

**Relatório Preliminar da COSAÚDE – Olaparibe 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 (UAT 124)**

No dia 20 de março de 2024, na 27ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Olaparibe 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*.

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

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

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

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

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

- FENASAÚDE, por ora, recomenda a 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. Nesse contexto, salientamos a dificuldade de adotar mecanismos de compartilhamento de riscos baseados em desfechos e a impossibilidade de negociação de preços praticados no contexto da saúde suplementar, enfatizando a inviabilidade de recomendação de incorporação da tecnologia nesse momento.
- SINOG, UNIDAS, ABRAMGE, Unimed do Brasil acompanharam a manifestação da FENASAÚDE
- MTE e COFEN foram favoráveis à incorporação da tecnologia com base nas evidências apresentadas pelos especialistas.

- A AMB endossou a posição da SBOC, sendo favorável à incorporação da tecnologia.
- CFF manifestou parecer favorável à incorporação. A entidade entende que as evidências são suficientes para incorporação, considerando o caráter suplementar e concorda que há que se discutir política de preço mais razoável com os fabricantes.
- CNS foi favorável à incorporação da proposta. Ressaltou que o impacto orçamentário, diante da inviabilidade legal de debater precificação, não deve inviabilizar a relevância da avaliação de ATS e relevância social da incorporação de Olaparibe para CA de Mama, dentro dos parâmetros da UAT.
- Abrasta, tendo em vista a relevância da tecnologia, de grande impacto social, bem como parecer da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, pediu a incorporação da tecnologia.

#### **ANEXOS:**

**Apresentações**

**Lista de presença**

# Lynparza

(OLAPARIBE)

para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama inicial de alto risco, HER2 negativo e *BRCA* mutado

**AstraZeneca Brasil Ltda.**

**Reunião nº27 do COSAÚDE – 20/03/2024**



# Conflitos de interesse

## Dr. Carlos Henrique dos Anjos

Oncologista clínico do Hospital Sírio Libanês de São Paulo

- Conferencista/ Palestrante patrocinado por indústria: AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Pfizer, MDHealth, Springer Healthcare, MSD, Roche, Lilly, Gilead, Fleury.
- Investigador/ subinvestigador em pesquisa clínica patrocinada nos últimos 24 meses: Janssen, Novartis, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Pfizer, Roche, Zodiac, Astellas, Bayer, Bristol, Merck, Puma.
- Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina.
- Resolução RDC 96/2008 da Agência de Vigilância Sanitária.

## Beatriz Untem

Gerente de Estratégia de Valor na AstraZeneca do Brasil Ltda





Contexto  
**clínico**

# Câncer de mama é a primeira causa de morte por câncer em mulheres no mundo e no país<sup>1,2</sup>



Apenas em 2021, o **Brasil** apresentou **18.139 óbitos** pela doença<sup>1,2</sup>



Mutações germinativas do **BRCA1/2** correspondem a **5 – 10% dos cânceres de mama**<sup>3,4</sup>



Na população *BRCAM*, o **risco cumulativo de câncer de mama é de até 72% para BRCA1 e 69% para BRCA2** vs 13% wt<sup>5</sup>



As **pacientes *BRCAM*** são **mais jovens ao diagnóstico**, muitas vezes < 45 anos.<sup>6</sup>

1. Instituto Nacional de Câncer. DADOS E NÚMEROS SOBRE CÂNCER DE MAMA Relatório anual 2023. Rio de Janeiro, INCA, 2023. 2. Globocan. International Agency for research on Cancer. Geneva: World Health Organization. Available on: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis\\_map?v=2020&mode=cancer&modepopulation=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nm\\_sc\\_other=1&projection=natural-earth&color\\_palette=default&map\\_scale=quantile&map\\_nb\\_colors=5&continent=0&show\\_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%252D](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis_map?v=2020&mode=cancer&modepopulation=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nm_sc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%252D). 3. American Cancer Society. Breast Cancer Risk Factors You Cannot Change. Access on 3/13/24. Available: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/risk-and-prevention/breast-cancer-risk-factors-you-cannot-change.html#:~:text=About%205%25%20to%2010%25%20of,the%20BRCA1%20or%20BRCA2%20gene>. 4. Elias, K. et al. Identification of BRCA 1/2 mutation female carriers using circulating micro RNA profiles. *Nat Commun* 14, 3350 (2023). 5. Kuchenbaecker KB, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–2416. doi:10.1001/jama.2017.7112 6. Becourt S; Cohen-Haguenaer O; Ledoux F et al. Comparison of clinicopathological (CP) features and outcome of breast cancers (BC) in BRCA-mutation carriers patients, with a family history without BRCA-mutation and with sporadic disease. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl; abstr e13522).



# Pacientes portadoras de *BRCA* mutado e câncer de mama de alto risco possuem uma necessidade não atendida



A **testagem de *BRCA*** é incluída nas diretrizes clínicas nacionais e internacionais, **com cobertura pelo ROL da ANS<sup>1</sup>.**



**Nenhuma opção terapêutica** específica para pacientes com mutação de *BRCA* está **disponível na Saúde Suplementar<sup>1</sup>.**



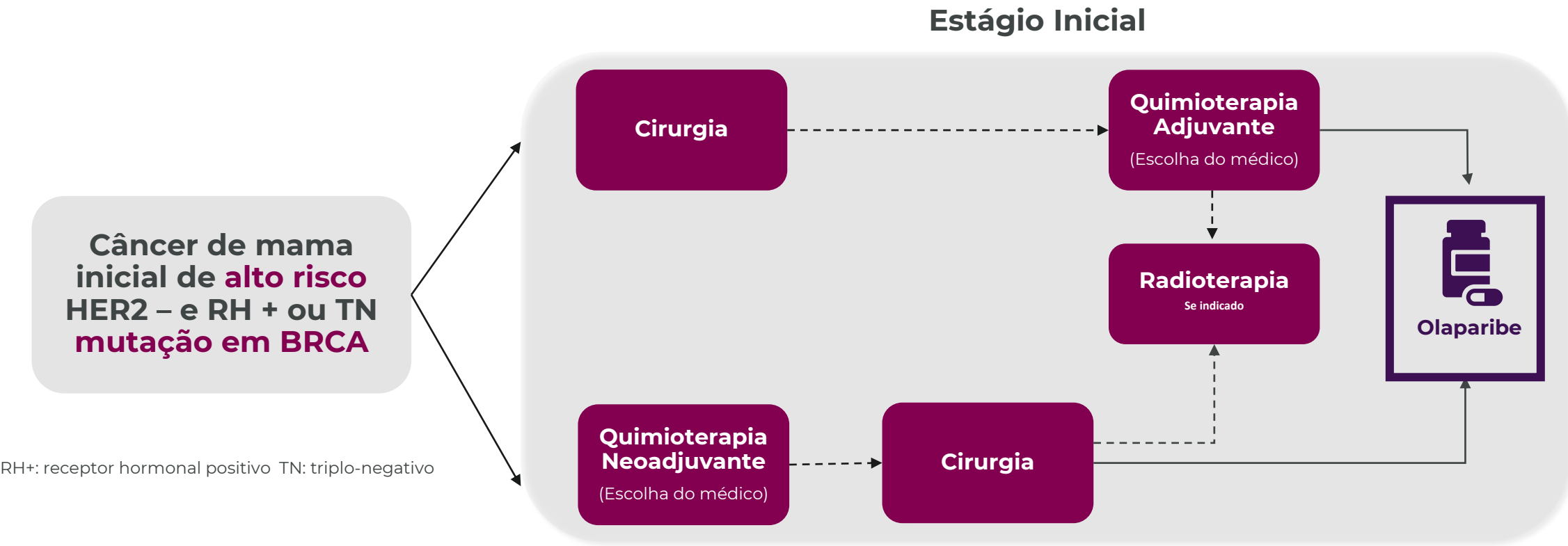
A população ***BRCA* mutada** têm **maiores chances de novos tumores primários<sup>2</sup>** e maior **risco de metástases para SNC** tanto em pacientes RH+ como TN<sup>3</sup>.

RH+: receptor hormonal positivo TN: triplo-negativo

1. ROL de Procedimentos e Eventos em Saúde 2021. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo\\_II\\_DUT\\_2021\\_RN\\_465.2021\\_TEA.AL.pdf](https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_TEA.AL.pdf). Acesso em 27/04/2022. 2. Song Y, Barry WT, Seah DS et al. Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2-associated breast cancers. *Cancer*. 2020;126(2):271–280. 3. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144:443–455.



# Câncer de mama inicial: proposta de inserção de olaparibe na linha de cuidado



**DUT**

**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**

- Característica da doença
- Tratamentos atuais
- Tratamento proposto

Este fluxograma é de elaboração própria. Estas opções de tratamento atuais estão incorporados no sistema privado. A depender da progressão e da escolha dos médicos, outros tratamentos disponíveis no sistema privado (exemplo: oncológicos infusionais) podem ser considerados na jornada de tratamento do paciente com câncer de mama de alto risco com mutação em BRCA.  
 \* No caso de progressão locorregional, pode ser utilizada radioterapia, quimioterapia e cirurgia  
 \*continuar com hormonioterapia para HR+, se indicado  
 iCDK – inibidores de ciclina 4/6  
 Maior detalhamento pode ser encontrado nos documentos do PTC, AES e AIO.







# Evidência **clínica**

# SÍNTESE DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Pergunta: “O uso de olaparibe tem eficácia, efetividade e segurança no tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce inicial de alto risco HER2-negativo, com mutação BRCA, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante?”

TÓPICOS DA PICO	DEFINIÇÃO
<b>P - População</b>	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>I - Intervenção</b>	Olaparibe
<b>C - Comparação</b>	Sem restrições
<b>O - Desfechos</b>	Sobrevida global (SG); Sobrevida livre de doença invasiva (SLDI); Sobrevida livre de doença à distância (SLDD); Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS); Ocorrência de eventos adversos (EAs)
<b>Desenho de Estudo</b>	Revisões sistemáticas da literatura (com ou sem metanálise), ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais do tipo coorte e estudos com comparação indireta.



# SÍNTESE DA REVISÃO SISTEMÁTICA

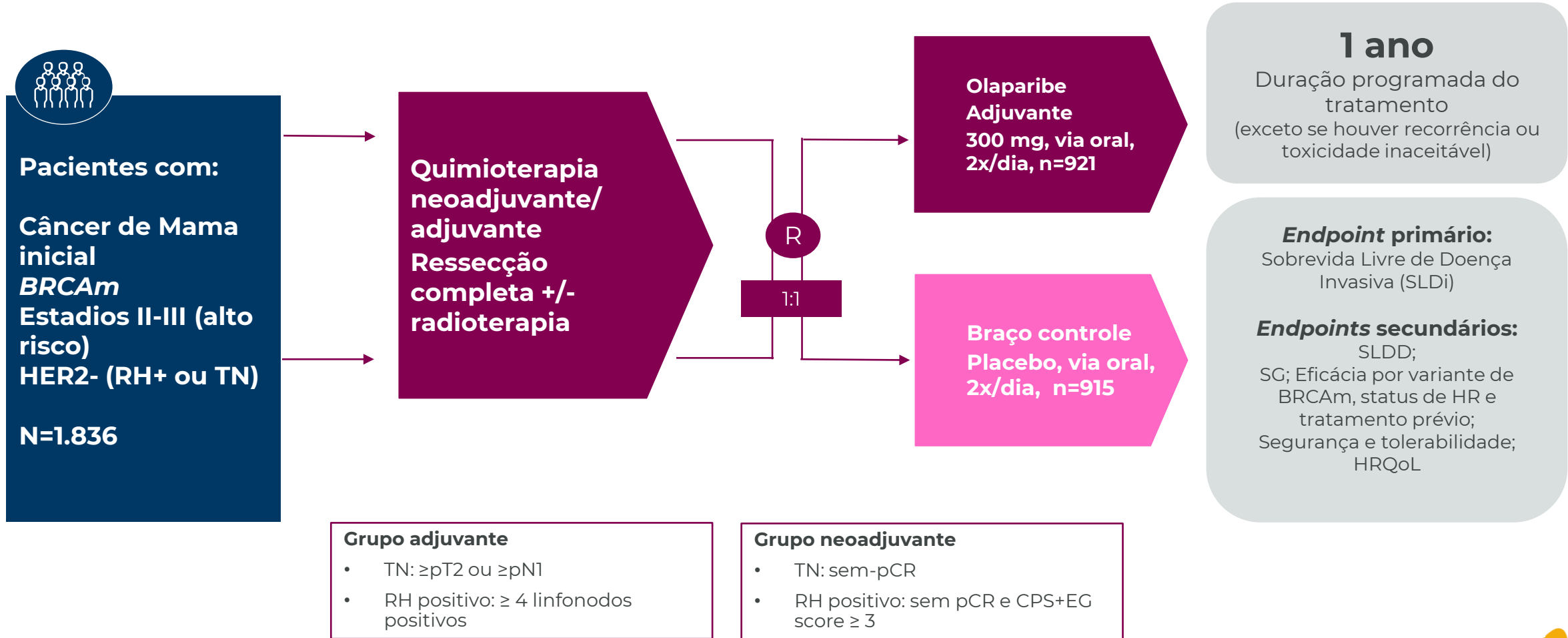
## PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS NA REVISÃO DA LITERATURA APÓS AVALIAÇÃO DO TEXTO COMPLETO.

AUTOR	METODOLOGIA DO ESTUDO	Comparador	ANO
Tutt et al. <sup>1</sup>	ECR, fase 3	placebo	2021
Geyer et al. <sup>2</sup>	ECR, fase 3	placebo	2022

**ECR: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**



# OLYMPIA: Estudo de Fase III, randomizado e duplo-cego de olaparibe vs placebo em câncer de mama inicial de alto risco, HER2 negativo e BRCA mutado na adjuvância



RH+: receptor hormonal positivo TN: triplo-negativo

A pontuação CPS+EG incorpora o estágio clínico pré-tratamento, status do receptor de estrogênio, grau nuclear e estágio patológico após quimioterapia neoadjuvante; \*\* conforme validado pelo sistema STEEP<sup>44</sup>

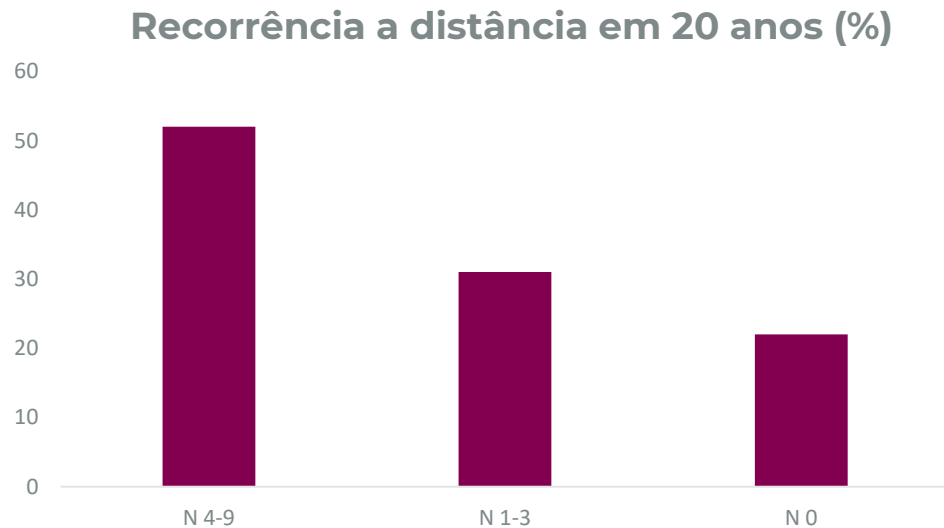
2x/dia = duas vezes ao dia; CPS+EG = estágio clínico e patológico, receptor de estrogênio e grau nuclear; SLDD = sobrevida livre de doença à distância; RH = receptor hormonal; HER2 = receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; gBRCAm = mutação BRCA de linhagem germinativa; SLDI = sobrevida livre de doença invasiva; ECR = Ensaio Clínico Randomizado; SG = sobrevida global; pCR = resposta patológica completa; QoL = qualidade de vida; RT = radioterapia; TNBC = câncer de mama triplo negativo.

Tutt ANJ et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405.



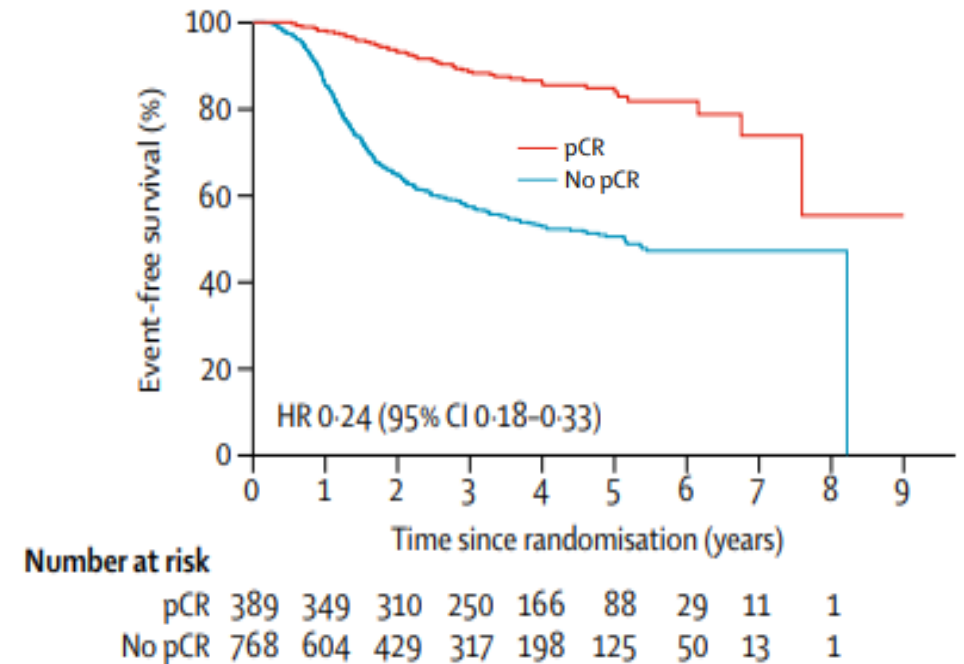
# Recorrência em pacientes com câncer de mama inicial de alto risco está associada à metástase à distância e consequente doença incurável<sup>1</sup>

Número de linfonodos comprometidos é diretamente proporcional ao aumento de risco de recorrência em RH+<sup>2</sup>



**1 a cada 2 pacientes progridem para doença incurável<sup>2</sup>**

Ausência de pCR é um fator para aumento do risco de recorrência em TN<sup>3</sup>

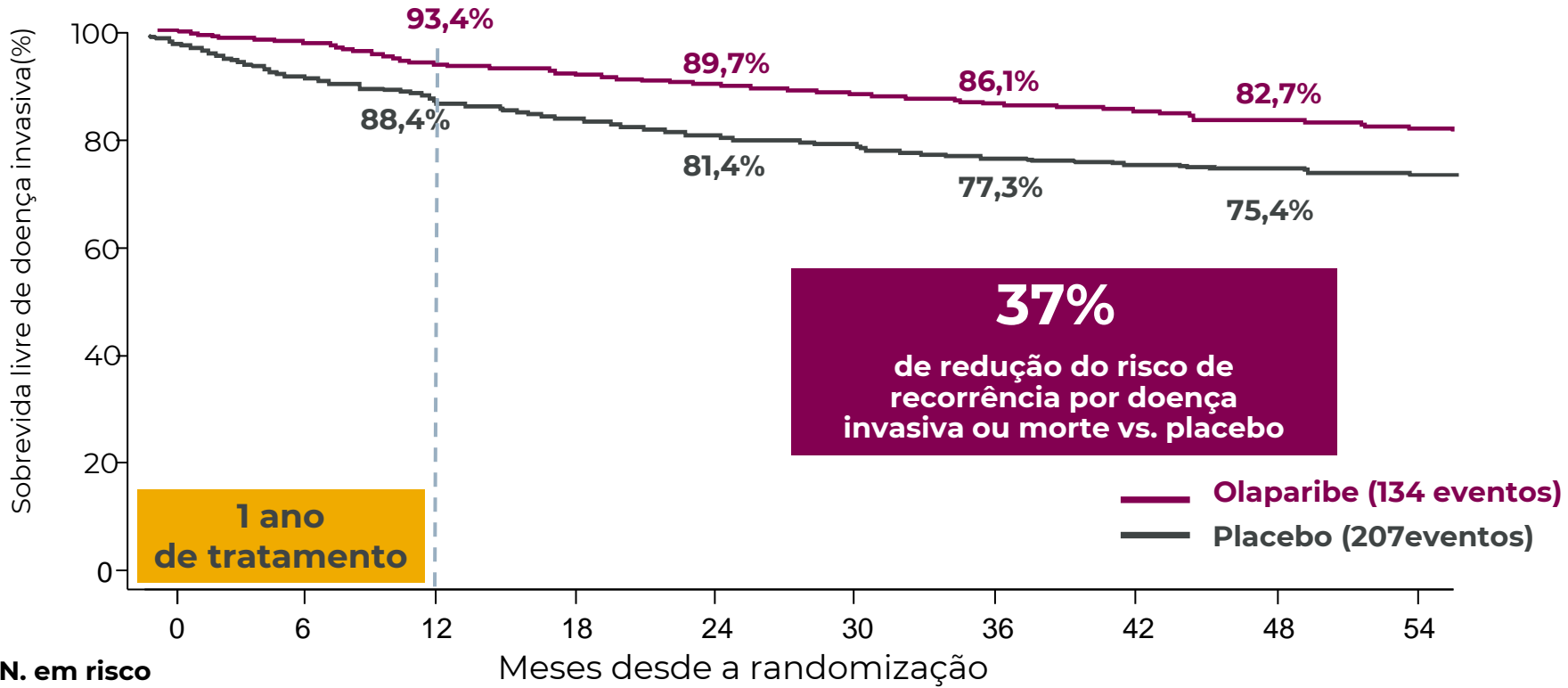


**Aproximadamente 50% dos pacientes que não atingem pCR progridem para doença incurável em aproximadamente 6 anos<sup>3</sup>**



# Olaparibe reduziu o risco relativo de doença invasiva ou morte em 37% versus placebo

## Sobrevida Livre de Doença Invasiva (SLDI)



Sobrevida Livre de Doença Invasiva (SLDI)

**HR 0,63**  
IC 95%, 0,50–0,78

**Taxa SLDI em 4 anos**

**Olaparibe** (n=921) **82,7%**

**Placebo** (n=915) **75,4%**

**Diferença 7,3%**  
IC 95% 3,0–11,5

N. em risco	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
<b>Olaparibe</b>	<b>921</b>	<b>825</b>	<b>777</b>	<b>738</b>	<b>694</b>	<b>603</b>	<b>495</b>	<b>382</b>	<b>293</b>	<b>204</b>
<b>Placebo</b>	<b>915</b>	<b>807</b>	<b>765</b>	<b>715</b>	<b>656</b>	<b>571</b>	<b>459</b>	<b>370</b>	<b>293</b>	<b>187</b>

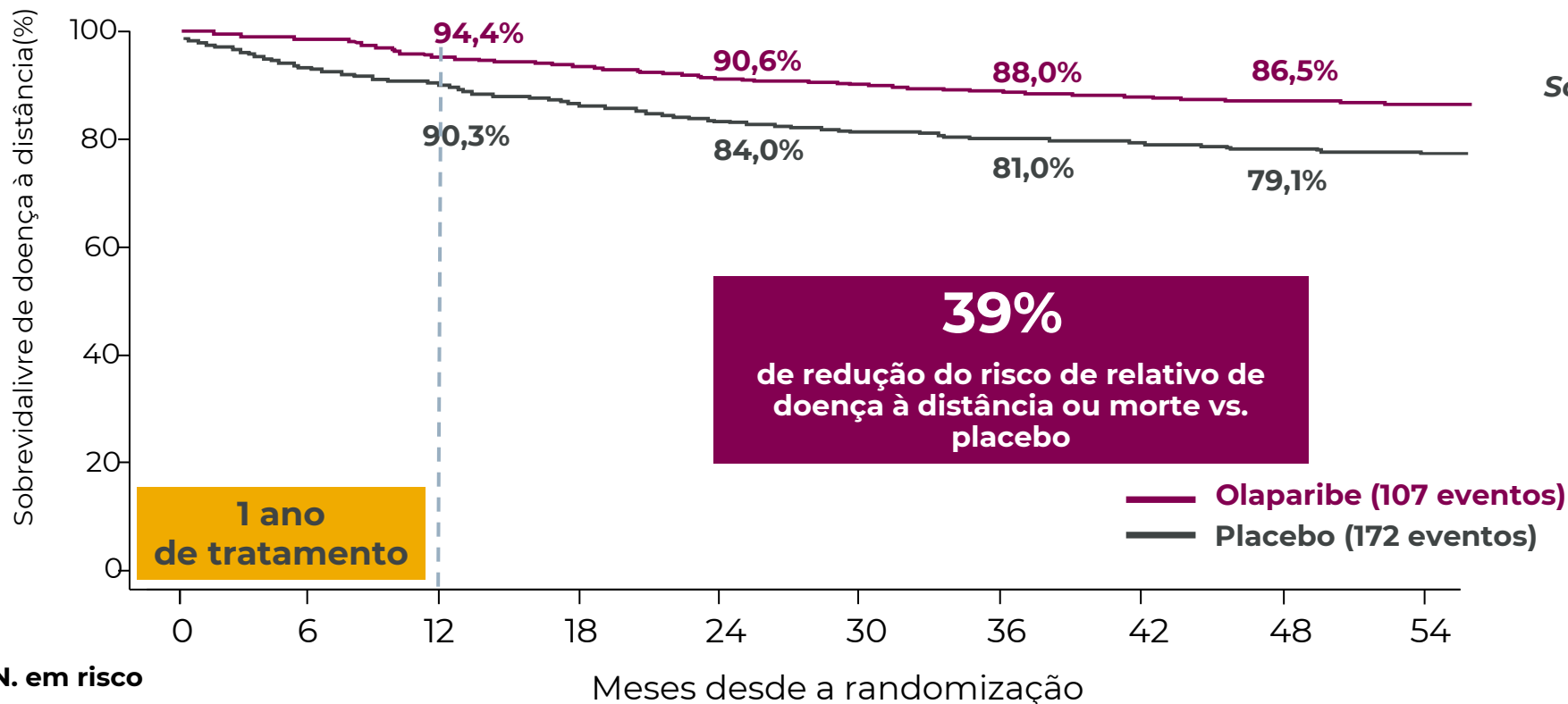
Adaptado de: Geyer CE et al.1

\*A análise IDFS é descritiva no OS IA2; †DCO2 12 de julho de 2021 (em 330 eventos IDFS, maturidade de dados de 25%); acompanhamento médio 3,5 anos  
Geyer CE, 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. Ann Oncol. 2022;33(12)



# Benefício de SLDD de olaparibe adjuvante versus placebo com mais de 7% de pacientes livres de recorrência à distância em 4 anos

## Sobrevida Livre de Doença à Distância (SLDD)



Sobrevida Livre de Doença à Distância (SLDD)

**HR 0,61**  
IC 95%, 0,48–0,77

**Taxa SLDD em 4 anos**

**Olaparibe** (n=921) **86,5%**

**Placebo** (n=915) **79,1%**

**Diferença 7,4%**  
IC de 95%, 3,6–11,3

N. em risco

<b>Olaparibe</b>	<b>921</b>	<b>828</b>	<b>784</b>	<b>746</b>	<b>698</b>	<b>609</b>	<b>501</b>	<b>391</b>	<b>302</b>	<b>209</b>
<b>Placebo</b>	<b>915</b>	<b>818</b>	<b>777</b>	<b>728</b>	<b>670</b>	<b>582</b>	<b>471</b>	<b>379</b>	<b>300</b>	<b>193</b>

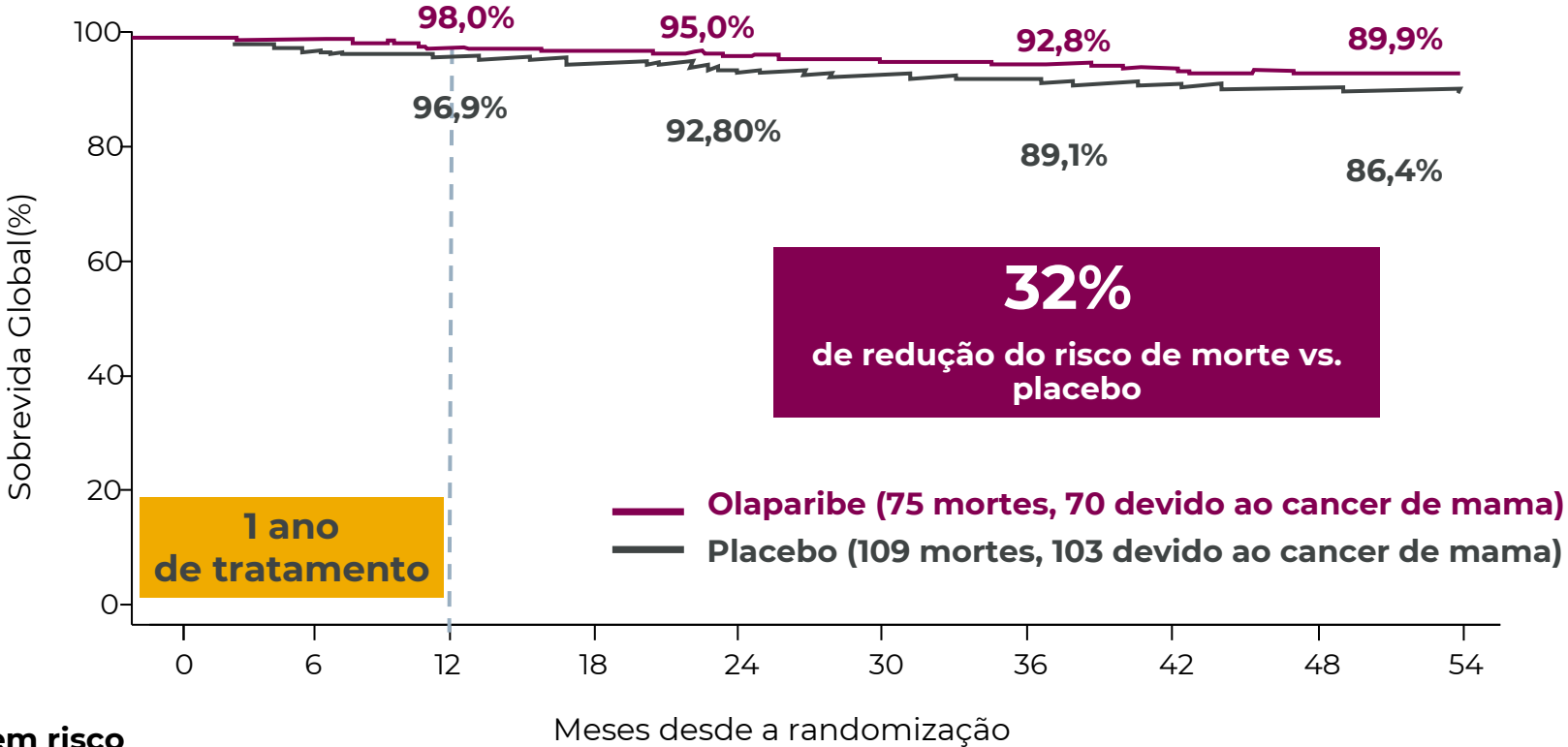
Adaptado de: Geyer CE et al.1

<sup>1</sup>Riscos não proporcionais; ICs de 99,5% são exibidos para a HR porque um  $p < 0,005$  era necessário para indicar significância estatística para esse desfecho. Geyer CE, 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. Ann Oncol. 2022;33(12)



# Olaparibe demonstrou um benefício de sobrevida global significativo vs. placebo com ~90% dos pacientes vivos em 4 anos

## Sobrevida Global (SG)



### Sobrevida Global (SG)

**HR 0,68**  
 IC de 99.5%: 0,47-0,97  
 P < 0.0009

### Taxa SG em 4 anos

**Olaparibe (n=921) 89,9%**  
**Placebo (n=915) 86,4%**

**Diferença 3,4%**  
 IC de 95%, 0,1–6,8

Nº em risco	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
<b>Olaparibe</b>	<b>921</b>	<b>862</b>	<b>944</b>	<b>809</b>	<b>773</b>	<b>672</b>	<b>560</b>	<b>437</b>	<b>335</b>	<b>228</b>
<b>Placebo</b>	<b>915</b>	<b>868</b>	<b>843</b>	<b>808</b>	<b>752</b>	<b>647</b>	<b>530</b>	<b>423</b>	<b>333</b>	<b>218</b>

Adaptado de: Geyer CE et al.1  
 IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; SG: sobrevida global; ITT: intenção de tratamento.  
 \*Dados da segunda análise interina pré-especificada de SO (em ~330 eventos IDFS); data de corte julho de 2021 (DCO2), vencimento de dados 9%; seguimento médio de 3,5 anos  
 Geyer CE, 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. Ann Oncol. 2022;33(12)





# Os eventos adversos observados foram consistentes com outros estudos de olaparibe

	<b>Olaparibe n = 921</b>	<b>Placebo n = 915</b>
<b>Pacientes que não completaram o tratamento do estudo, n (%)</b>	236 (25.6)	187 (20.4)
<b>Razões para a descontinuação do tratamento</b>		
Evento adverso, n (%)	97 (10.5)	41 (4.5)
Morte, n (%)	1 (0.1)	0 (0.0)
Recorrência da doença, n (%)	40 (4.3)	80 (8.7)
Perda de acompanhamento, n (%)	2 (0.2)	1 (0.1)
Decisão da paciente, n (%)	84 (9.1)	42 (4.6)
Outros motivos, n (%)*	12 (1.3)	18 (2.0)

Adaptado de: Tutt ANJ et al.<sup>1</sup>

Os EAs relacionados ao tratamento mais comuns e que levaram à descontinuação de olaparibe foram **náusea** (2.0%) e **anemia** (1.8%). Olaparibe não impactou negativamente a qualidade de vida dos pacientes.



# OLAPARIBE EM CÂNCER DE MAMA INICIAL DE ALTO RISCO *BRCAm* É RECOMENDADO PELOS PRINCIPAIS *GUIDELINES* E AGÊNCIAS DE ATS

Entidade	País	Ano
 SBOC <sup>1</sup>		2023
 NCCN <sup>*2</sup>		2024
 ASCO <sup>3</sup>		2021
 ESMO <sup>4</sup>	Europe	2024

Entidade	País	Ano
 NICE <sup>5</sup>		2023
 CADTH <sup>6</sup>		2024
 SMC <sup>7</sup>		2023
 HAS <sup>8</sup>		2023
 GB-A <sup>9</sup>		2022
 PBAC <sup>10</sup>		2023

1. Diretrizes de tratamentos Oncológicos. Mama: doença localizada Adjuvância. SBOC, 2023. Disponível em: [https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023--Mama-adjuvante-v9-FINAL.pdf](https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023--Mama-adjuvante-v9-FINAL.pdf); 2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Breast Cancer - Version 1.2024; Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf); 3. Denduluri et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):685-693.; 4. Loibl S et al. ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024 Feb;35(2):159-182. 5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Olaparib for adjuvant treatment of BRCA mutation-positive HER2-negative high-risk early breast cancer after chemotherapy. 2023; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10903/documents/final-appraisal-determination-document>; 6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation - Olaparib (Lynparza). 2023; Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0299\\_Lynparza\\_CADTH\\_Final\\_Recommendation.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0299_Lynparza_CADTH_Final_Recommendation.pdf); 7. Scottish Medicines Consortium. Available at: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/olaparib-lynparza-full-smc2518/>; 8. Haute Autorité de Santé. ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ - LYNPARZA 100 et 150 mg, comprimés pelliculés Nouvelle indication. 2023; Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19971\\_LYNPARZA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19971.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19971_LYNPARZA_PIC_EI_AvisDef_CT19971.pdf); 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA - Alemanha) Available at: [https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5873/2023-02-16\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-857\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5873/2023-02-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-857_EN.pdf); 10. Pharmaceutical Benefits Scheme Reimbursement recommendation. Available at: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-11/pbac-web-outcomes-11-2023.pdf>

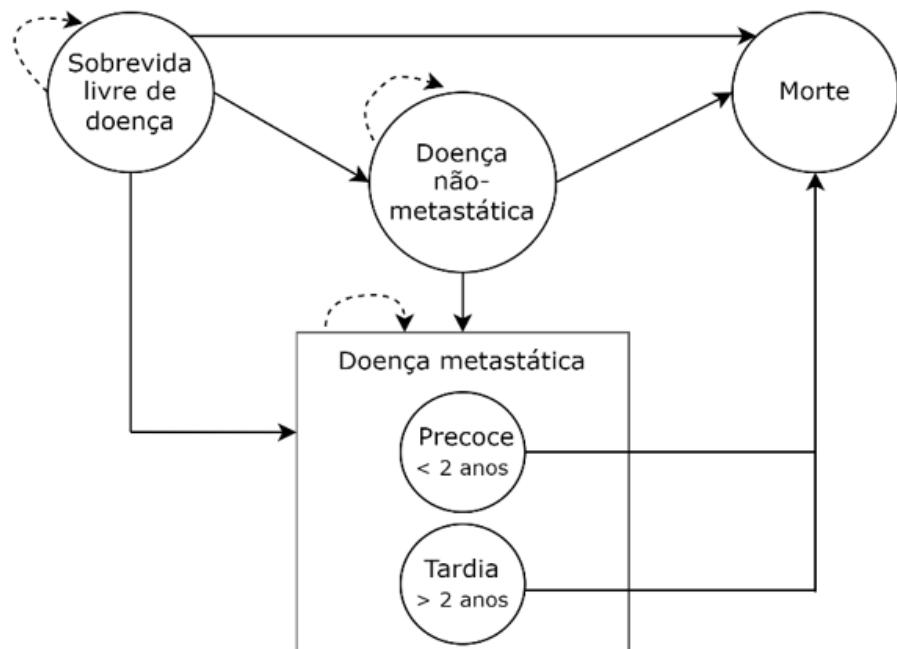




# Avaliação econômica

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

## Estrutura do modelo



Característica	Definição
<b>Tipo de avaliação econômica e modelo</b>	Modelo semi-Markoviano, sendo realizada análise de custo-utilidade para o desfecho primário.
<b>População</b>	Pacientes com câncer de mama inicial de alto risco após tratamento cirúrgico, que foram tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, tumor HER2 negativo, com mutação em BRCA.
<b>Intervenção</b>	Tratamento adjuvante com olaparibe associado aos cuidados usuais. Dose de 600 mg/dia, por um período limitado máximo de 1 ano. Tratamentos subsequentes no caso de progressão.
<b>Comparador</b>	Cuidados usuais, com tratamentos subsequentes no caso de progressão.
<b>Horizonte temporal</b>	Tempo de vida (lifetime), com censura aos 100 anos
<b>Perspectiva de custos</b>	Saúde Suplementar Brasileira
<b>Taxa de desconto</b>	5% para custos e para efetividade
<b>Resultados</b>	- Razão de custo-utilidade incremental (R\$/QALY)



**AES:** As curvas de sobrevida foram extrapoladas a partir do estudo OlympiA, e dados de utilidade nacionais foram utilizadas no modelo

## Custos com tratamento

Intervenção	Posologia	Custo (PF 18%)
<b>Olaparibe (mensal)</b>	Dose de 300 mg, duas vezes ao dia	R\$ 38.774,40

Estado de saúde	Custo braço olaparibe	Custo braço cuidados usuais
<b>SLD</b>	R\$ 401.523,88	R\$ 5.227,96
<b>DNM</b>	R\$ 31.708,54	R\$ 31.708,54
<b>DMP</b>	R\$ 315.586,85	R\$ 315.586,85
<b>DMT</b>	R\$ 315.586,85	R\$ 315.586,85

- Os tratamentos subsequentes foram obtidos através de pesquisa de mercado e validados em painel de especialistas

## Valor de utilidade em cada estado de saúde

Estado de saúde	Utilidade	Erro padrão	Fonte
<b>SLD</b>	0,824	0,002	Santos 2021
<b>DNM</b>	0,729	0,021	Guerra 2019
<b>DMP</b>	0,689	0,021	Guerra 2019
<b>DMT</b>	0,689	0,021	Guerra 2019

- Foram utilizadas referências locais com dados de utilidade da população brasileira<sup>1,2</sup>

SLD: sobrevida livre de doença; DNM: doença não metastática; DMP: doença metastática precoce; DMT: doença metastática tardia

Slide descritivo do dossiê submetido para o Rol da ANS

1. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes. dezembro de 2021;19(1):162; 2. Guerra RL, Dos Reis NB, Corrêa FDM, Fernandes MM, Ribeiro Alves Fernandes R, Cancela MDC, et al. Breast Cancer Quality of Life and Health-state Utility at a Brazilian Reference Public Cancer Center. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. abril de 2020;20(2):185–91.



# AES: O valor de **RCUI** foi de **R\$ 391.525/QALY** considerando **PF 18%** e **R\$ 308.823/QALY** considerando **PF 0%**

## Cenário PF 18%

	Custo	Efetividade (QALY)	RCUI
<b>Olaparibe</b>	R\$ 465.038,57	12,02	<b>R\$ 391.525/ QALY</b>
<b>Cuidados usuais</b>	R\$ 95.459,87	11,07	

## Cenário PF 0%

	Custo	Efetividade e (QALY)	RCUI
<b>Olaparibe</b>	R\$ 1.101.198	12,02	<b>R\$ 308.823/ QALY</b>
<b>Cuidados usuais</b>	R\$ 581.946	11,07	

Cenário mais provável – PF 0%. Olaparibe está incluso no convênio CONFAZ 132/2021 (isento de ICMS)

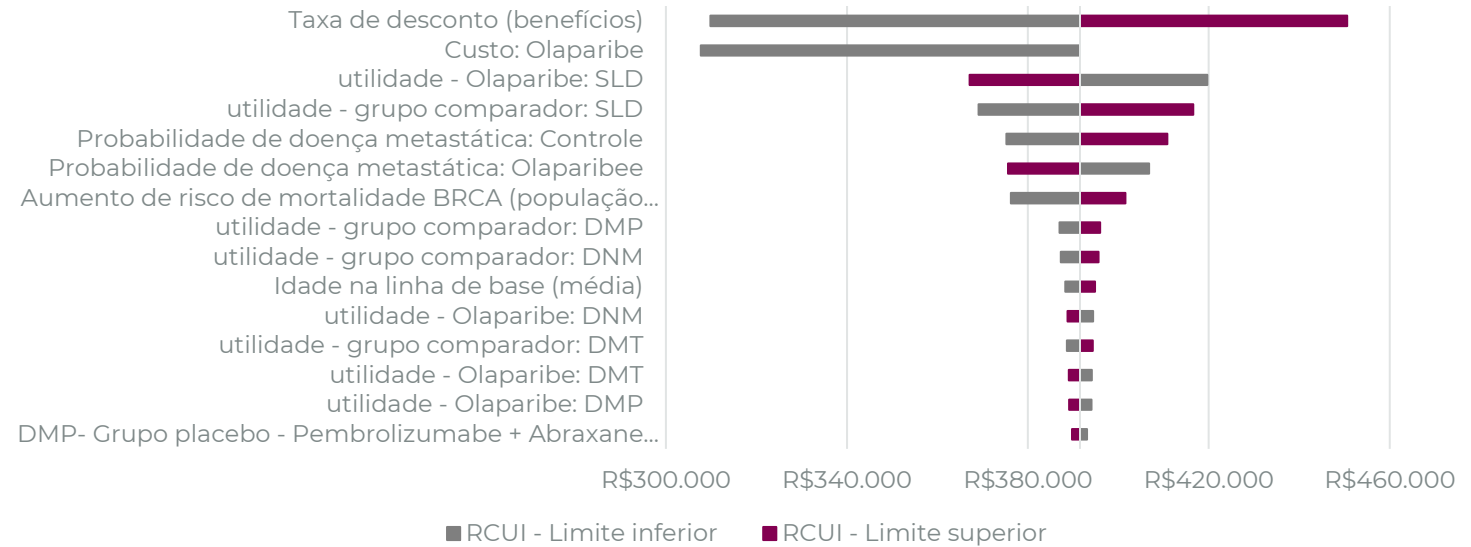
RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; QALY: Quality Adjusted Life Year



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

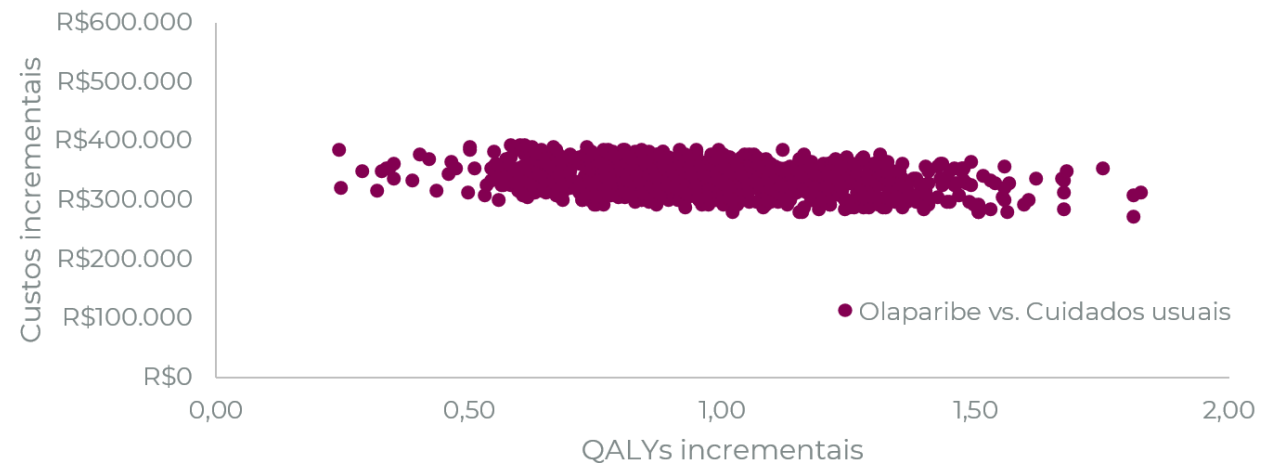
## Análise de sensibilidade determinística

Taxas de desconto e custo de aquisição de olaparibe foram as variáveis que mais impactaram o resultado



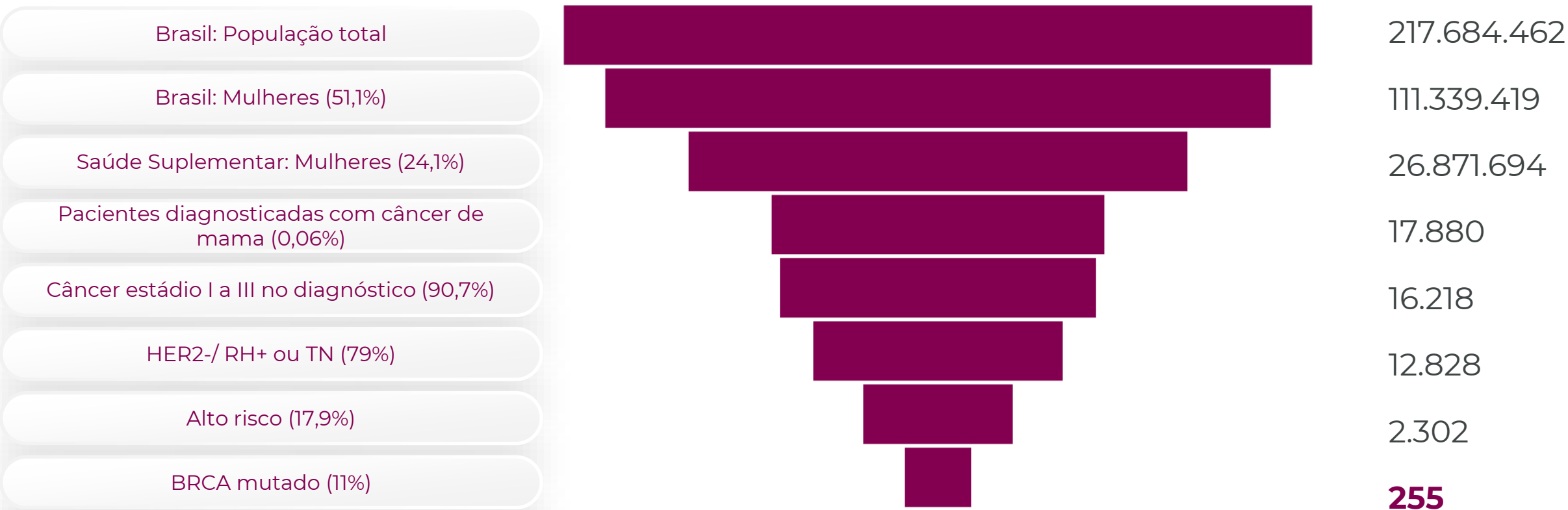
## Análise de sensibilidade probabilística

O resultado da análise probabilística ficou em linha com a análise do cenário base.



# AIO: O modelo de impacto orçamentário previu **255 novos pacientes elegíveis por ano**

## Pacientes elegíveis a olaparibe adjuvante (1º ano) = 255



Slide descritivo do dossiê submetido para o Rol da ANS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da população [Internet]. Rio de Janeiro; 2020. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>; 2. Agência Nacional de Saúde Suplementar. TabNet Linux 2.6a: beneficiários por operadora [Internet]. ANS Tabnet. Brasília; 2023 [citado 31 de maio de 2023]. Disponível em: [http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet\\_cc.def](http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_cc.def); 3. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022.; 4. Renna Junior NL, Silva GDAE. Late-Stage Diagnosis of Breast Cancer in Brazil: Analysis of Data from Hospital-Based Cancer Registries (2000–2012). Rev Bras Ginecol Obstet. março de 2018;40(03):127–36.; 5. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. The Breast. abril de 2019;44:113–9.; 6. Dannehl D, Engler T, Volmer LL, Tegeler CM, Fuschsöeller J, Gabrys E, et al. Which Patients Do We Need to Test for BRCA1/2 Mutation? Feasibility of Adjuvant Olaparib Treatment in Early Breast Cancer—Real-World Data from Two Large German Breast Centers. Cancers. 28 de julho de 2023;15(15):3847;; 7. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. JCO. 1o de maio de 2016;34(13):1460–8.





# AIO: O total incremental acumulado em 5 anos é R\$ 291 milhões (PF 18%), e de R\$ 230,1 milhões (PF0%)

## Cenário atual:

Ano	-	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Pacientes	Olaparibe	0	0	0	0	0	
	Cuidado usuais	255	513	771	1031	1293	
Custos	Olaparibe	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
	Cuidado usuais	R\$ 8.205.294	R\$ 13.863.003	R\$ 17.979.456	R\$ 21.068.743	R\$ 23.447.563	R\$ 84.564.059
<b>Custo total</b>	-	R\$ 8.205.294	R\$ 13.863.003	R\$ 17.979.456	R\$ 21.068.743	R\$ 23.447.563	R\$ 84.564.059

## Cenário com a inclusão de olaparibe:

Ano	-	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Taxa de adoção	-	40%	50%	60%	70%	80%	
Pacientes	Olaparibe	102	231	386	568	777	
	Cuidado usuais	153	282	385	463	516	
Custos	Olaparibe	R\$ 42.204.781	R\$ 54.614.671	R\$ 67.363.289	R\$ 80.377.095	R\$ 93.521.030	R\$ 338.080.866
	Cuidado usuais	R\$ 4.923.176	R\$ 7.492.052	R\$ 8.562.045	R\$ 8.593.912	R\$ 7.879.468	R\$ 37.450.65
<b>Custo total</b>	-	R\$ 47.127.957	R\$ 62.106.723	R\$ 75.925.335	R\$ 88.971.006	R\$ 101.400.498	R\$ 375.531.520

# IMPORTÂNCIA DA INCORPORAÇÃO DE OLAPARIBE EM CÂNCER DE MAMA INICIAL DE ALTO RISCO HER2 NEGATIVO, COM MUTAÇÃO *BRCA*



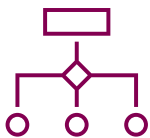
Pacientes que **recidivam** a distância se tornam **incuráveis**<sup>1</sup>.



Olaparibe é a **única terapia-alvo** que comprovou **ganho significativo de sobrevida global** com redução de 32% no risco relativo de morte<sup>2</sup>.



Olaparibe **possui duração finita de um ano** de tratamento com **intenção curativa e população restrita de pacientes**<sup>3</sup>.



Olaparibe é recomendado por **diretrizes clínicas**<sup>2,4,5</sup> e **agências de ATS internacionais**<sup>6,7,8</sup>.



Além de proporcionar **previsibilidade de custo** pela duração finita, olaparibe **reduz o risco de morte e recorrência** para estágios mais avançados **onde o uso de recurso da saúde e tratamentos são mais dispendiosos**.

1. Courtney D et al. Breast cancer recurrence: factors impacting occurrence and survival. Ir J Med Sci. 2022 Dec;191(6):2501-2510.; 2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Breast Cancer - Version 1.2024; Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf); 3. Geyer CE, 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. Ann Oncol. 2022;33(12); 4. Diretrizes de tratamentos Oncológicos. Mama: doença localizada Adjuvância.SBOC, 2023. Disponível em: [https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Mama-adjuvante-v9-FINAL.pdf](https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Mama-adjuvante-v9-FINAL.pdf); 5. Loibl S et al. ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024 Feb;35(2):159-182; 6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Olaparib for adjuvant treatment of BRCA mutation-positive HER2-negative high-risk early breast cancer after chemotherapy. 2023; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10903/documents/final-appraisal-determination-document>; 7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation - Olaparib (Lynparza). 2023; Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0299\\_Lynparza\\_-\\_CADTH\\_Final\\_Recommendation.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0299_Lynparza_-_CADTH_Final_Recommendation.pdf); 8. Pharmaceutical Benefits Scheme Reimbursement recommendation. Available at: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-11/pbac-web-outcomes-11-2023.pdf>



MUITO  
**OBRIgADO**





**FenaSaúde**

Federação Nacional  
de Saúde Suplementar

**Olaparibe para o tratamento  
adjuvante de pacientes com câncer de  
mama inicial de alto risco, HER2  
negativo e BRCA mutado**

**COSAÚDE – 22 de março de 2024**

# DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Hellen Harumi Miyamoto

Superintendente de Avaliação de Tecnologias em Saúde e Cobertura Assistencial

Declaro que meu vínculo empregatício pode ser considerado um potencial conflito de interesses na discussão da incorporação da tecnologia em saúde.

# Proposta de DUT

## APRESENTAR A PROPOSTA DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT:

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

Substância	Localização	Indicação
Olaparibe	Ovário	Tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, com mutação BRCA, sensível à quimioterapia baseada em platina (resposta completa ou parcial)
		Tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado, com mutação BRCA, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.
	Mama	Tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado (estágio FIGO III-IV) de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) com status HRD positivo e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, em combinação com bevacizumabe
		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

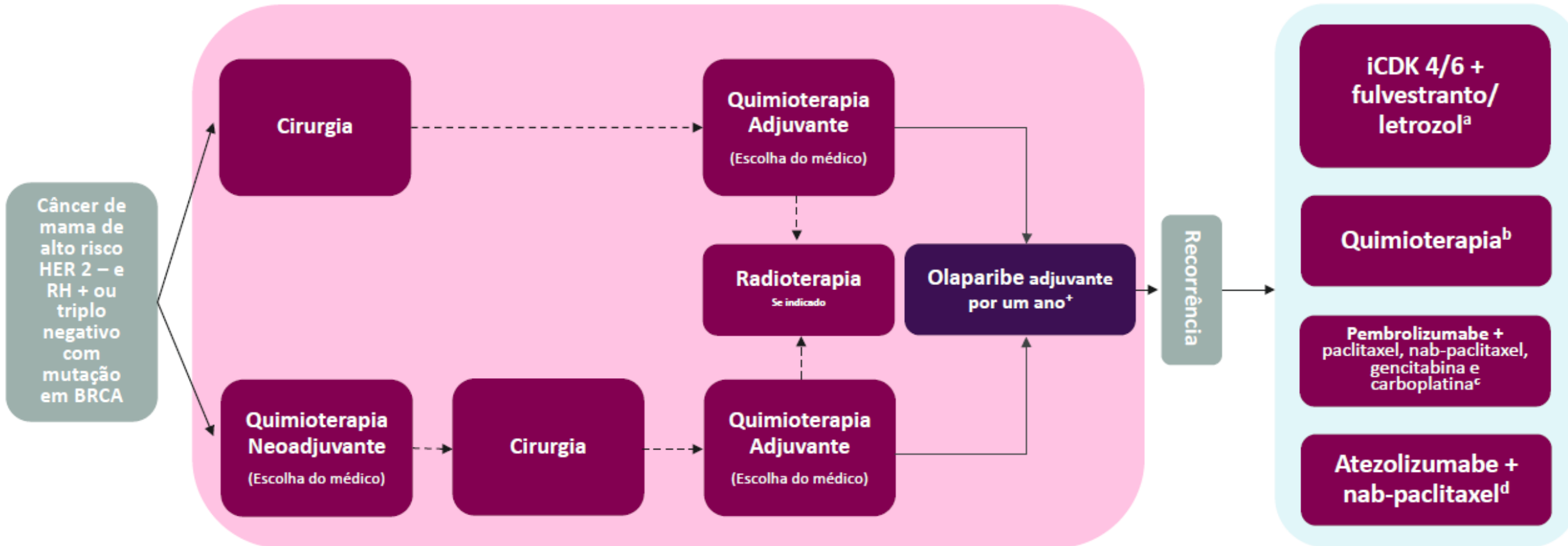
# LINHA DE CUIDADO PROPOSTA

## Diagnóstico

## Estágio Inicial

## Estágio Avançado\*

Primeira linha



# PERGUNTA PICO

<b>P</b>	Pacientes ( <i>participants</i> )	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>I</b>	Intervenções ( <i>interventions</i> )	Olaparibe
<b>C</b>	Comparadores ( <i>comparisons</i> )	Sem restrições
<b>O</b>	Desfechos ( <i>outcomes</i> )	Sobrevida global (SG) Sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) Sobrevida livre de doença à distância (SLDD) Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)



# EVIDÊNCIAS

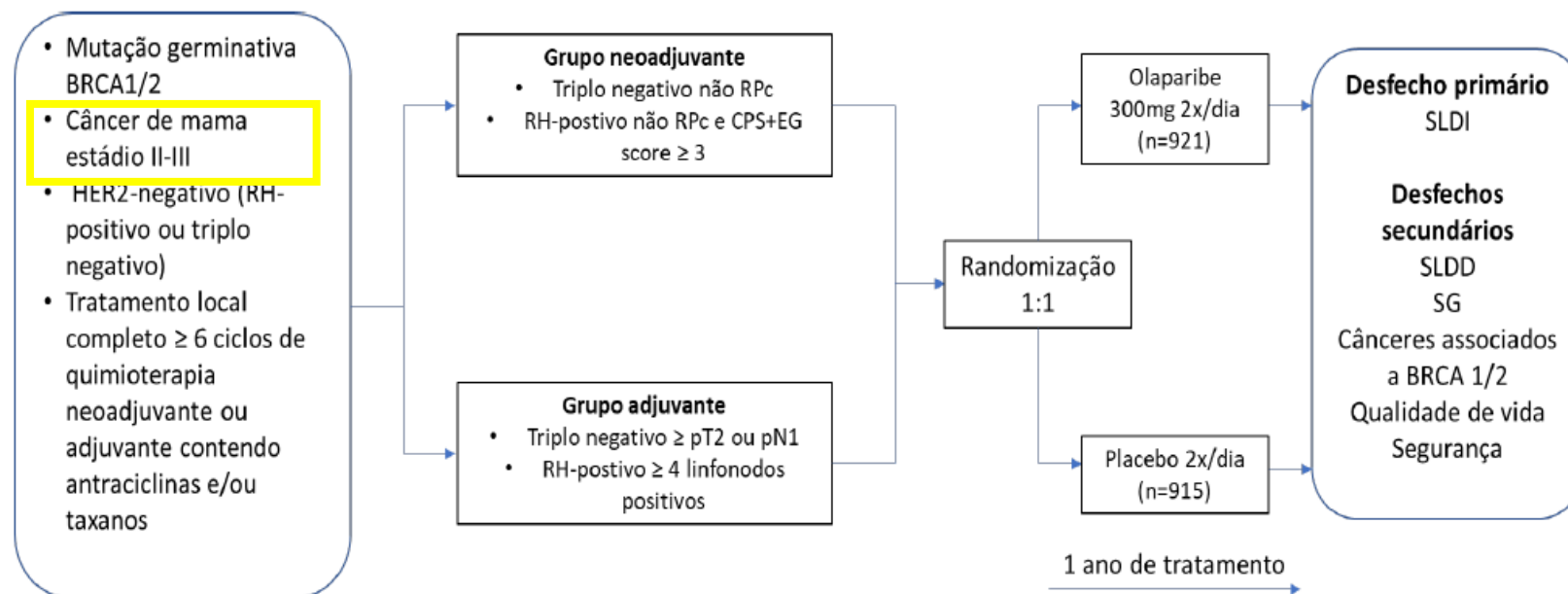
2 publicações provenientes de um ECR (OlympiA) estudo duplo cego, multicêntrico e controlado por placebo

- Desfechos de SG, SLDI, SLDD e de segurança:
  - ✓ Tutt et al., 2021: após 3 anos de acompanhamento
  - ✓ Geyer et al., 2022: após 4 anos de acompanhamento

# EVIDÊNCIAS – Tutt et al., 2021

- Desenho do estudo

Figura 10. Desenho do estudo



Notas: RPC = resposta patológica completa; T = tamanho do tumor; N = linfonodo; SLDI = sobrevida livre de doença invasiva; SLDD = sobrevida livre de doença à distância; SG = sobrevida global.

Os pacientes podiam utilizar terapia endócrina e com compostos de platina concomitantemente ao olaparibe.

População mista.

# EVIDÊNCIAS – Tutt et al., 2021

Características	Olaparibe (N = 921)	Placebo (N = 915)
<b>Quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante prévia - no (%)</b>		
Adjuvante	461 (50,1)	455 (49,7)
Neoadjuvante	460 (49,9)	460 (50,3)
Regime com antraciclina e taxano	871 (94,6)	849 (92,8)
Regime com antraciclina, sem taxano	7 (0,8)	13 (1,4)
Regime com taxano, sem antraciclina	43 (4,7)	52 (5,7)
Regime não informado	0	1 (0,1)
<6 ciclos de quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante	7 (0,8)	15 (1,6)
<b>Terapia neoadjuvante ou adjuvante à base de platina- no. (%)</b>		
Não	674 (73,2)	676 (73,9)
Sim	247 (26,8)	239 (26,1)
<b>Terapia hormonal concomitante (somente pacientes com receptor hormonal positivo) - no. / no. Total (%)</b>	146/168 (86,9)	142/157 (90,4)
<b>Status do receptor hormonal - no. (%)</b>		
Receptor de hormônio positivo e HER2 negativo	168 (18,2)	157 (17,2)
Triplo negativo	751 (81,5)	758 (82,8)

**- 81,5 % dos pacientes eram triplo negativo.**

**- 26% dos pacientes receberam um tratamento à base de platina.**

The clinical experts explained that the criteria for defining high risk were representative of how olaparib would be used in the NHS. They also explained that people with hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer (17.7%) in OlympiA were selected as having cancer with an equivalent high risk of relapse as people with triple-negative breast cancer (82.3%). The clinical experts explained that, in clinical practice, a higher proportion of people would have hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer. They said that the proportions in the trial reflected the lower prevalence of BRCA mutations in people with hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer, and their later enrolment into the trial. The committee agreed that the definition of high-risk early breast cancer in OlympiA was appropriate. It concluded that the trial was broadly generalisable to people who would have olaparib in the NHS.

Fonte: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta886/chapter/3-Committee-discussion>

## Study NCT02032823

Submitted Date: January 9, 2014 (v1)

O protocolo original do OlympiA (2014) incluía apenas pacientes triplo negativo.

Criteria: Inclusion Criteria:

- Histologically confirmed non-metastatic primary triple negative invasive adenocarcinoma of the breast.
- Invasive Triple Negative Breast Cancer
- Documented mutation in BRCA1 or BRCA2 that is predicted to be deleterious or suspected deleterious (known or predicted to be detrimental/lead to loss of function).
- Completed adequate breast and axilla surgery.
- Completed at least 6 cycles neoadjuvant or adjuvant chemotherapy containing anthracyclines, taxanes or the combination of both. Prior platinum as potentially curative treatment for prior cancer (e.g. ovarian) or as adjuvant or neoadjuvant treatment for breast cancer is allowed.
- ECOG 0-1.

Fonte: [https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02032823?V\\_1=View#StudyPageTop](https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02032823?V_1=View#StudyPageTop)

- População definida

A população definida foi de pacientes com câncer de mama inicial com alto risco de recorrência após tratamento cirúrgico, HER2 negativo, com mutação em *BRCA*, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. Essa população foi avaliada especificamente pelo estudo OlympiA<sup>10</sup>, de modo que a opção *ITT population* (população com intenção de tratar) no modelo é composta por pacientes com tumores RH-negativo e, portanto, triplo-negativos (TTN), e pacientes com tumores RH-positivo.

- Pacientes de alto risco

- De acordo com os critérios de inclusão do **OlympiA**, o alto risco clínico foi definido da seguinte forma:

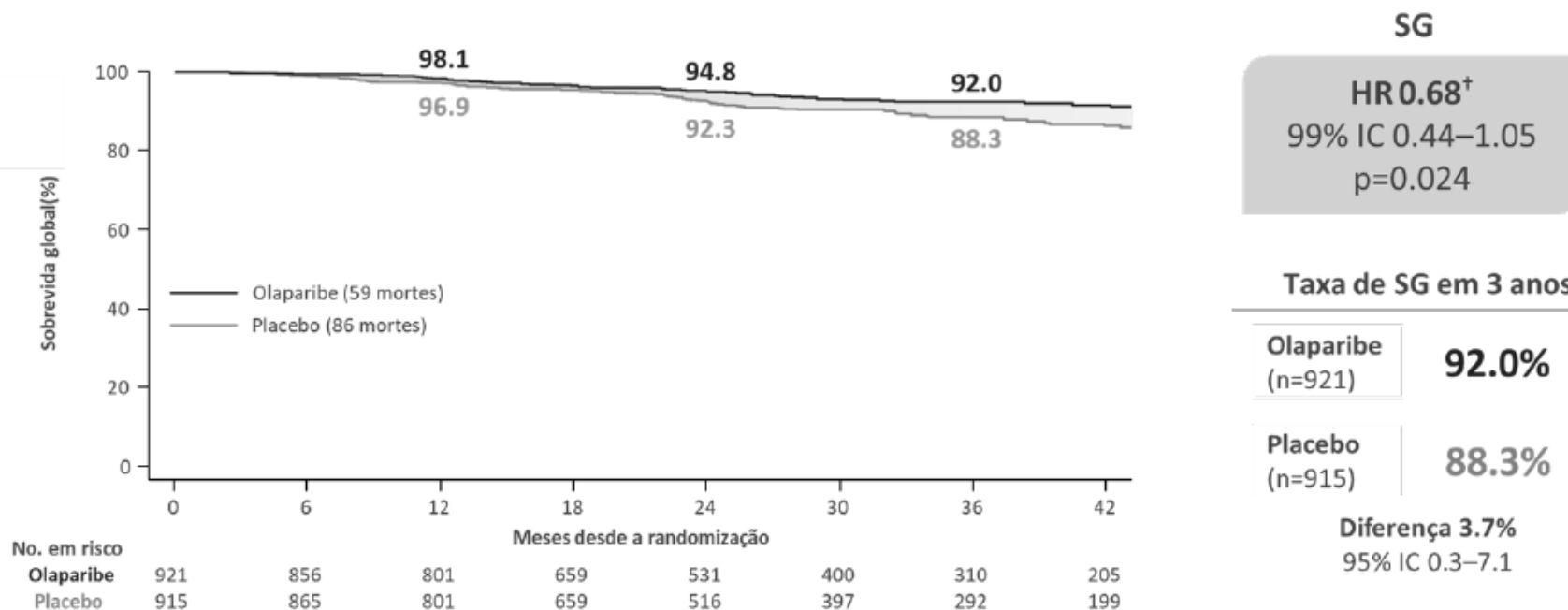
- Pacientes **triplo negativos** tratados com quimioterapia neoadjuvante tinham que apresentar **tumor invasivo residual na análise histopatológica**. Os pacientes que não receberam quimioterapia neoadjuvante, deveria estar presente o **envolvimento patológico dos linfonodos ou um tamanho do tumor de pelo menos 20 mm**.
- Pacientes com **HR+/HER2** submetidos à quimioterapia neoadjuvante também tinham que apresentar **tumor invasivo residual na análise histopatológica**. Além disso, eles precisavam apresentar uma pontuação **CPS-EG de pelo menos três**. Os pacientes que não receberam quimioterapia neoadjuvante deveriam ter pelo menos quatro linfonodos patologicamente envolvidos.

***Clinical and pathologic stage and estrogen receptor status and histologic grade (CPS-EG)***: considera o estadiamento clínico pré tratamento, o grau tumoral, os resultados para receptor de estrogênio e o estadiamento patológico pós tratamento.

# EVIDÊNCIAS – Tutt et al., 2021 – Sobrevida Global (SG)

- População geral – 3 anos de acompanhamento

Figura 13 - Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida global



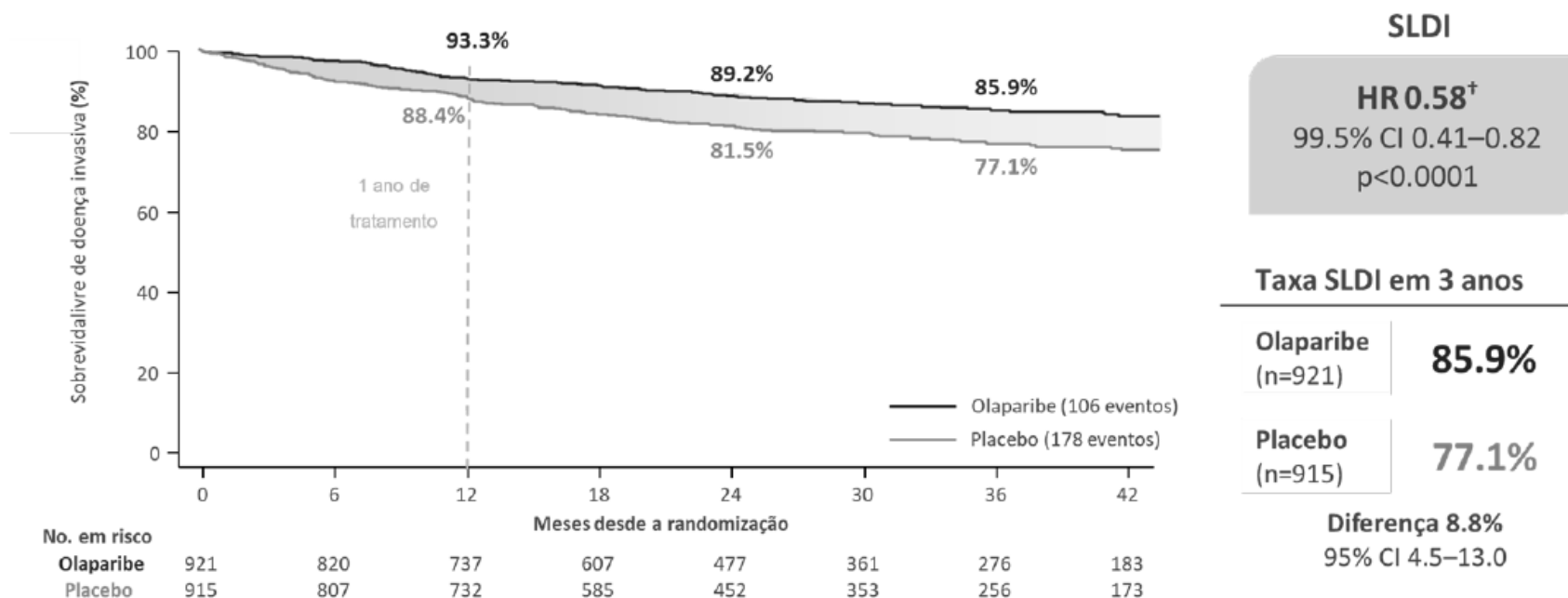
**Incerteza dos resultados apresentados para SG.**

- População mista: RH+/HER2- e triplo negativo.  
- Não atingiu a mediana.

# EVIDÊNCIAS – Tutt et al., 2021 – Sobrevida livre de doença invasiva (SLDI)

- População geral – 3 anos de acompanhamento

Figura 11. Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença invasiva



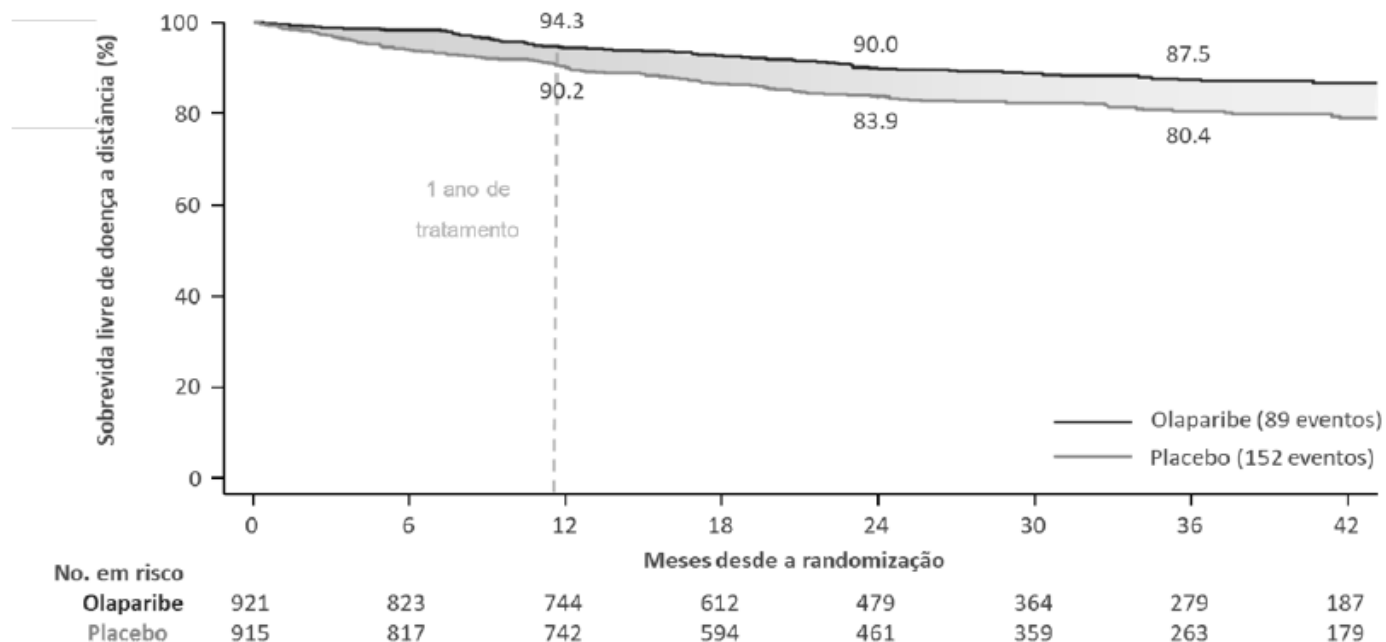
**Incerteza dos resultados apresentados para SLDI.**

- População mista: RH+/HER2- e triplo negativo.
- Não atingiu a mediana.



- População geral – 3 anos de acompanhamento

Figura 12 - Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença a distância



**HR 0.57<sup>†</sup>**  
99.5% IC, 0.39–0.83  
P<0.0001

**Taxa de SLDD em 3 anos**

**Olaparibe (n=921)**      **87.5%**

**Placebo (n=915)**      **80.4%**

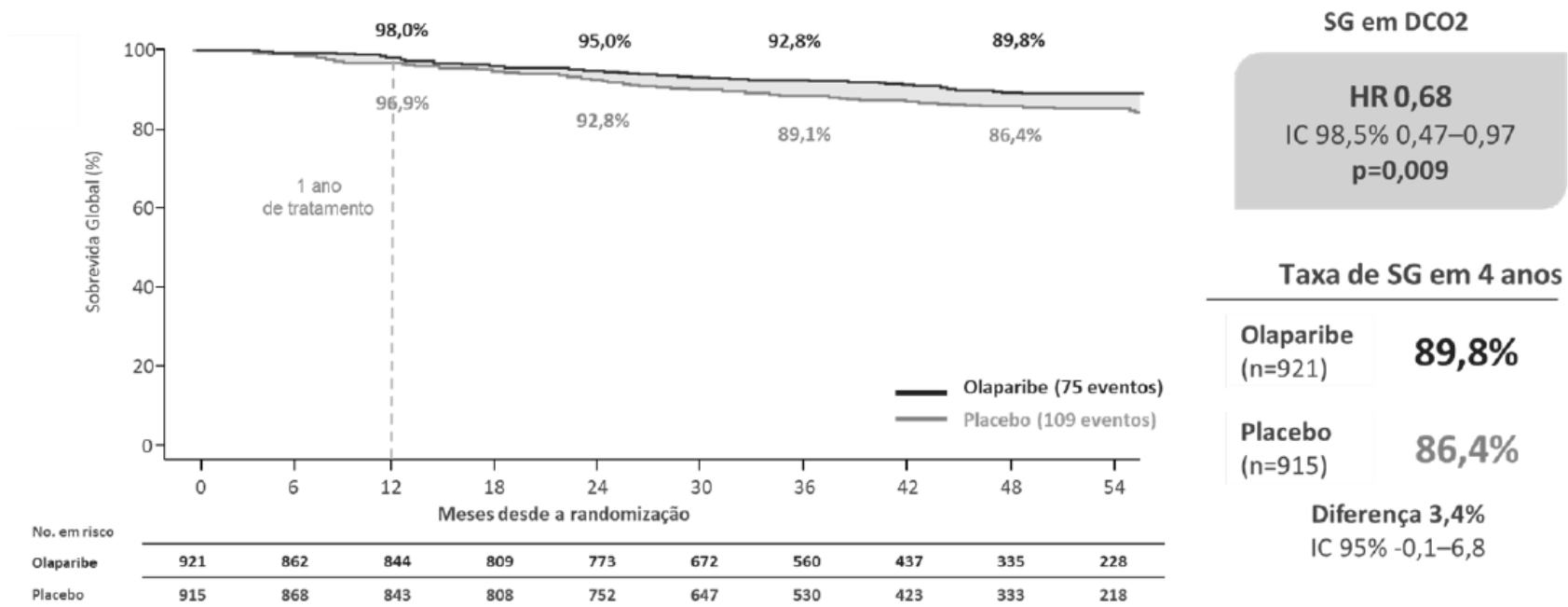
**Diferença 7.1%**  
95% IC, 3.0–11.1

**Incerteza dos resultados apresentados para SLDD.**

- População mista: RH+/HER2- e triplo negativo (TNBC).  
- Não atingiu a mediana.

- População geral – 4 anos de acompanhamento

Figura 15 - Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida global



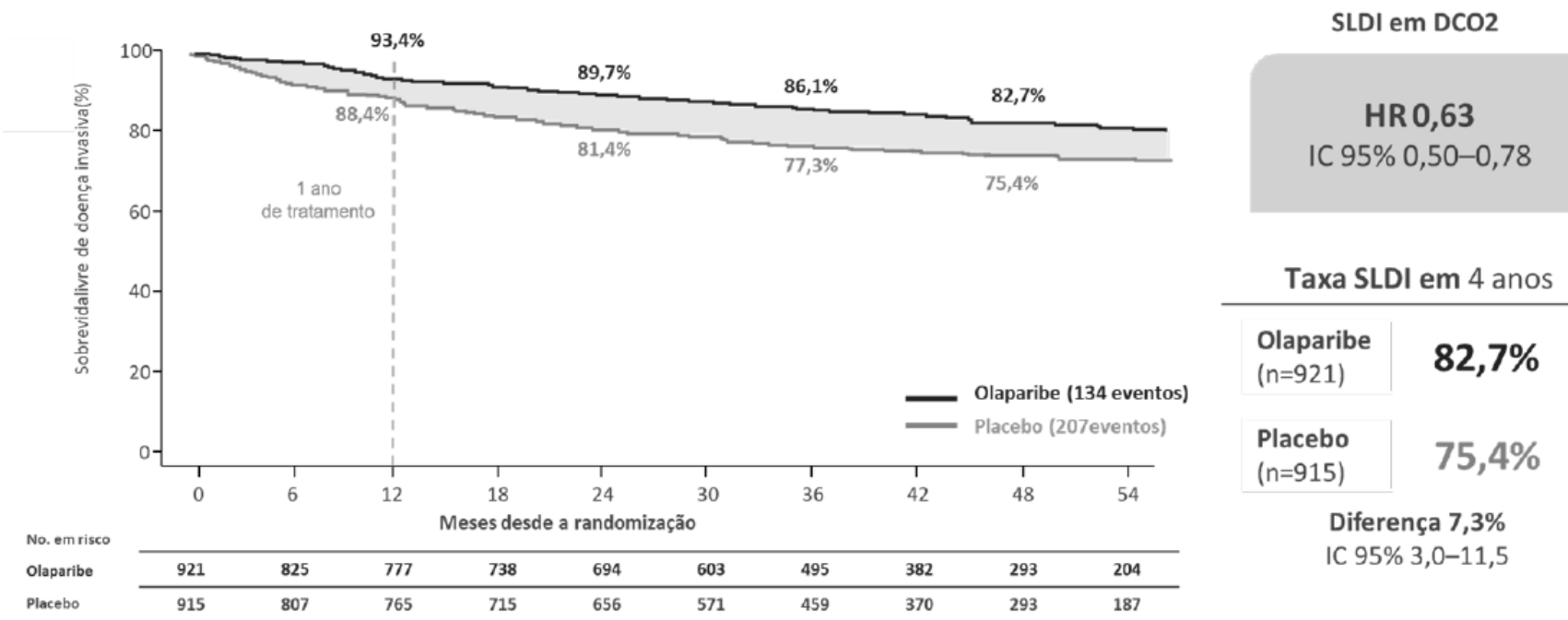
DCO2: data cut-off 2 (corte dos dados 2)

**Incerteza dos resultados apresentados para SG.**

- População mista: RH+/HER2- e triplo negativo (TNBC).
- O HR foi mantido.
- Ainda não alcança a mediana.

- População geral – 4 anos de acompanhamento

Figura 16 - Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença invasiva



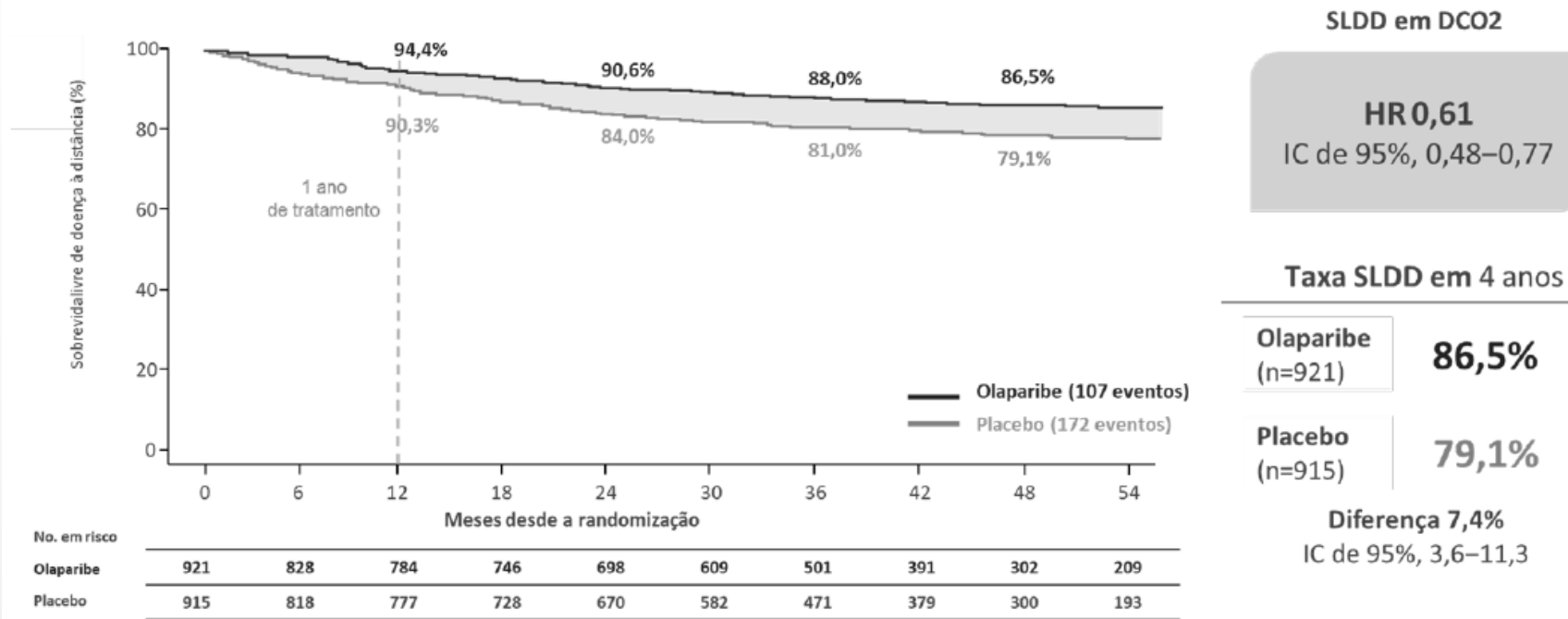
DCO2: data cut-off 2 (corte dos dados 2)

- População mista: RH+/HER2- e triplo negativo.
- Aumento do HR de 0,58 para 0,63 e redução do efeito.
- Ainda não alcança a mediana.

**Incerteza dos resultados apresentados para SLDI.**

- População geral – 4 anos de acompanhamento

Figura 17 - Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença a distância



DCO2: data cut-off 2 (corte dos dados 2)

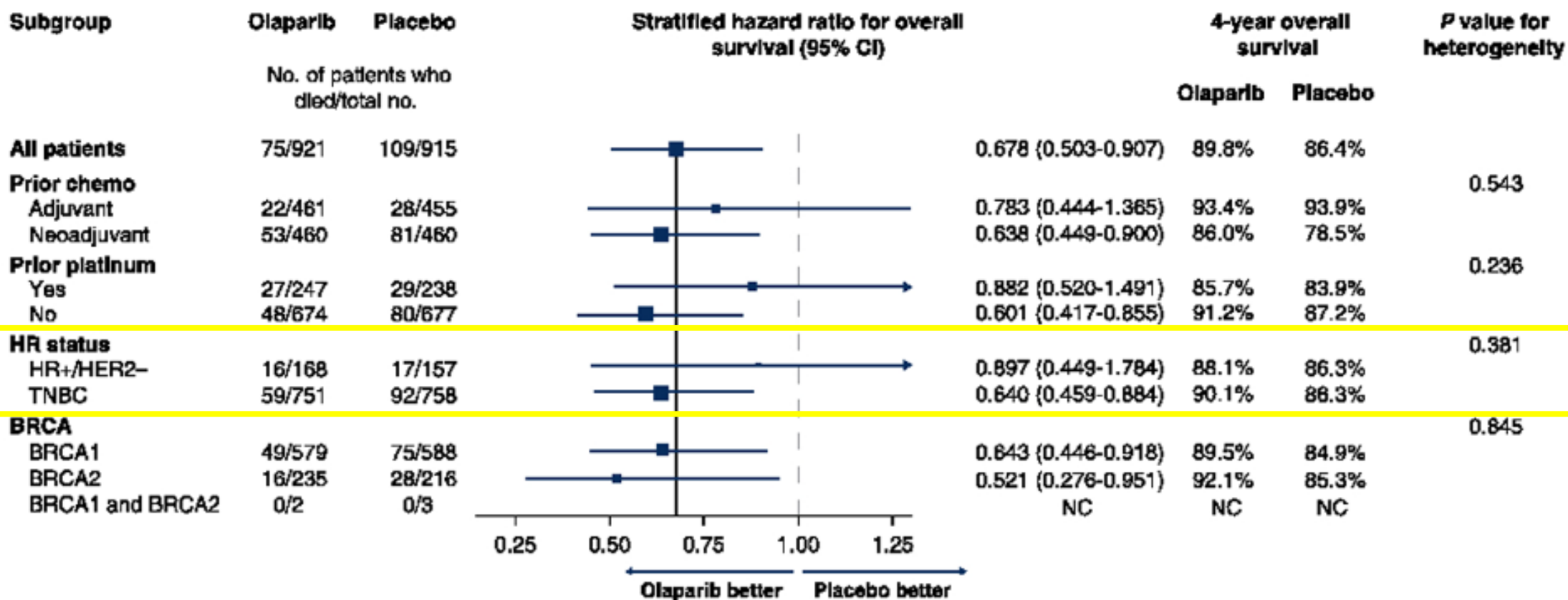
- População mista: RH+/HER2- e triplo negativo.
- Aumento do HR de 0,57 para 0,61 e redução do efeito.
- Ainda não alcança a mediana.

**Incerteza dos resultados apresentados para SLDD.**

# EVIDÊNCIAS – Geyer et al., 2022 (atualização) – Sobrevida global (SG)

- Dados estratificados

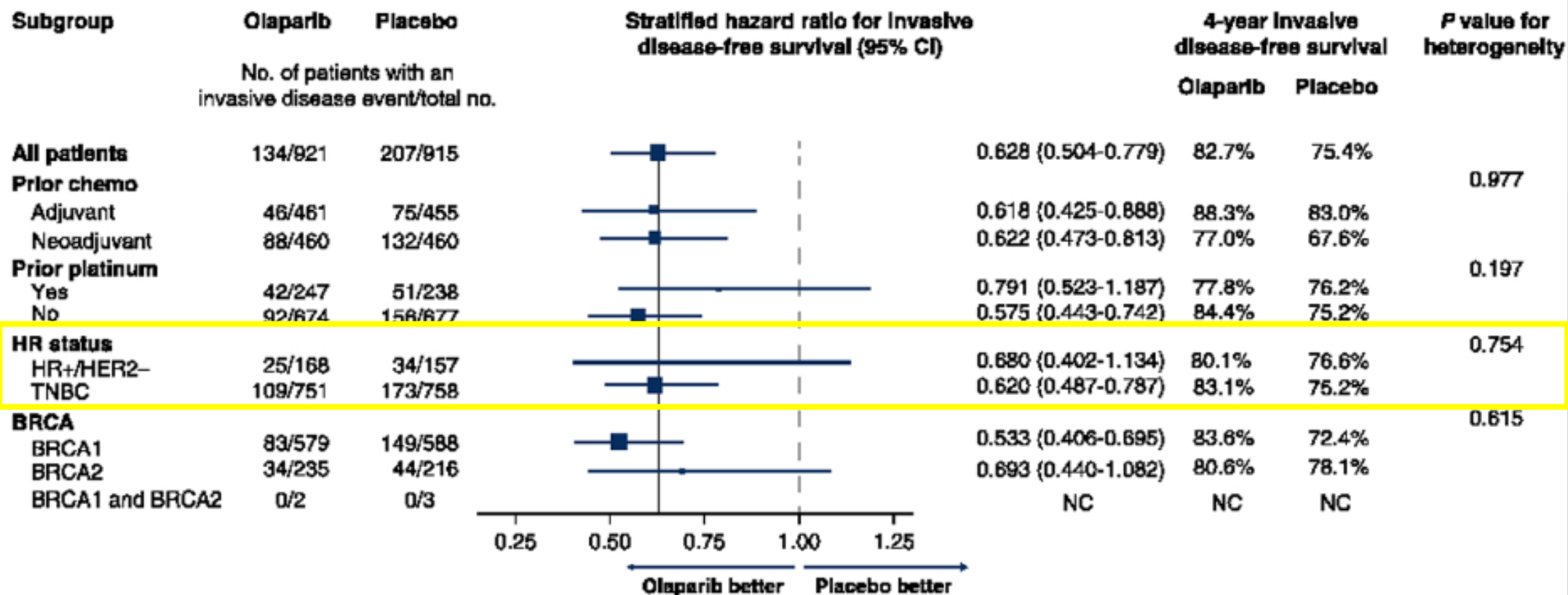
**A**



# EVIDÊNCIAS – Geyer et al., 2022 (atualização) – Sobrevida livre de doença invasiva (SLDI)

- Dados estratificados

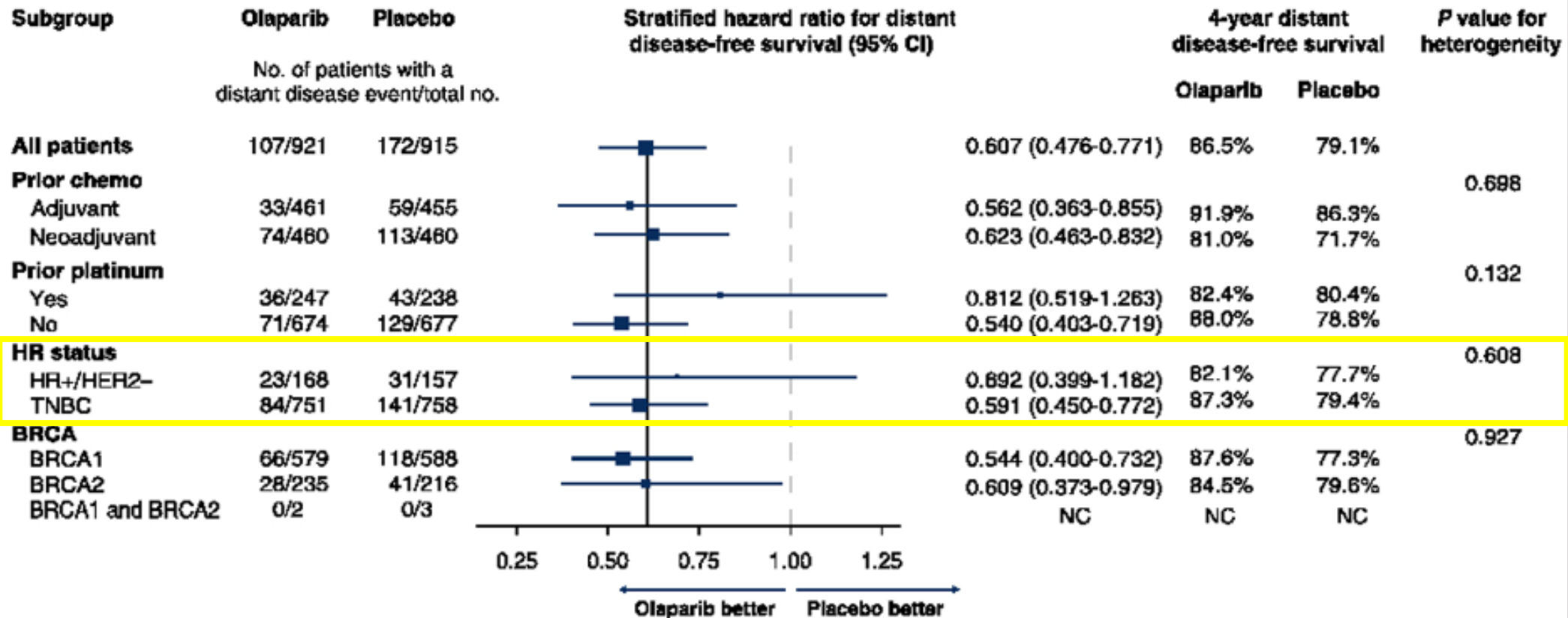
**B**



# EVIDÊNCIAS – Geyer et al., 2022 – Sobrevida livre de doença à distância (SLDD)

- Dados estratificados

**C**



# Segurança do olaparibe – OlympiA - Geyer et al., 2022

	Olaparib (N=911)				Placebo (N=904)			
	no. of patients (%)							
Adverse Event	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3*	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3*
<b>Overall</b>	836 (91.8)	211 (23.2)	402 (44.1)	223 (24.5)	758 (83.8)	268 (29.6)	388 (42.9)	102 (11.3)
Nausea	520 (57.1)	391(42.9)	122 (13.4)	7 (0.8)	213 (23.6)	187(20.7)	26 (2.9)	0 (0.0)
Fatigue	367 (40.3)	240(26.3)	111 (12.2)	16 (1.8)	248 (27.4)	188 (20.8)	54 (6.0)	6 (0.7)
<b>Anemia</b>	215 (23.6)	68 (7.5)	68 (7.5)	79 (8.7)	35 (3.9)	19 (2.1)	13 (1.4)	3 (0.3)
Vomiting	206 (22.6)	160 (17.6)	40 (4.4)	6 (0.7)	74 (8.2)	64 (7.1)	10 (1.1)	0 (0.0)
Headache	180 (19.8)	145 (15.9)	33 (3.6)	2 (0.2)	152 (16.8)	120 (13.3)	31 (3.4)	1 (0.1)
Diarrhea	160 (17.6)	125 (13.7)	32 (3.5)	3 (0.3)	124 (13.7)	96 (10.6)	25 (2.8)	3 (0.3)
Neutrophil count decreased	147 (16.1)	36 (4.0)	66 (7.2)	45 (4.9)	59 (6.5)	17 (1.9)	35 (3.9)	7 (0.8)
White blood cell count decreased	144 (15.8)	42 (4.6)	75 (8.2)	27 (3.0)	52 (5.8)	27 (3.0)	22 (2.4)	3 (0.3)
Decreased appetite	119 (13.1)	101 (11.1)	16 (1.8)	2 (0.2)	53 (5.9)	45 (5.0)	8 (0.9)	0 (0.0)
Dysgeusia	107 (11.7)	101 (11.1)	6 (0.7)	0 (0.0)	38 (4.2)	36 (4.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
Dizziness	104 (11.4)	91 (10.0)	12 (1.3)	1 (0.1)	66 (7.3)	60 (6.6)	5 (0.6)	1 (0.1)
Arthralgia	89 (9.8)	64 (7.0)	23 (2.5)	2 (0.2)	115 (12.7)	91 (10.1)	22(2.4)	2 (0.2)

**O EA de Grau 3 com uma incidência superior a 5% foi a anemia, e 5,8% dos pacientes tratados com olaparibe necessitaram de transfusão de sangue versus 0,9% no grupo placebo. Reconhecendo o potencial de toxicidade hematológica, os pacientes em uso de olaparibe devem ser monitorados rotineiramente.**



**Tabela 3: Principais características dos modelos.**

Característica	Definição
<b>Tipo de avaliação econômica e modelo</b>	Modelo semi-Markoviano, sendo realizada análise de custo-utilidade para o desfecho primário.
<b>População</b>	Pacientes com câncer de mama inicial de alto risco <sup>a</sup> após tratamento cirúrgico, que foram tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, e tumor HER2 negativo, com mutação em <i>BRCA</i> .
<b>Intervenção</b>	Tratamento adjuvante com olaparibe associado aos cuidados usuais. Dose de 600 mg/dia, por um período limitado máximo de 1 ano. Tratamentos subsequentes no caso de progressão.
<b>Comparador</b>	Cuidados usuais, com tratamentos subsequentes no caso de progressão.
<b>Horizonte temporal</b>	Tempo de vida ( <i>lifetime</i> ), com censura aos 100 anos
<b>Perspectiva de custos</b>	Saúde Suplementar Brasileira
<b>Taxa de desconto</b>	5% para custos e para efetividade
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Custo médio dos tratamentos</li><li>- Anos de vida ajustados para qualidade (QALY) para cada um dos tratamentos</li><li>- Razão de custo-utilidade incremental (R\$/QALY)</li></ul>
<b>Análise de sensibilidade</b>	Determinística e probabilística
<b>Cálculo das estimativas</b>	Realizado no software Microsoft Excel

<sup>a</sup>Pacientes de alto risco foram definidas no estudo OlympiA segundo a quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante e perfil do receptor hormonal (Tabela 2).

BRCA: gene *Breast Cancer*; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano.

Fonte: elaboração própria

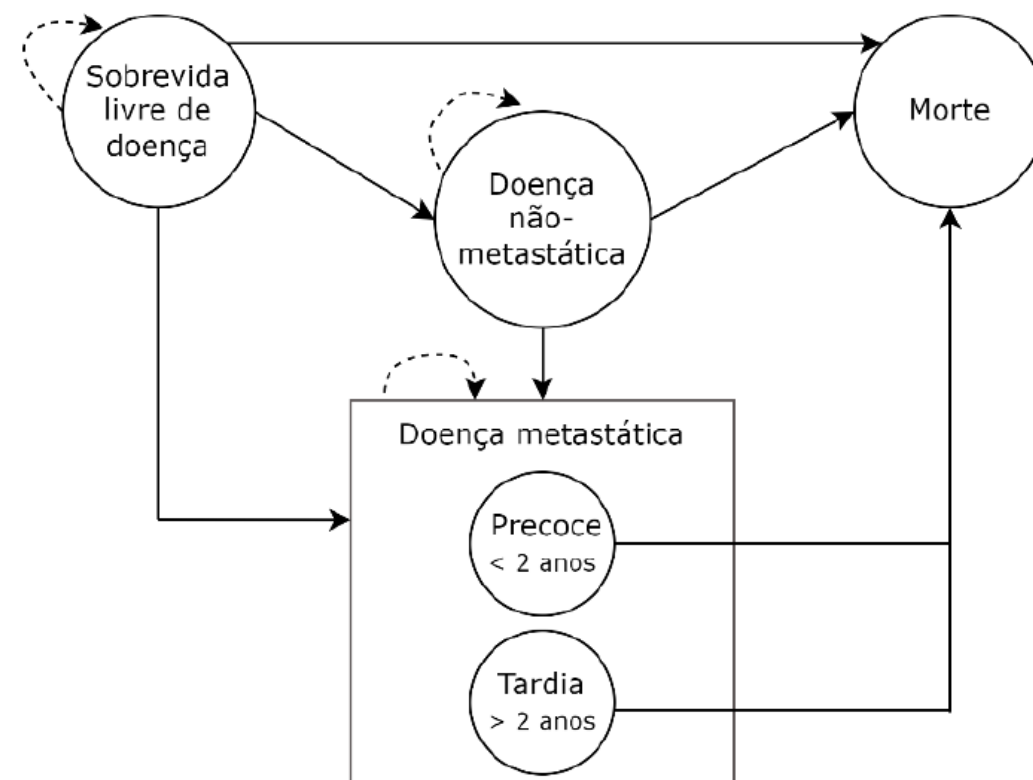
# AVALIAÇÃO ECONÔMICA

- Estrutura do modelo (Markov).

A estrutura do modelo transicional está apresentada na Figura 1, consistindo nos seguintes estados de saúde:

- Sobrevida livre de doença (SLD);
- Doença não-metastática (DNM);
- Doença metastática precoce (DMP);
- Doença metastática tardia (DMT);
- Morte (estado absorptivo).

**Figura 1: Estrutura do modelo (estados transicionais).**



# AValiação EconôMica

- Dados de utilidade não foram provenientes do estudo pivotal.

**Tabela 7: Valor de utilidade conforme tratamento, em cada estado de saúde.**

	Utilidade	Fonte
Sem progressão (SLD)	0,824	Santos 2021 <sup>26</sup>
Progressão não-metastática (DNM)	0,729	Guerra 2019 <sup>27</sup>
Doença metastática precoce	0,689	Guerra 2019 <sup>27</sup>
Doença metastática tardia	0,689	Guerra 2019 <sup>27</sup>

<sup>a</sup> Valores com aplicação do desconto de 5%.

Fonte: elaboração própria.

## Breast Cancer Quality of Life and Health-state Utility at a Brazilian Reference Public Cancer Center

Renata Leborato Guerra, Neilane Bertoni Dos Reis, Flávia De Miranda Corrêa, Myrian Machado Fernandes, Ricardo Ribeiro Alves Fernandes, Marianna De Camargo Cancela, Rodrigo Moura De Araújo, Susanne Crocamo, Marisa Santos & Liz Maria De Almeida

**- Os dados do estudo pivotal mostraram que a qualidade de vida global não piorou durante os 12 meses de tratamento.**

# AVALIAÇÃO ECONÔMICA – custo-utilidade e custo-efetividade

- Incertezas relacionadas aos resultados os parâmetros utilizados apresentados

**Tabela 24: Custo-utilidade conforme cenário de desoneração tributária.**

Cenário	Custo incremental <sup>a</sup>	Razão de custo-utilidade incremental
Cenário base (PF 18%)	R\$ 369.578	R\$ 391.525 / QALY
Análise de sensibilidade (PF 0%)	R\$ 291.512	R\$ 308.823 / QALY

<sup>a</sup> Valores com taxa de desconto de 5%.

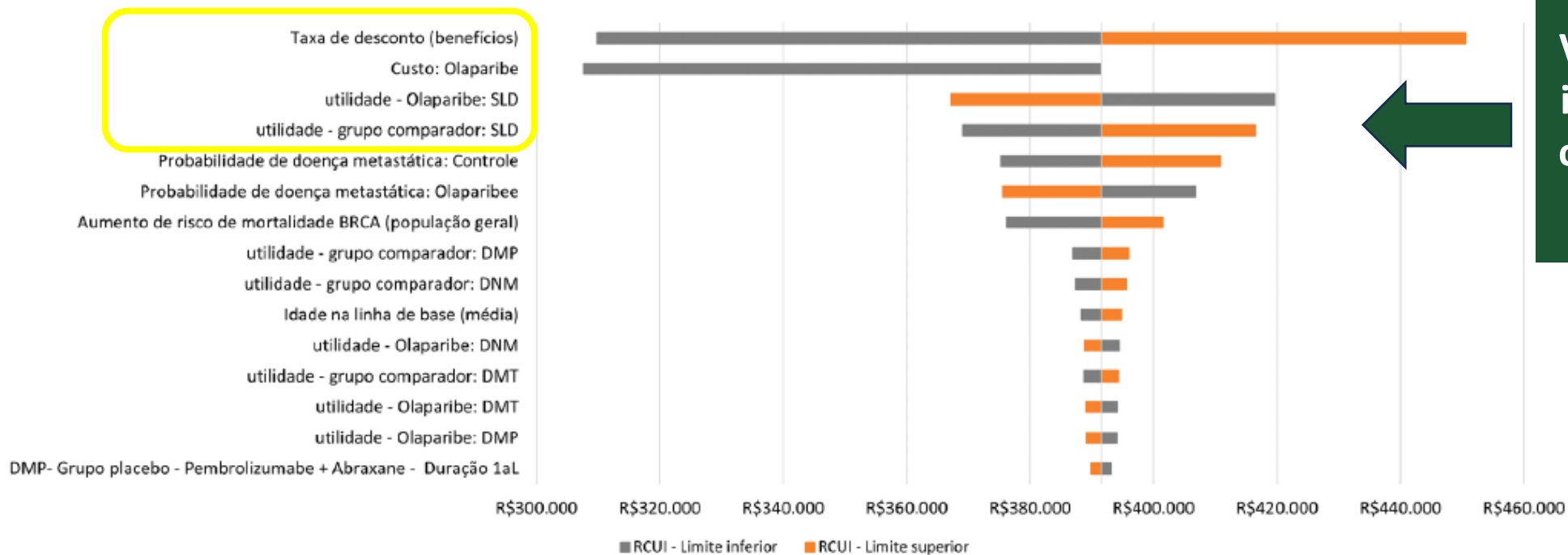
Fonte: elaboração própria

**Cerca de 10 vezes o limiar de  
custo-efetividade adotado  
pela CONITEC.**

# AValiação EconôMica – custo-utilidade

- Incertezas relacionadas aos resultados os parâmetros utilizados apresentados

**Figura 11: Diagrama de tornado (ASDU – Análise de Sensibilidade Determinística Univariada)**



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

# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- Método epidemiológico

**Tabela 2: Parâmetros da população referente à doença.**

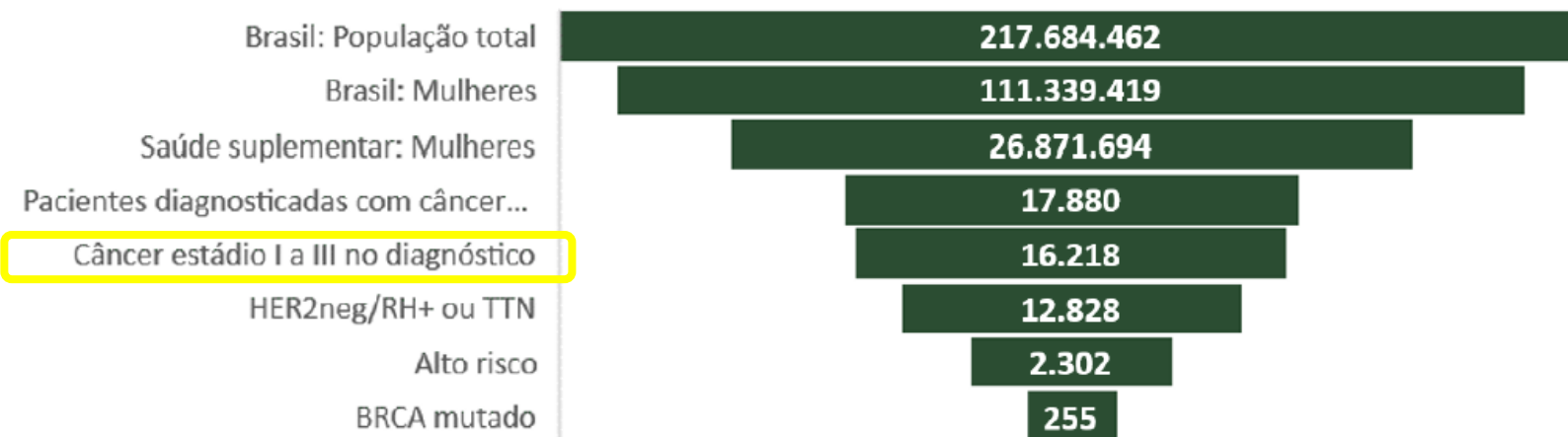
Parâmetro	Estimativa	Fonte
Cobertura saúde suplementar (mulheres)	24,13%	IBGE 2020 <sup>4</sup> , ANS TABNET <sup>5</sup>
Proporção de câncer de mama na população adulta	66,54 / 100.000 mulheres	INCA 2022 <sup>1</sup>
Proporção de pacientes elegíveis à cirurgia (estadio I-III)	90,7%	Junior 2018 <sup>6</sup>
<b>Pacientes com tumor triplo negativos (TTN)</b>	21%	AMAZONA III <sup>7</sup>
Alto risco, entre os pacientes TTN	46,8%	Dannehl 2023 <sup>8</sup>
Mutação BRCA, entre os pacientes TTN	13,8%	Tung 2016 <sup>9</sup>
<b>Pacientes com tumor HER2-/RH+</b>	58,1%	AMAZONA III <sup>7</sup>
Alto risco, entre os pacientes HER2-/RH+	7,5%	Dannehl 2023 <sup>8</sup>
Mutação BRCA, entre os pacientes HER2-/RH+	5%	Tung 2016 <sup>9</sup>

HER2-: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano negativo; RH+: receptores hormonais positivos

Fonte: elaboração própria

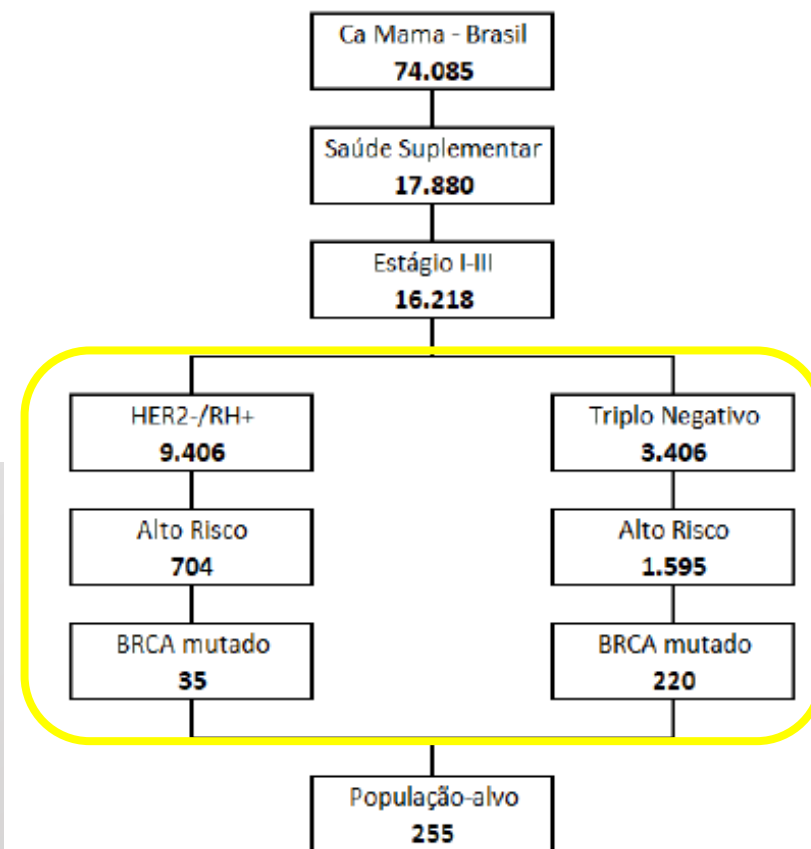
# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Figura 1: Demonstração gráfica da evolução da população total à população alvo em 2024 (funil de pacientes).



Fonte: elaboração própria.

Figura 2: Fluxograma de pacientes – definição da população alvo em 2024.



Fonte: elaboração própria.

# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- Market share pode estar subestimado.

**Tabela 4: Curva de adoção para o uso de olaparibe no tratamento do câncer de mama.**

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes novos	255	257	259	260	262
Taxa de adoção	40%	50%	60%	70%	80%
Pacientes iniciando olaparibe	102	129	155	182	209
Pacientes em uso ou que utilizaram olaparibe <sup>a</sup>	102	231	386	568	777

<sup>a</sup>O tratamento com olaparibe tem duração finita de 12 meses, assim, os pacientes que iniciam o uso no Ano 1 não estão mais em uso deste medicamento no Ano 2 (e assim consecutivamente). Embora permaneçam com os benefícios da terapia (redução de recorrência a longo prazo), reduzindo o impacto de custos nos anos subsequentes.

Fonte: elaboração própria.



# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

**Tabela 13: Custos referentes ao cenário atual, sem oferta do olaparibe.**

Ano		2024	2025	2026	2027	2028	Total
<b>Taxa de adoção</b>		--	--	--	--	--	-
<b>Pacientes</b>	Olaparibe	0	0	0	0	0	-
	Cuidado usuais	255	513	771	1.031	1.293	-
<b>Custos</b>	Olaparibe	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	
	Cuidado usuais	R\$ 8.205.294	R\$ 13.863.003	R\$ 17.979.456	R\$ 21.068.743	R\$ 23.447.563	R\$ 84.564.059
<b>Custo total</b>		R\$ 8.205.294	R\$ 13.863.003	R\$ 17.979.456	R\$ 21.068.743	R\$ 23.447.563	R\$ 84.564.059

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 14: Custos referentes ao cenário alternativo, no qual há oferta do olaparibe.**

Ano		2024	2025	2026	2027	2028	Total
<b>Market share</b>		40%	50%	60%	70%	80%	-
<b>Pacientes</b>	Olaparibe	102	231	386	568	777	-
	Cuidado usuais	153	282	385	463	516	-
<b>Custos</b>	Olaparibe	R\$ 42.204.781	R\$ 54.614.671	R\$ 67.363.289	R\$ 80.377.095	R\$ 93.521.030	R\$ 338.080.866
	Cuidado usuais	R\$ 4.923.176	R\$ 7.492.052	R\$ 8.562.045	R\$ 8.593.912	R\$ 7.879.468	R\$ 37.450.654
<b>Custo total</b>		R\$ 47.127.957	R\$ 62.106.723	R\$ 75.925.335	R\$ 88.971.006	R\$ 101.400.498	R\$ 375.531.520

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 15: Impacto orçamentário total e a cada ano.**

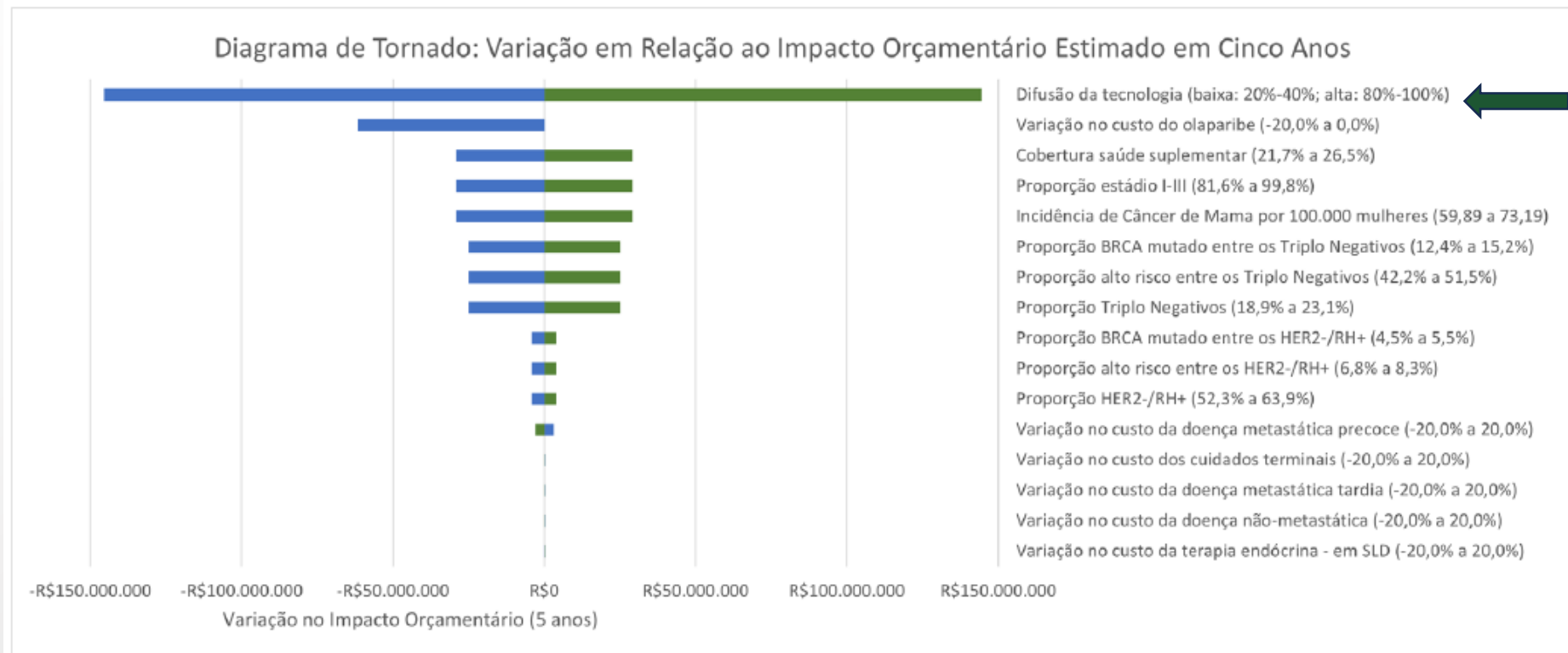
	2024	2025	2026	2027	2028	Total
<b>Cenário atual</b>	R\$ 8.205.294	R\$ 13.863.003	R\$ 17.979.456	R\$ 21.068.743	R\$ 23.447.563	R\$ 84.564.059
<b>Cenário alternativo</b>	R\$ 47.127.957	R\$ 62.106.723	R\$ 75.925.335	R\$ 88.971.006	R\$ 101.400.498	R\$ 375.531.520
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 38.922.663	R\$ 48.243.719	R\$ 57.945.879	R\$ 67.902.263	R\$ 77.952.936	R\$ 290.967.461

Fonte: elaboração própria.

# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

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

**Figura 4: Variação do impacto orçamentário em cinco anos – análise de sensibilidade determinística univariada.**



**Variável com maior impacto no modelo.**

## AGÊNCIAS DE ATS

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

## **CADTH** – fevereiro de 2023



- Na avaliação apresentada pelo proponente, a avaliação o RCEI para olaparibe foi de **US\$ 157.407/QALY** para as populações HER2-/HR+ e triplo negativo.
- O CADTH refez o modelo com a separação das populações triplo negativo e RH+/HER2- e obteve os seguintes resultados:
  - Para o subgrupo triplo negativo: RCEI de US\$ 43.599/QALY.
  - Para o subgrupo HR+ HER2-: RCEI de US\$ 157.407/QALY.
- A agência concluiu que seria necessária uma **redução de preço de 67%** para que o olaparibe fosse custo-efetivo no **subgrupo HR+/HER2-**, com um limiar de custo-efetividade de US\$ 50.000/QALY.
- Além disso, o CADTH recomenda o reembolso do olaparibe sob condições que correspondam aos critérios do ensaio.


## NICE – fevereiro de 2023

Recomendou a incorporação. No entanto, após a avaliação preliminar da agência, foi incluído um **acordo comercial**, no qual houve uma redução substancial do RCEI par atender o limiar de £30.000/QALY.

### Price

- 2.3 The list price is £2,317.50 per 56-pack of 150 mg tablets (excluding VAT; BNF online accessed January 2023).
- 2.4 The company has a [commercial arrangement](#). This makes olaparib available to the NHS with a discount. The size of the discount is commercial in confidence. It is the company's responsibility to let relevant NHS organisations know details of the discount.

Quantia   GBP ⇌ Converter para   BRL

**1,000 GBP = 6,357 BRL**  
Câmbio comercial às 12:45 UTC 

[Acompanhar essa taxa de câmbio](#) [Enviar dinheiro](#)

### Preço lista

Convertendo seria R\$ 14.732,35

SUBSTÂNCIA	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PF 0%	PF 18%
OLAPARIBE	LYNPARZA COMPRIMIDOS	100 MG COM REV CT BL AL AL PVC X 56	14232.28	17834.63
OLAPARIBE	LYNPARZA COMPRIMIDOS	150 MG COM REV CT BL AL AL PVC X 56	14232.28	17834.63

- Considerando as incertezas das evidências:
  1. População triplo negativa (81,5%) no estudo OlympiA no braço comparador olaparibe e parece que esse grupo que reflete os resultados da população geral.
  2. Dados imaturos para os desfechos duro (SG) e substitutivo (SLDI).
  3. População de alto risco.
  4. Utilização concomitante de terapia endócrina e compostos de platina.
- Incerteza nas premissas utilizadas na análise econômica e IO.
- Alto impacto orçamentário incremental: 291 milhões em 5 anos.
- Impossibilidade de adotar mecanismos de compartilhamento de riscos baseados em desfechos e de negociação de preços.
- O RCUI apresentado ser cerca de 10 vezes o limiar de custo-efetividade adotado pela CONITEC.

Recomenda, por ora, a **NÃO INCORPORAÇÃO** da tecnologia na Saúde Suplementar.



# FenaSaúde

Federação Nacional  
de Saúde Suplementar



[www.fenasaude.org.br](http://www.fenasaude.org.br)



[/fenasaude/](https://www.instagram.com/fenasaude/)



[/fenasaudeoficial](https://www.facebook.com/fenasaudeoficial)



[/fenasaude/](https://www.linkedin.com/company/fenasaude/)



[/FenaSaúdeCanal](https://www.youtube.com/channel/UCFenaSaúdeCanal)



[/fenasaudeoficial](https://www.tiktok.com/@fenasaudeoficial)

**UAT 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**

**RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC**

**27ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**20/03/2024**



- **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

Em pacientes com câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo e BRCA mutado, previamente submetidas à quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, o uso de olaparibe na dose/dia 600 mg por 01 ano, comparado à conduta padrão para prevenção de recidivas/mortalidade (em pacientes RH+, hormonioterapia 5 anos + placebo da intervenção; e, nos casos RH-, monitorização clínica por tempo indeterminado + placebo da intervenção) - é seguro e eficaz, conforme demonstrado pelo efeito nos desfechos de SG em 1,2 e 5 anos; sobrevida livre de doença invasiva (SLDI), sobrevida livre de doença à distância (SLDD), qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e eventos adversos ?

<p><b>P</b> (população)</p>	<p>Pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco com QT neoadjuvante + cirurgia HER2 -, HR-, BRCA1 mutado / HER2 -, HR+, BRCA2 mutado</p>
<p><b>I</b> (intervenção)</p>	<p>Para pacientes HR-: Olaparibe por um ano Para pacientes HR+: Bloqueio hormonal (5 anos) + Olaparibe por um ano</p>
<p><b>C</b> (comparadores)</p>	<p>Para pacientes HR-: conduta padrão (monitorização clínica com tratamento de progressão com QT) + placebo de olaparibe por um ano Para pacientes HR+: bloqueio hormonal (5 anos) + Placebo de olaparibe por um ano</p>
<p><b>O</b> (desfecho)</p>	<p><b>Primários:</b> Sobrevida Global (SG), Sobrevida livre de doença invasiva (SLDI), Sobrevida livre de doença à distância (SLDD), Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) <b>Secundários:</b> Eventos adversos</p>
<p><b>T</b> (tipos de estudos)</p>	<p>RS com ou sem meta-análise que incluam ECR fase III, Estudos primários: ECRs de fase III Na sua ausência, poderão ser incluídos estudos observacionais comparados bem delineados com seguimento mínimo de 1 ano, especialmente para desfechos de segurança</p>

Estudo	População	Intervenção x Comparador	Desfechos e time point da avaliação	Financiamento
Tutt (2021) ECR OlimpyA Multicêntrico	Pacientes com câncer de mama precoce negativo para receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas da linha germinativa BRCA1 ou BRCA2 e fatores clinicopatológicos de alto risco que receberam tratamento local e quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. (n=1836)	Olaparibe (300 mg) VO 2x dia por 52 semanas x Comprimidos de placebo VO 2x dia por 52 semanas	Sobrevida livre de doença invasiva (3 anos) Sobrevida livre de doença à distância (3 anos) Sobrevida global (3 anos) Segurança (3 anos) Qualidade de vida (1 ano)	AstraZeneca e Merk
Yamauchi (2023) Japão Estudo observacional do ECR OlimpyA	Subconjunto de pacientes do Japão no ensaio OlimpyA de fase 3. (n=140)	Olaparibe (300 mg) VO 2x dia por 52 semanas  versus  Comprimidos de placebo VO 2x dia por 52 semanas	Sobrevida livre de doença invasiva (3 anos) Sobrevida livre de doença à distância (3 anos) Sobrevida global (3 anos) Segurança	AstraZeneca e Merk

Estudo	População	Intervenção versus Comparador	Desfechos e time point da avaliação	Financiamento
Geyer (2022) Estudo observacional do ECR OlympiA	Pacientes do ECR OlympiA (n=1836)	Olaparibe (300 mg) VO 2x dia por 52 semanas  x  Comprimidos de placebo VO 2x dia por 52 semanas	Sobrevida livre de doença invasiva (4 anos) Sobrevida livre de doença à distância (4 anos) Sobrevida global (4 anos) Segurança (4 anos)	AstraZeneca e Merk

- Foram selecionados três estudos decorrentes do ECR Olympia (Tutt et al.). O ECR OlympiA começou em 22 de abril de 2014, e em 27 de março de 2020 o último participante foi examinado ou recebeu a intervenção para coletar dados finais para a medida do desfecho primário - SLDI)
  - A data para a conclusão do estudo está estimada para maio de 2029
- O estudo realizado por Yamauchi (2023) apresenta dados relatados a partir da primeira análise provisória pré-especificada (março de 2020) e da segunda análise provisória de SG pré-especificada e orientada por eventos (julho de 2021) em pacientes do Japão
- O estudo realizado por Geyer (2022) relata resultados da segunda análise provisória (julho de 2021) com atualizações dos desfechos sobrevida livre de doença invasiva, sobrevida livre de doença à distância, sobrevida global e informações de segurança

❑ Conforme RAC, resumidamente, temos que os desfechos por estudo:

❖ **Tutt, 2021, ECR OlympiA, N= 1836**

▪ **SLDI:** HR = 0.58 (IC 95% 0,41–0,82)\*, P<0.001

➤ Status do receptor hormonal:

➤ *HR+ and HER2-/HR* = 0,70 (IC 95% 0,38–1,27);

➤ *TNBC:* HR = 0,56 (0,43–0,73)\*

➤ Mutação germinativa BRCA

➤ *BRCA1:* HR = 0,52 (IC 95% 0,39–0,70)\*

➤ *BRCA2:* HR = 0,52 (0,30–0,86)\*

➤ BRCA1 e BRCA2 - Não calculado

▪ **SLDD:** HR= 0,57, (IC 99,5%, 0,39 a 0,83; P<0,001)\*

## ❖ Tutt, 2021, ECR OlympiA, N= 1836 - continuação

- **SG:** HR = 0,68, (IC 99%, 0,44 a 1,05), P=0.02. Olaparibe: 59 mortes e Placebo: 86 mortes

### ▪ Segurança:

- ✓ Qualquer evento adverso (EA): Olaparibe:835 (91,7%), Placebo: 753 (83,3%);
- ✓ Eventos adversos sérios: Olaparibe:79 (8,7%), Placebo: 76 (8,4%);
- ✓ Evento adverso de interesse pessoal: Olaparibe: 30 (3,3%), Placebo: 46 (5,1%);
- ✓ Evento adverso grau  $\geq 3$ : Olaparibe: 221 (24,3%), Placebo: 102 (11,3%);
- ✓ Evento adverso grau 4: Olaparibe: 17 (1,9), Placebo: 4 (0,4);
- ✓ Evento adverso que levou a óbito: Olaparibe: 1 (0,1%), Placebo: 2 (0,2%);
- ✓ EA que levou à descontinuação permanente de olaparibe ou placebo: Olaparibe: 90 (9,9%), Placebo: 38 (4,2%).

## ❖ Tutt, 2021, ECR OlympiA, N= 1836 - continuação

### ▪ Em relação aos eventos adversos:

- Evento adverso de interesse pessoal: leucemia mielóide aguda, síndrome mielodisplásica, pneumonia e novo câncer primário.

O grupo placebo apresentou maiores eventos adversos de interesse especial e que levou ao óbito.

Evento adverso que levou a óbito no Olaparibe foi a parada cardíaca e, no placebo, leucemia mielóide aguda e câncer de ovário.



## ❖ Tutt, 2021, ECR OlympiA, N= 1836 - continuação

Na análise do ECR (OlimpyA no clinical trials) são apresentados resultados de duas avaliações de **qualidade de vida**.

- **Avaliação Funcional da Terapia de Fadiga Crônica (FACIT-Fatigue em 6, 12, 18 e 24 meses) e**
- **Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30 em 6, 12, 18 e 24 meses).**

Em todas as análises para ambas as ferramentas não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

❖ **Geyer, Observacional do ECR OlympiA, N= 1836, (2022) , quatro anos de seguimento.**

- **SLDI:** HR= 0,628 (IC95% 0,504-0,779) \*
- **SLDD:** HR=0,607 (IC95% 0,476-0,771) \*
- **SG:** HR= 0,678 (IC95%0,503-0,907) \*
- **Eventos Adversos:**
  - ✓ Qualquer evento adverso: Olaparibe: 836 (91,8%), Placebo: 758 (83,8%);
  - ✓ Eventos adversos sérios: Olaparibe:79 (8,7%), Placebo: 78 (8,6%);
  - ✓ Evento adverso de interesse pessoal: Olaparibe: 31 (3,4%), Placebo: 51 (5,6%);
  - ✓ Evento adverso grau  $\geq 3$ : Olaparibe: 223 (24,5%), Placebo: 102 (11,3%);
  - ✓ Evento adverso grau 4: Olaparibe: 17 (1,9) , Placebo: 4 (0,4);
  - ✓ Evento adverso que levou a óbito: Olaparibe: 1 (0,1%), Placebo: 2 (0,2%);
  - ✓ EA que levou à descontinuação permanente de olaparibe ou placebo: Olaparibe: 98 (10,8%), Placebo: 42 (4,6%)

## ❖ Yamauchi , (sub-grupo japonês), N= 140, (2023)

- **SLDI:** HR= 0,50 (IC 95% 0,18–1,24) – em 3 anos;

Taxa de SLDI - Grupo olaparibe: 86,2% (IC 95% 74,1–92,9%) e Grupo placebo: 78,9% (IC 95% 67,2–86,8%) em 4 anos.

- **SLDD:** HR= 0,41 (IC 95% 0,11–1,16) – em 3 anos;

Taxa de SLDI - Grupo olaparibe: 87,8% (IC 95% 76,0–94,0%) e Grupo placebo: 81,9% (IC 95% 69,9–89,5%) em 4 anos.

- **SG:** HR, 0,94 [IC 95% 0,19–4,28] – em 3 anos;

HR, 0,62 [IC 95% 0,13–2,36] – em 4 anos.

- **Eventos Adversos – EA**

- ✓ Qualquer evento adverso (3 anos): Olaparibe: 64 (100), Placebo: 69 (90,8).

- ✓ Eventos adversos sérios: Olaparibe:4 (6,3), Placebo: 4 (5,3);

- ✓ Evento adverso grau  $\geq 3$ : Olaparibe:22 (34,4), Placebo: 4 (5,3);

- ✓ EA que levou à descontinuação permanente de olaparibe ou placebo: Olaparibe: 7 (10,9), Placebo: 1 (1,3).

- A ferramenta RoB foi utilizada para a análise do risco de viés do ECR OlympiA, estudo principal, uma vez que os estudos de Yamauchi (2023) e Geyer (2022) são decorrentes da análise do ECR.

Viés no processo de randomização:

“1.2) Sigilo de alocação: Algumas preocupações.

**Justificativa:** Informações insuficientes.

No estudo não há menção do sigilo de alocação. A forma adequada de alocação: Central de alocação por telefone / farmácia; Sistema de resposta de voz interativa; Pacotes de medicamentos numerados sequencialmente; Envelopes selados, opacos e numerados sequencialmente”

# CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	olaparibe		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Sobrevida livre de doença invasiva (seguimento: 3 anos)</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR= 0,581 IC 95% ( 0,409 a 0,816 )				⊕⊕⊕⊙ Moderada	CRÍTICO
<b>Sobrevida livre de doença à distância (seguimento: 3 anos)</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR= 0,574 IC95% ( 0,392 a 0,831 )				⊕⊕⊕⊙ Moderada	CRÍTICO
<b>Sobrevida global (seguimento: 3 anos)</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR = 0,678 IC 99%, (0,44 a 1,05)				⊕⊕⊕⊙ Moderada	CRÍTICO
<b>Segurança</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	<u>Qualquer evento adverso:</u> Olaparibe:835 (91,7%) Placebo: 753 (83,3%) <u>Eventos adversos sérios</u> Olaparibe:79 (8,7%) Placebo: 76 (8,4%) <u>Evento adverso de interesse pessoal</u> Olaparibe: 30 (3,3%) Placebo: 46 (5,1%) <u>Evento adverso grau ≥ 3</u> Olaparibe: 221 (24,3%) Placebo: 102 (11,3%) <u>Evento adverso grau 4</u> Olaparibe: 17 (1,9%) Placebo: 4 (0,4) <u>Evento adverso que levou a óbito</u> Olaparibe: 1 (0,1%) Placebo: 2 (0,2%) <u>Evento adverso que levou à descontinuação permanente de olaparib ou placebo</u> Olaparibe: 90 (9,9%) Placebo: 38 (4,2%)				⊕⊕⊕⊙ Moderada	IMPORTANTE

- ❑ **CONITEC, Brasil** - Não há parecer emitido pela CONITEC em relação ao olaparibe para o tratamento de pacientes com câncer de mama alto risco HER2 negativo e mutação BRCA.
- ❑ **CADTH, Canadá** - Olaparibe é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco negativo ou com mutação BRCA, HER2 negativo de alto risco que foram tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. Os pacientes devem ter a confirmação de uma mutação germinativa BRCA antes do início do tratamento.
- ❑ **PBS, Austrália** - É recomendado para o tratamento de pacientes com câncer de mama precoce de alto risco, HER2-negativo, com mutação BRCA1 ou BRCA2 confirmada, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.

- ❑ **NICE, Inglaterra** - É um possível tratamento adjuvante (após a cirurgia) para o câncer de mama precoce de alto risco HER2 negativo que foi tratado com quimioterapia antes ou depois da cirurgia em adultos com mutações germinativas BRCA1 ou BRCA2.
- ❑ **SMC, Escócia** - Como monoterapia ou em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com mutações germinativas BRCA1/2 que têm receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) negativo, câncer de mama precoce de alto risco, previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.

## Dados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** Custo-efetividade
- **Comparadores:** Cuidados usuais
- **RESULTADO:**
  - RCEI de R\$ 330.543/AVG



## Observações:

- 1. O proponente apresentou dois resultados alternativos considerando a desoneração de ICMS conforme Convênio 132/2021 - RCUI de R\$ 308.823/AVAQ e RCEI de R\$ 260.722/AVG na comparação com cuidados usuais.

Cabe ressaltar que a inclusão do medicamento no convênio não garante a sua implementação nos estados, que depende de regulamentação local.

- 2. O proponente estimou uma sobrevida total bruta de 32,32 anos com o uso de olaparibe e de 29,50 anos com cuidados usuais.

No entanto, ao avaliar o estudo OlympiA, observa-se que a diferença da sobrevida global em três anos não atingiu o limiar de significância estatística e, desta forma, o parecerista considerou a diferença na sobrevida total superestimada.

## AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- **População-alvo:** 185 pacientes (média anual)
- **Comparadores:** cuidados usuais
- **Difusão:** progressiva de 40% a 80% em 5 anos
- **Impacto orçamentário incremental:**

R\$ 229,8 milhões em 5 anos, média anual aproximada de R\$ 46 milhões

### **Observação:**

Foram incluídos os custos de testagem BRCA não considerados pelo proponente.

## Limitações

- Incertezas sobre as frequências de critérios clínicos e moleculares para definição de alto risco nesse subgrupo geraram incertezas sobre o dimensionamento da população;
- Existe uma ampla variabilidade de procedimentos terapêuticos e diagnósticos utilizados nos diferentes estados de progressão.
- Com isso, é possível que os valores monetários estimados para monitorização clínica e procedimentos terapêuticos, especialmente radioterapia e cirurgia, tenham sido subestimados pelo proponente.

- Conforme a melhor evidência disponível advinda de um ensaio clínico randomizado que comparou o **olaparibe mais conduta padrão** com **placebo mais conduta padrão**, o uso de olaparibe **por um ano** em pacientes com **câncer de mama inicial portadores de mutação no gene BRCA e com o marcador HER negativo, de alto risco de progressão/recorrência, submetidos a tratamento prévio com cirurgia/quimioterapia**, foi favorável ao olaparibe para SLDI em 3 e 4 anos, com exceção para o subgrupo com status RH+ e HER2- e subgrupo japonês.
- Em relação ao desfecho SLDD, foi favorável ao olaparibe em 3 e 4 anos, mas não apresentou diferença estatística na análise de subgrupo japonês.
- Em relação ao desfecho de SG, a análise foi favorável ao olaparibe apenas em 4 anos não apresentando diferença estatística na análise de subgrupo japonês.
- Os eventos adversos de maneira geral foram maiores no grupo olaparibe quando comparado ao placebo.
- Para todos os desfechos a certeza geral da evidência foi considerada moderada.


SLDI – Sobrevida de doença invasiva  
SLDD – Sobrevida de doença à distância  
SG – Sobrevida Global

Foi realizada avaliação econômica sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira, com o objetivo de avaliar a custo-utilidade do olaparibe em comparação aos cuidados usuais, 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.


A análise do proponente apresentou limitações, como a não inclusão da testagem para a mutação em BRCA. Sendo assim, os pareceristas refizeram a análise de impacto orçamentário, que ficou em aproximadamente R\$ 229,8 milhões (média anual aproximada de R\$ 46 milhões).



 DISQUE ANS  
0800 701 9656

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

 Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105


---


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

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

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

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

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



27ª Reunião Técnica da COSAÚDE

20/03/2024

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ADRIANA CURY	PFIZER
2	ANA CARLA DE SOUZA NOGUEIRA	COFFITO
3	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
4	ANETE MARIA GAMA	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
5	ARTHUR ACCIOLY ROSA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
7	BEATRIZ UNTEM	ASTRAZENECA
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
12	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
13	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
14	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
15	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
16	CLARISSA BALDOTTO	GRUPO BRASILEIRO DE ONCOLOGIA TORÁCICA
17	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS - ABRA
18	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CFO
19	CRISTIANO AUGUSTO ANDRADE DE RESENDE	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
20	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
21	FABIANA ZANGIACOMO DA SILVA BOSNICH	FABIANA ZANGIACOMO DA SILVA BOSNICH
22	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
23	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS

24	FLÁVIA CORDEIRO	ANS
25	FLAVIA HARUMI RAMOS TANAKA	ANS
26	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
27	GRACCHO BOGÉA DE MELO E ALVIM NETO	FBH
28	GUSTAVO NADER MARTA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA
29	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
30	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
31	JOAO PAULO DOS REIS NETO	JOAO PAULO DOS REIS NETO
32	LEONARDO MOTTA SOARES	AGENCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
33	LETICIA JABASE	ASTRAZENECA
34	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA - ABRASTA
35	LUCIANA HOLTZ DE CAMARGO BARROS	ONCOGUIA
36	LUIZ FERNANDO DE OLIVEIRA MODERNO	COFFITO
37	MAÍRA PINHEIRO	ANS
38	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
39	MARIA CRISTINA DE SOUZA LEÃO ATTAYDE	MINISTÉRIO DA FAZENDA
40	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO (MTE)
41	MARIANA MICHEL BARBOSA	MARIANA MICHEL BARBOSA
42	MARTA SUNDFELD	ANS
43	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
44	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
45	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
46	NORMA DE PAULA MOTTA RUBINI	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA
47	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA
48	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
49	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
50	RENATA DE CAMPOS LOPES SILVA	GGRAS/DIPRO/ANS
51	RODRIGO FERNANDES ALEXANDRE	PFIZER BRASIL LTDA
52	ROGÉRIO HOEFLER	CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
		SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA



53	ROMUALDO BARROSO DE SOUSA	CLÍNICA
54	RÔMULO BEZERRA MARQUES	FEBRARARAS
55	RÔMULO BEZERRA MARQUES	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS RARAS - FEBRARARAS
56	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL E UNIMED BH
57	SIMONE ASSUMPÇÃO PEROBA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DO COMERCIO
58	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
59	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
60	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME (MDS).