------------------------------------------------|------------|------------|
| Concordo com a incorporação                       | 327        | 96,18      |
| Discordo da incorporação                          | 10         | 2,94       |
| Concordo/Discordo parcialmente com a incorporação | 3          | 0,88       |
| <b>Total Geral</b>                                | <b>340</b> | <b>100</b> |

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

| Opinião                                           | Qtd.       | %          |
|---------------------------------------------------|------------|------------|
| Concordo com a incorporação                       | 329        | 96,70      |
| Discordo da incorporação                          | 8          | 2,35       |
| Concordo/Discordo parcialmente com a incorporação | 3          | 0,88       |
| <b>Total</b>                                      | <b>340</b> | <b>100</b> |

Das 327 contribuições a favor da incorporação, após análise, 02 foram acrescidas nessa classificação em razão dos argumentos apresentados pelos contribuintes, totalizando 329.

# VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

| Perfil de contribuinte                                          | Qtd.       | %          |
|-----------------------------------------------------------------|------------|------------|
| Profissional de saúde                                           | 132        | 38,82      |
| Conselho Profissional                                           | 69         | 20,29      |
| Paciente                                                        | 51         | 15,00      |
| Outro                                                           | 19         | 5,59       |
| Interessado no tema                                             | 18         | 5,29       |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente                         | 14         | 4,12       |
| Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada | 9          | 2,65       |
| Sociedade médica                                                | 8          | 2,35       |
| Grupos/associação/organização de pacientes                      | 5          | 1,47       |
| Consultoria                                                     | 4          | 1,18       |
| Instituição acadêmica                                           | 2          | 0,59       |
| Empresa/Indústria                                               | 2          | 0,59       |
| Operadora                                                       | 2          | 0,59       |
| Entidade representativa de operadoras                           | 1          | 0,29       |
| Prestador                                                       | 1          | 0,29       |
| Instituição de saúde                                            | 1          | 0,29       |
| Órgão governamental                                             | 1          | 0,29       |
| Órgão de defesa do consumidor                                   | 1          | 0,29       |
| <b>Total</b>                                                    | <b>340</b> | <b>100</b> |

### Concordantes com a incorporação:

- Olaparibe se mostrou como uma boa opção terapêutica para estes pacientes;
- Evidência de ganho em sobrevida global com uso da medicação em mulheres com mutação de BRCA;
- Os resultados do estudo OlympiA favoreceram olaparibe versus placebo com resultados clinicamente e estatisticamente significativos em todos os desfechos avaliados, inclusive o de sobrevida global que é o desfecho mais importante na oncologia, e num cenário onde nenhum outro tratamento disponível mostrou ganho de sobrevida até então;
- O tratamento com olaparibe foi bem tolerado e não alterou a qualidade de vida das pacientes.

## Discordantes da incorporação:

- Relação de custo efetividade incremental (RCEI) acima da capacidade do sistema custear;
- Alto custo sem impacto efetivo;
- Análise de custo-utilidade comparando olaparibe aos cuidados usuais é cerca de 10 vezes o limiar de custo-efetividade adotado pela CONITEC;
- Análise de impacto orçamentário utilizou como parâmetro um *market share* de 40 a 80%, podendo estar subestimado;
- A incorporação dessa tecnologia nas principais agências de ATS internacionais como NICE (Inglaterra) e CADTH (Canadá) ocorreu somente após a redução do preço para adequação aos limiares de custo-efetividade definidos;
- Dados de eficácia devem ser testados contra um verdadeiro placebo.

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

### Concordam com a incorporação

*“O estudo OlympiA é um estudo clínico randomizado de fase III, controlado por placebo, que randomizou mais de 1800 pacientes com câncer de mama de alto risco de recidiva, consistindo assim no melhor nível de evidência científica que podemos ter em um estudo avaliando nova medicação/indicação. Além disso, trata-se de uma população de alto risco, com desfechos ruins, para a qual tratamentos que aumentem a sobrevida são extremamente necessários. Os resultados do estudo favoreceram olaparibe versus placebo com resultados clinicamente e estatisticamente significativos em todos os desfechos avaliados, inclusive o de sobrevida global que é o desfecho mais importante na oncologia, e num cenário onde nenhum outro tratamento disponível mostrou ganho de sobrevida até então. O tratamento com olaparibe foi bem tolerado, é finito (1 ano apenas), oral, e não alterou a qualidade de vida das pacientes - tudo isso é muito relevante pois o braço comparador foi placebo. Não é esperado no cenário adjuvante que um tratamento aumente a qualidade de vida, ainda mais quando comparado a placebo - o fato de esse tratamento não piorar a qualidade de vida em relação ao cenário pré-tratamento já é extremamente relevante. Os eventos de grau 3 ou mais foram em essência de caráter hematológico, e esses eventos são de fácil manejo e em muitos casos imperceptíveis ao paciente, com achados apenas laboratoriais”. – Profissional de saúde*



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

### Concordam com a incorporação

*“(...) o desfecho de sobrevida global do estudo OlympiA foi entendido como um dado imaturo uma vez que a mediana não foi atingida, ou seja, ainda não ocorreram 50% dos eventos de morte nos braços Olaparibe e placebo. No entanto, conforme apresentado no Parecer Técnico Científico, no seguimento de 4 anos, o desfecho de sobrevida global do estudo OlympiA atingiu a significância estatística para esse desfecho, comprovando que o tratamento das pacientes com câncer de mama inicial de alto risco e com mutação em BRCA com Olaparibe por apenas um ano é capaz de proporcionar 32% de redução do risco de morte, dado este estatisticamente significativo (...)” Empresa detentora do registro*

*“(...) Sigilo de alocação no estudo OlympiA No RAC ainda é mencionado que o nível de certeza do dado do estudo OlympiA foi reduzido para moderado (..)” Empresa detentora do registro*



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

### Discordam da incorporação

*“(...). Foram apresentadas como evidência o estudo OlympiA, um ensaio clínico randomizado de fase III, duplo cego, multicêntrico e controlado por placebo com duas publicações – em três e quatro anos de acompanhamento. Pela população incluída de pacientes HER 2 negativo, é importante ressaltar que o estudo inclui diferentes perfis prognósticos: pacientes RH positivo, que possuem melhor prognóstico, e pacientes triplo negativo, cujo prognóstico é mais desfavorável. O desfecho de sobrevida global (SG) após três anos de seguimento dos pacientes incluídos apresentou resultados imaturos, não alcançando a mediana em nenhum dos grupos de tratamento e sem diferença estatisticamente significativa entre olaparibe e placebo (HR: 0,68 [IC 95%: 0,44 a 1,05]). Na publicação após quatro anos de seguimento, a SG favoreceu estatisticamente o grupo tratado com olaparibe (HR: 0,68 [IC 95%: 0,47 a 0,97]), porém com dados ainda imaturos e com intervalo de confiança amplo e próximo à linha de nulidade. Para os desfechos substitutos de sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) e sobrevida livre de doença à distância (SLDD), foi observada uma redução do efeito de olaparibe ao longo dos seguimentos avaliados (HR: de 0,58 a 0,63 para SLDI; HR: de 0,57 a 0,61, para SLDD). Em relação ao perfil de segurança, 8,7% dos pacientes tratados com olaparibe reportaram anemia de grau 3 e 5,8% desses pacientes necessitaram de transfusão de sangue, versus 0,8% no grupo placebo, reforçando o potencial de toxicidade hematológica do tratamento. ...” - Entidade representativa de operadoras*

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

### Análise

Estudo de Geyer et al., 2022: Estudo observacional post-hoc do ECR OlympiA. Estudo incluído no RAC pelos pareceristas. Este estudo relata resultados da segunda análise provisória (DCO 12 de julho de 2021) com atualizações dos desfechos sobrevida livre de doença invasiva, sobrevida livre de doença à distância e informações de segurança. Análise interina pré-especificada em 4 anos verificou maior probabilidade de sobrevida global no grupo olaparibe quando comparado com o grupo placebo (89,8% *versus* 86,4, diferença absoluta 3,4%; IC 95% 0,1- 6,8%), sendo a diferença estatisticamente significativa ( HR= 0,678;IC95% 0,503-0,907). Entretanto, dado o número relativamente baixo de eventos até o momento da análise (dados imaturos), o comportamento subsequente da curva de sobrevida está sujeito a incertezas.



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

### Análise

Tai e colaboradores (2021) conduziram uma investigação com o intuito de explorar a frequência com que o NICE utiliza dados prematuros de sobrevida global para embasar as decisões de reembolso em tratamentos de câncer, e suas implicações nas decisões de alocação de recursos. O estudo demonstrou que as submissões baseadas em dados prematuros de sobrevida podem resultar em estimativas imprecisas dos benefícios da sobrevida, especialmente quando ocorre mudança acentuada no comportamento da curva após o ponto de corte no momento da análise. O estudo conclui que é recomendável uma rigorosa avaliação dos riscos de incertezas oriundos de dados de sobrevida imaturos, a fim de evitar decisões de financiamento baseadas em análises de custo-efetividade não confiáveis.

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

### Análise

Em relação à discordância relativa ao risco de viés no sigilo de alocação do ECR constante do RAC, informamos que foi realizada revisão concluindo que houve adequado sigilo de alocação/cegamento no estudo.

## ❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### Concordam com a incorporação

*"... não há um limiar de custo-efetividade estabelecido para a ANS. Recentemente tecnologias foram incorporadas com RCUI maiores que as observadas neste processo de olaparibe, como exemplo: osimertinibe (UAT 117; RCUI R\$ 413.183/QALY), pembrolizumabe associado a lenvatinibe (UAT 102; RCUI R\$ 622.252/ QALY), encorafenibe associado a cetuximabe (UAT 101; RCUI R\$ 404.891/QALY) e levomalato de cabozatinibe (UAT 92; RCUI R\$ 919.098/QALY)." - Empresa detentora do registro e proponente*

*"(...) Também é questionada a ausência dos custos de testagem para BRCA no modelo de impacto orçamentário. Reiteramos que a testagem para BRCA encontra-se disponível no ROL de procedimentos da ANS (DUT 156 e 110.7), e que a caracterização dos pacientes com mutação em BRCA antecede a introdução da tecnologia em questão, portanto, não é correto incluir o valor da testagem no modelo de impacto orçamentário." - Empresa detentora do registro e proponente*

- Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

## Análise

### Contribuições a favor da incorporação:

- Conforme relatado pelo proponente, não há um limiar de custo-efetividade estabelecido para a ANS, sendo citados exemplos de tecnologias incluídas no rol com valores acima do que seria o limiar recomendado pela CONITEC. A análise para tomada de decisão quanto à recomendação de incorporação de uma tecnologia no Rol é multicritério e considera as evidências de benefício clínico e os resultados dos estudos de custo-efetividade e de impacto orçamentário. Outros fatores são também relevantes na tomada de decisão, destacando-se, entre outros: a disponibilidade na saúde suplementar de tratamento para a condição clínica, a via de administração do medicamento, as características da população-alvo, os tipos de desfecho clínico e o alinhamento às políticas nacionais de saúde.
- O proponente ressalta também que não considerou os custos da testagem para BRCA, uma vez que já se encontra disponível no ROL de procedimentos da ANS (DUT 156 e 110.7), e que a caracterização dos pacientes com mutação em BRCA antecede a introdução da tecnologia em questão, portanto, não é correto incluir o valor da testagem no modelo de impacto orçamentário. No entanto, a utilização do olaparibe está condicionada à característica clínica dos pacientes adultos que devem apresentar simultaneamente os seguintes critérios: câncer de mama de alto risco, HER2-negativo, com mutação BRCA e previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, e, não havendo até o momento tratamento específico para a mutação, supõe-se que essa testagem atualmente não é feita de rotina em todos os pacientes HER-, e provavelmente passará a ser feita com a incorporação.

## ❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### Discordam da incorporação

*“...Quanto à análise econômica, foi realizada uma análise de custo-utilidade comparando olaparibe aos cuidados usuais. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 391.525/QALY no cenário base (PF 18%) e R\$ 308.823/QALY na análise de sensibilidade (PF 0%), sendo cerca de 10 vezes o limiar de custo-efetividade adotado pela CONITEC. O modelo apresentou incertezas nos parâmetros considerados, como extrapolações sobre a sobrevida de longo prazo (horizonte temporal lifetime), pois os dados apresentados no estudo são imaturos para SG. Por fim, a análise de impacto orçamentário utilizou como parâmetro um market share de 40 a 80%, podendo estar subestimado. O impacto incremental após cinco anos, apresentado pelo proponente, foi de R\$ 290.967,00 para o tratamento de 777 pacientes, substancial para a saúde suplementar. Apesar da incorporação dessa tecnologia nas principais agências de ATS internacionais como NICE (Inglaterra) e CADTH (Canadá), é importante ressaltar que a incorporação de olaparibe nesses países se deu somente após a redução do preço para adequação da tecnologia aos limiares de custo-efetividade definidos. Diante do exposto, concordamos com a recomendação preliminar de não incorporação do olaparibe para o tratamento de câncer de mama inicial alto risco, HER 2 negativo e BRCA mutado que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.” – Entidade representativa de operadora*



## ❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### Discordam da incorporação

*“...Em relação a análise econômica, comparada aos cuidados usuais, a tecnologia apresentou o RCUI cerca de 10 vezes o limiar de custo efetividade adotado pela CONITEC. Além disso o impacto orçamentário incremental médio anual foi de R\$ 46 milhões, considerando população elegível estimada em 185 pacientes por ano e difusão progressiva de 40% a 80% no horizonte temporal de cinco anos. A aprovação da medicação no CADTH e NICE só aconteceu mediante negociação de preços, o que não reflete a realidade da ANS. Por isso, concordamos com a recomendação preliminar da ANS pela não incorporação do medicamento ao ROL de procedimentos.” - Operadora*

## ❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### Análise

#### Contribuições contra a incorporação:

Os argumentos que foram contra a inclusão da tecnologia no rol da ANS se baseiam no fato de que a RCUI calculada foi superior ao limiar adotado pela CONITEC, além do elevado impacto orçamentário anual médio, mesmo considerando o uso em uma população restrita.

Como já foi dito, a análise para tomada de decisão quanto à recomendação de incorporação de uma tecnologia no Rol é multicritério e considera as evidências de benefício clínico e os resultados dos estudos de custo-efetividade e de impacto orçamentário. Outros fatores são também relevantes na tomada de decisão.

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

### Consultas Públicas encerradas:

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







DISQUE ANS  
0800 701 9656



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



Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105



[ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS\\_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans\\_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



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

29ª Reunião Técnica da COSAÚDE

21/05/2024

| Nº | NOME                               | INSTITUIÇÃO                                                                                    |
|----|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET | ANS                                                                                            |
| 2  | ANETE MARIA GAMA                   | ANS                                                                                            |
| 3  | ANNE KARIN DA MOTA BORGES          | ANS                                                                                            |
| 4  | BEATRIZ FERNANDA AMARAL            | ABRAMGE                                                                                        |
| 5  | BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO      | ANS                                                                                            |
| 6  | CAÍQUE LOPES DIAS                  | ASTRAZENECA DO BRASIL                                                                          |
| 7  | CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO     | ANS                                                                                            |
| 8  | CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES    | ANS                                                                                            |
| 9  | CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA  | CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM                                                                 |
| 10 | CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA       | CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA                                                             |
| 11 | CASSIO IDE ALVES                   | ABRAMGE                                                                                        |
| 12 | CLARICE ALEGRE PETRAMALE           | UNIMED DO BRASIL                                                                               |
| 13 | CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL          | ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE<br>ASMÁTICOS                                                   |
| 14 | CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR       | CFO                                                                                            |
| 15 | CRISTINA GAMA DIAS                 | FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS                                                              |
| 16 | DANIEL BARAUNA                     | CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS<br>DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES<br>FILANTRÓPICAS |
| 17 | FELIPE UMEDA VALLE                 | CAECS/ANS                                                                                      |
| 18 | FERNANDO SEIXAS ALVES              | AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE<br>SUPLEMENTAR                                                       |
| 19 | FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO | ANS                                                                                            |
| 20 | HELLEN HARUMI MIYAMOTO             | FENASAÚDE                                                                                      |
| 21 | ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA  | UNIDAS                                                                                         |
| 22 | JOSÉ EDUARDO DELFINI CANÇADO       | SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E<br>TISIOLOGIA                                            |
| 23 | JOSE ROBERTO MEGDA FLHO            | ABRA                                                                                           |

|    |                                                   |                                                                            |
|----|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 24 | KATIA BORGIA BARBOSA PAGNANO                      | ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR (ABHH) |
| 25 | LUANA FERREIRA LIMA                               | ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA)                              |
| 26 | LUIZ FERNANDO DE OLIVEIRA MODERNO                 | COFFITO                                                                    |
| 27 | MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL               | MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL                                        |
| 28 | MARIA CECILIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA | ASSOCIAÇÃO DOS FAMILIARES, AMIGOS E PORTADORES DE DOENÇAS GRAVES - AFAG    |
| 29 | MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS               | MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO                                           |
| 30 | MARIO FABIANO DOS ANJOS MOREIRA                   | CDD/AME                                                                    |
| 31 | MARTA SUNDFELD                                    | ANS                                                                        |
| 32 | MILTON DAYRELL LUCAS FILHO                        | ANS                                                                        |
| 33 | MIRIAN CARVALHO LOPES                             | ANS                                                                        |
| 34 | MIYUKI GOTO                                       | ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB                                           |
| 35 | PAULO MÁRCIO CONDESSA PITREZ                      | SANTA CASA DE PORTO ALEGRE                                                 |
| 36 | RENATA DE CAMPOS LOPES SILVA                      | GGRAS/DIPRO/ANS                                                            |
| 37 | ROGÉRIO HOEFER                                    | ROGÉRIO HOEFER                                                             |
| 38 | RÔMULO BEZERRA MARQUES                            | FEBRARARAS- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS RARAS          |
| 39 | SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES                     | UNIMED DO BRASIL/UNIMED BH                                                 |
| 40 | SIMONE HAASE KRAUSE                               | ANS                                                                        |
| 41 | TATIANA CALI DE OLIVEIRA                          | FENASAÚDE                                                                  |
| 42 | VANIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES                 | ANS                                                                        |