

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

Olaparibe para o tratamento de carcinoma de ovário

Elaborado por:

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - UATS DO HOSPITAL ALEMÃO
OSWALDO CRUZ - HAOC

Rio de Janeiro - RJ

Agosto/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados em mulheres em 2018, exceto pele não melanoma*. INCA, 2018. _____	15
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos apresentados pelo demandante para a 1ª indicação. _	24
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos apresentados pelo demandante para a 2ª indicação. _	24
Figura 4. Fluxograma da seleção das evidências elaborado pela equipe deste parecer para avaliação das duas indicações. _____	29
Figura 5. Tempo até a primeira terapia subsequente ou morte em pacientes com BRCA mutado (n=136). Ledermann et al., 2014. _____	41
Figura 6. Tempo até a segunda terapia subsequente ou morte na amostra total do estudo (n=264). Ledermann et al., 2014. _____	42
Figura 7. Esquema de transições do modelo de sobrevida particionada proposto pelo demandante.	48
Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística para a comparação olaparibe vs. Bevacizumabe. _	53
Figura 9. Análise de sensibilidade probabilística para a comparação olaparibe vs. vigilância ativa/placebo _____	53
Figura 10. Estrutura do modelo de avaliação econômica apresentado pelo proponente. _____	55
Figura 11. Análise de sensibilidade para população geral (vs. watch and wait). _____	57
Figura 12. Análise de sensibilidade para população geral (vs. bevacizumabe). _____	58
Figura 13. Análise de sensibilidade para população BRCAm. (vs. watch and wait). _____	58
Figura 14. Análise de sensibilidade para população BRCAm. (vs. bevacizumabe). _____	59

LISTA DE QUADRO

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.	11
Quadro 2. Perguntas estruturadas pelo demandante para elaboração do relatório (PICO).	22
Quadro 3. Critérios de elegibilidade.	25
Quadro 4. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do olaparibe para população geral do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.	56
Quadro 5. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do olaparibe para população com BRCA mutado do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.	57
Quadro 6. Declaração de potenciais conflitos de interesses.	Erro! Indicador não definido.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Eventos adversos ¹ , (MOORE <i>et al.</i> , 2018). _____	36
Tabela 2. Fluxo para a definição de população elegível. _____	64
Tabela 3. Projeção da população elegível (2020-2024). _____	65
Tabela 4. Custos totais de tratamento (2020-2024) – proponente. _____	66
Tabela 5. Market share para cenário referência – base. _____	66
Tabela 6. Market share para cenário alternativo. _____	67
Tabela 7. Resultado de impacto orçamentário – proponente _____	67
Tabela 8. Resultado de impacto orçamentário com a inclusão do teste para a detecção da mutação BRCA. _____	68
Tabela 9. Market share considerado pelo demandante: cenário de referência. _____	69
Tabela 10. Market share considerado pelo demandante: cenário projetado. _____	69
Tabela 11. Projeção da população elegível (2020-2024) apresentada pelo proponente. _____	69
Tabela 12. Custos totais de tratamento (ano 1 a 5), considerando população geral. _____	70
Tabela 13. Custos totais de tratamento (ano 1 a 5) para população BRCA mutada. _____	70
Tabela 14. Resultados da análise de impacto orçamentário (em reais) para população elegível geral sensível à platina. _____	70
Tabela 15. Resultados da análise de impacto orçamentário (em reais) para população elegível sensível à platina com mutação de BRCA. _____	70
Tabela 16. Estratégias de busca realizada pelo demandante pelo demandante. _____	82
Tabela 17. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade de parecer técnico científico. _____	83

Tabela 18. Estratégias de busca realizada pelos pareceristas, 20/08/2020.	88
Tabela 19. Principais características e resultados dos estudos incluídos referentes a 1ª pergunta.	89
Tabela 20. Principais características e resultados dos estudos incluídos referentes a 2ª pergunta.	91
Tabela 21. Estudos excluídos pelos pareceristas e seus respectivos motivos.	99
Tabela 22. Avaliação do risco de viés (RoB 2.0), por desfecho para o estudo incluído na 1ª) pergunta.	100
Tabela 23. Avaliação do risco de viés (RoB 2.0), no nível dos estudos incluídos na 2ª) pergunta.	100
Tabela 24. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade da avaliação econômica, referente a 1ª pergunta.	101
Tabela 25. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade da avaliação econômica, referente a 2ª pergunta.	108
Tabela 26. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade da análise de impacto orçamentário, referente a 1ª pergunta.	113
Tabela 27. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade da análise de impacto orçamentário, referente a 2ª pergunta.	118

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	3
LISTA DE QUADRO	4
LISTA DE TABELAS	5
SUMÁRIO.....	8
1. Apresentação.....	11
2. Resumo Executivo.....	12
3. Condição clínica	14
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	14
3.2. Tratamento recomendado.....	16
4. A Tecnologia	19
4.1. Descrição	19
4.2. Ficha técnica	19
5. Análise da evidência.....	22
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	22
5.2. Avaliação crítica da demanda	27
5.3. Busca por evidências	28
5.4. Estudos incluídos por tipo de indicação	29
5.4.1. Para tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, seroso e endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágios III ou IV), com mutação BRCA e resposta (completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.	30

5.4.1.1. Avaliação do risco de viés e limitações	32
5.4.1.2. Resultados	33
5.4.2. Para o tratamento de carcinoma epitelial de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometriose, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina. .37	
5.4.2.1. Avaliação do risco de viés e limitações	38
5.4.2.2. Resultados	39
5.5. Avaliação econômica em saúde (AES)	48
5.5.1. AES para a 1ª pergunta	48
5.5.2. AES para a 2ª pergunta	54
5.6. Análise de impacto orçamentário (AIO)	63
5.6.1. AIO para a 1ª pergunta	63
5.6.2. AIO para a 2ª pergunta	68
5.7. Avaliação por outras agências de ATS	72
5.8. Implementação	73
5.9. Considerações finais	74
6. Referências	76
ANEXO 1	82
ANEXO 2	83
ANEXO 3	88
ANEXO 4	89
ANEXO 5	99

ANEXO 6	100
ANEXO 7	101
ANEXO 8	108
ANEXO 9	113
ANEXO 10	118
ANEXO 11	121

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do olaparibe (Lynparza™) para: **1)** para terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, seroso e endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágios III ou IV), com mutação BRCA e resposta (completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, e **2)** tratamento de carcinoma epitelial de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina, visando avaliar sua incorporação, no Rol de medicamentos da ANS.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

	Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
1)	43637.205Yolb6lg40c	9724588	AstraZeneca do Brasil Ltda.
	43637.20CtZy4TKMI2s	9564612	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
	43637.15pXxTwMpFTnM	9564636	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
2)	43637.20W55TLRRVp2A	9725432	AstraZeneca do Brasil Ltda.

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Olaparibe (Lynparza™)

Indicação: 1) Para terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, seroso e endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágios III ou IV), com mutação BRCA e resposta (completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, e **2)** tratamento de carcinoma epitelial de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina.

Introdução: O carcinoma de ovário é a neoplasia maligna ginecológica mais letal, uma vez que é uma das mais difíceis de ser diagnosticada e com menor chance de cura. Representa um desafio no que tange seu tratamento, sendo o principal objetivo do tratamento para pacientes recém diagnosticadas o alcance da remissão sustentada. A realização da terapia de manutenção, especialmente com o uso de terapia alvo, oferece a oportunidade de estender o período de remissão, controlando a doença por períodos maiores.

Pergunta: 1) O olaparibe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com carcinoma de ovário recém diagnosticado, de alto grau, avançado, com mutação em BRCA, e que respondem à quimioterapia em primeira linha à base de platina? **2)** O olaparibe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com carcinoma de ovário seroso ou endometriode, de alto grau, recidivado e que respondem à quimioterapia baseada em platina?

Evidências científicas: Na revisão apresentada pelo proponente foi incluído um ensaio clínico randomizado (ECR). Após serem refeitas as buscas nas bases de dados foram selecionados onze estudos. Os estudos incluídos foram descritos conforme linha de tratamento.

1) Para terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, seroso e endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágios III ou IV), com mutação BRCA e resposta (completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina: Foram incluídas duas publicações referente a um ECR de fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo (SOLO1). Os dados deste estudo indicaram que o uso de olaparibe como terapia de manutenção em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário epitelial, seroso ou endometriode, de alto grau (grau ≥ 2), avançado (estágio III ou IV) e com mutação germinativa ou somática de BRCA1, BRCA2 ou ambos (BRCA1/2), que tiveram resposta parcial ou completa a tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina levou a maior SLP quando comparado ao placebo. O risco de progressão da doença ou morte foi 70% menor no grupo olaparibe que no placebo (hazard ratio [HR]: 0,30 [IC95%: 0,23 a 0,41]; p-valor<0,001). A QRSV das pacientes tratadas com olaparibe manteve-se estável, não houve diferença significativa comparada ao grupo placebo.

2) tratamento de carcinoma epitelial de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina: Foram incluídos nove relatos referente a dois ECR (Estudo 19 e SOLO2). O Estudo 19, é um ECR de fase II, no qual as pacientes tratadas com olaparibe apresentaram maior SLP quando comparadas ao grupo placebo, com redução significativa no risco de progressão (mediana de SLP 8,4 meses no grupo de olaparibe versus 4,8 meses no grupo placebo, HR 0,35; p<0,001, considerando amostra geral sensível à platina e mediana de SLP 11,2 meses no grupo olaparibe versus 4,3 meses no grupo placebo, HR: 0,18; p<0,0001 para a amostra com mutação no gene BRCA). Para a QRSV, não foi observado impacto negativo com o uso de olaparibe. A atualização em cinco anos da análise inicial do Estudo 19, com mediana de acompanhamento de 71 meses, sugeriu uma vantagem em termos de SG para pacientes que receberam terapia de manutenção com olaparibe em comparação com placebo, com grau de maturidade de 77% para os dados de SG, sem porém atingir o limiar para significância estatística definido (HR 0,73; p<0,0095 para população geral sensível à platina e HR 0,62; p<0,0095 para população com mutação no gene BRCA). Os resultados do estudo de fase III (SOLO2) que utilizou olaparibe em comprimidos para o tratamento de

manutenção em pacientes com carcinoma de ovário seroso, recidivado, sensível à platina e com mutação em BRCA1/2 (SOLO2) indicou que, comparado ao placebo, o uso de olaparibe novamente prolongou significativamente a SLP das pacientes tratadas, sem danos à qualidade de vida das mesmas (mediana de SLP 19,1 meses para olaparibe versus 5,5 para placebo; HR 0,30; $p < 0,0001$).

Avaliação econômica: Os proponentes apresentaram um modelo de custo-efetividade do olaparibe para cada uma das indicações mencionadas acima (1ª e 2ª), sendo os dois modelos de sobrevida particionada. Consideraram um horizonte temporal por toda a vida (*lifetime*). A análise de custo-efetividade apresentada pelo proponente calculada para a 1ª indicação, indicou uma RCEI de R\$ 127.242,40/AVLP para o olaparibe comparado ao bevacizumabe e um RCEI de R\$ 275.525,47/AVLP para o olaparibe comparado ao placebo (definido pelo demandante como vigilância ativa). A análise de custo-efetividade apresentada pelo proponente calculada para a 2ª indicação, indicou uma RCEI de R\$ 317.999,80/AVLP para o olaparibe comparado ao bevacizumabe e um RCEI de R\$ 469.016,23 para o olaparibe comparado ao placebo (definido pelo demandante como vigilância ativa).

Avaliação de impacto orçamentário: Os modelos apresentados consideraram a análise do impacto orçamentário (AIO) da incorporação do olaparibe para cada uma das indicações mencionadas acima (1ª e 2ª), no rol da ANS. Os estudos foram realizados na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS), considerando um horizonte temporal de cinco anos. Para a 1ª indicação o proponente estimou que a inclusão de olaparibe geraria um incremento de R\$ 54.849.942 em cinco anos, em relação ao cenário base sem o uso de olaparibe. Num cenário alternativo, o qual considera o valor do teste para a detecção da mutação BRCA, o proponente concluiu que o olaparibe geraria um incremento de R\$ 59.458.682 em cinco anos, em relação ao cenário base. Considerando a 2ª indicação, o impacto incremental estimado com o uso de olaparibe em cinco anos seria de R\$ 137.650.274,00 e, para a população com mutação de BRCA, este valor seria de R\$ 48.047.583,00.

Experiência internacional: As agências de avaliação de tecnologias em saúde NICE e CADTH recomendaram o uso do olaparibe para as duas indicações solicitadas neste documento, após terem sido feitos ajustes na relação de custo-efetividade a um nível aceitável em seus respectivos países. Cada agência estabeleceu critérios próprios e condições específicas para a recomendação.

Considerações Finais: Por fim, é necessário ponderar os efeitos benéficos do olaparibe demonstrados nas duas indicações com relação ao ganho de SLP, com os eventos adversos relacionados ao seu uso e principalmente quanto à significância clínica destes resultados. Além das incertezas acerca destas estimativas devido as limitações dos estudos.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

Consideramos satisfatório o texto de caracterização da condição clínica e do tratamento submetido pelo proponente, por este motivo, nesta seção (3. Condição clínica) foram transcritos alguns trechos do texto original submetido pelo proponente.

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica mais comum, atrás apenas do câncer do colo do útero. A quase totalidade das neoplasias ovarianas (95%) é derivada das células epiteliais (que revestem o ovário). O restante provém de células germinativas (tumor maligno de células germinativas, as quais formam os óvulos) e células estromais (que produzem a maior parte dos hormônios femininos) (INCA, 2020).

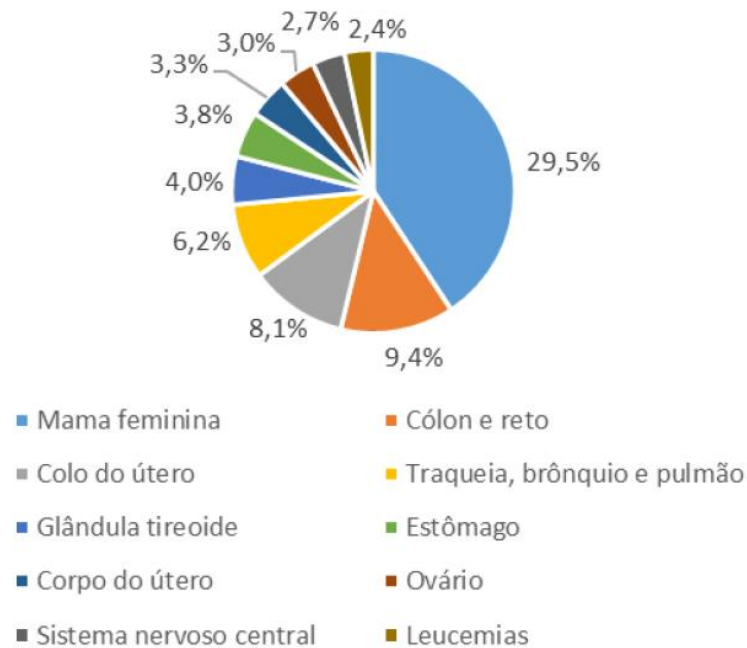
O tipo epitelial resulta, principalmente, da transformação maligna do epitélio da superfície ovariana ou das fímbrias adjacentes, devido a uma combinação de fatores genéticos, ambientais e endócrinos (HENNESSY; COLEMAN; MARKMAN, 2009). Os carcinomas ovarianos epiteliais são subdivididos em cinco tipos principais, de acordo com a histologia, em carcinomas serosos de alto grau (70%), endometriais (10%), células claras (10%), mucinosas (3%) e de baixo grau (<5%), que, somados, representam mais de 95% dos casos. Os tumores de células germinativas malignas representam o restante dos casos (CHUNG; LEE, 2017). O carcinoma seroso de alto grau é o subtipo mais comum e é caracterizado por alterações genéticas e epigenéticas da via de recombinação homóloga, mais comumente nos genes BRCA1 e BRCA2. (INCA, 2017)

Para o câncer de ovário seroso de alto grau, as mutações BRCA germinativas e somáticas são muito comuns (17-25%), com as mutações somáticas representando apenas 18 a 30% de todas as mutações observadas em BRCA1/2. (SGO, 2016)

Para o Brasil, o INCA estima 6.650 casos novos em 2020. O número de óbitos em 2018 no país foi de 3.984, segundo o Atlas de Mortalidade por Câncer – SIM (INCA, 2020).

Ainda segundo o órgão, o risco estimado do câncer de ovário é de 5,79 casos a cada 100 mil mulheres (Figura 2). (INCA, 2017) Regionalmente, o câncer do ovário é o sétimo mais incidente nas Regiões Centro-Oeste (5,83/100 mil), Nordeste (5,04/100 mil) e Norte (2,96/100 mil) do país. Nas Regiões Sul (7,12/100 mil) e Sudeste (6,40/100 mil), ocupa a oitava posição, sem considerar os tumores de pele não melanoma. (INCA, 2017)

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados em mulheres em 2018, exceto pele não melanoma*. INCA, 2018.



Fonte primária: (INCA, 2017); Fonte secundária: Demandante
 *Números arredondados para múltiplos de 10.

É uma doença que ocorre predominantemente em idade mais avançada, em mulheres na pós-menopausa, sendo a maioria (>80%) dos casos diagnosticados em mulheres acima de 50 anos. (LEDERMANN, J A *et al.*, 2013)

Mulheres com história familiar de câncer de ovário, especialmente em parentes de primeiro grau, e aquelas com predisposição herdada para câncer de ovário, como mutação nos genes BRCA 1 ou BRCA 2, possuem risco elevado de desenvolvimento desse câncer. Endometriose e obesidade também estão elencadas como fatores de risco. Por sua vez, são fatores relacionados à redução do risco: uso de contraceptivos orais, laqueadura tubária, multiparidade, amamentação e salpingooforectomia bilateral (INCA, 2018).

A prevalência de mutações *BRCA1* e/ou *BRCA2* é variável entre grupos étnicos e regiões geográficas (ALHUQAIL *et al.*, 2018; HELPMAN *et al.*, 2017). Na população em geral, a presença de mutação *BRCA* entre mulheres recém diagnosticadas com câncer de ovário é de aproximadamente 22,3% (HØBERG-VETTI *et al.*, 2016).

Atualmente, dados reportados pelo Ministério da Saúde do Brasil indicam que mais de 70% das pacientes com carcinoma de ovário se apresentam com a neoplasia em estágio III ou IV, com acometimento peritoneal ou metástases à distância, o que se traduz em taxas de sobrevida global (SG) em cinco anos inferiores a 20%. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2019)

Estima-se que aproximadamente 75% dos cânceres desse órgão sejam diagnosticados em estágio avançado (INCA, 2016). De modo que apenas 15% dos casos são diagnosticados em fase precoce, com doença localizada. Estas pacientes apresentam sobrevida em 5 anos de 92% (ALHUQAIL *et al.*, 2018).

A maioria das mulheres diagnosticadas em estágio avançado apresentará recorrência e a cada uma delas a chance de cura diminui, além de apresentarem comprometimento do bem-estar físico e emocional. (HELPMAN *et al.*, 2017) Destaca-se que esta é uma neoplasia cujos índices de recidiva são altos e mais frequentes entre o primeiro e o segundo ano após o tratamento. O padrão de falha terapêutica é, na maioria das vezes, loco-regional. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2019)

3.2. Tratamento recomendado

O tratamento pode apresentar potencial curativo ou paliativo, dependendo do estágio da neoplasia e da diferenciação tumoral. As opções de tratamento incluem cirurgia e quimioterapia baseada em platina. A escolha vai depender, principalmente, do tipo histológico do tumor, do estadiamento (extensão da doença), da idade e das condições clínicas da paciente e se o tumor é inicial ou recorrente. Para estágios iniciais, cirurgia com ou sem quimioterapia. Para estágios avançados, cirurgia seguida de quimioterapia ou quimioterapia seguida de cirurgia ou quimioterapia exclusiva (INCA, 2018).

Tratamento recomendado por diretrizes clínicas nacionais e internacionais

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde para a neoplasia maligna epitelial de ovário - 2019, nos casos de potencial curativo, com doença potencialmente ressecável, o tratamento pode envolver a indicação de quimioterapia prévia ou adjuvante à intervenção cirúrgica. Nas pacientes com estádios IA e IB (G1 ou G2), é recomendado o tratamento cirúrgico isolado (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2019).

Para aquelas diagnosticadas com doença de estágio avançado, estágio IIIC ou IV, o tratamento com cirurgia citorrredutora primária seguido de quimioterapia (adjuvante) ou quimioterapia pré-operatória (neoadjuvante) tem sido a conduta de escolha. No entanto, as taxas de recidiva ainda são bastante elevadas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2019)

O tratamento padrão de primeira linha após citorredução primária é o uso de carboplatina e paclitaxel por seis ciclos. Quando a paciente não puder ser submetida à cirurgia primária completa, é recomendada quimioterapia neoadjuvante à base de taxano (paclitaxel) e composto de platina (cisplatina ou carboplatina) durante 3-6 ciclos, seguida de cirurgia citorrredutora máxima e de quimioterapia adjuvante com o mesmo esquema, se houver resposta

ao regime neoadjuvante. A escolha entre citorredução e terapia neoadjuvante seguida de citorredução em pacientes com câncer de ovário epitelial invasivo de estágio IIIC ou IV cabe inicialmente ao médico especialista, devendo ser levado em conta principalmente a extensão da doença e condição clínica da paciente. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL)., 2019)

Na situação de uma recidiva tumoral, a escolha do tratamento depende basicamente da resposta ao tratamento prévio. Classificam-se as pacientes em sensíveis, resistentes ou refratárias à quimioterapia a base de platina de acordo com o intervalo livre de progressão: i) se a recidiva ocorrer em seis meses ou mais, as pacientes são consideradas sensíveis; ii) se ocorrer em menos de seis meses, resistentes; e iii) se não houver resposta ou se houver progressão tumoral durante a quimioterapia, refratárias. A resistência ao tratamento prévio com composto de platina é um importante fator prognóstico e preditivo. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL)., 2019)

Contudo, nesses casos, o tratamento engloba nova quimioterapia a base baseado em platina, em esquemas que incluem carboplatina + paclitaxel, gencitabina ou carboplatina + doxorubicina lipossomal peguilada. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL)., 2019)

Na doença recorrente, são destacadas ainda como alternativas viáveis a associação de carboplatina com paclitaxel ou gencitabina ao bevacizumabe, seguido de bevacizumabe em monoterapia para manutenção até progressão da doença ou presença de toxicidade. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL)., 2019)

A DDT ainda não aborda os estudos com antiangiogênicos ou inibidores de PARP no tratamento da doença recém diagnosticada.

Segundo a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC em publicação de 2017, os tumores de ovário potencialmente ressecáveis classificados como EC III e IV são recomendados à quimioterapia neoadjuvante, seguida de cirurgia de intervalo. Se a citorredução for ótima, deve-se prosseguir com quimioterapia baseada em platina por 2-3 ciclos (SBOC, 2017)

O documento foi elaborado antes da aprovação regulatória do Olaparibe pela ANVISA e, portanto, não há recomendação específica do medicamento na diretriz (SBOC, 2017).

O Manual de Oncologia Clínica em sua versão de 2019 recomenda que pacientes portadoras de mutação em gene BRCA 1 ou 2, com subtipos histológicos seroso de alto grau ou endometriode, estádios III ou IV, devem receber olaparibe, 300 mg VO, 2x/dia, a ser iniciado entre quatro a oito semanas após o término da quimioterapia e mantido por dois anos. (CALABRICH A., DAL MOLIN GZ, NOGUEIRA-RODRIGUES A, PIMENTA JM, 2018)

Segundo a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), em recomendação publicada em 2013, o objetivo do tratamento de câncer de ovário avançado é a citorredução completa de toda a doença visível. A terapia de primeira linha padrão pós-cirurgia para as pacientes com câncer de ovário epitelial (estágio II a IV) inclui o tratamento combinado com paclitaxel e carboplatina por via intravenosa a cada três semanas. A combinação de cisplatina e paclitaxel é igualmente efetiva, porém é mais tóxica e menos conveniente para administração. (LEDERMANN, J A *et al.*, 2013)

Em atualização do *guideline* de 2016, a ESMO passou a recomendar o uso de olaparibe como terapia de manutenção em pacientes com câncer de ovário recorrente, seroso e de alto grau, com mutação germinativa ou tumoral *BRCA* após resposta à quimioterapia baseada em platina. (LEDERMANN J.A., 2016)

Segundo a diretriz do *National Comprehensive Cancer Network*, publicada em março de 2019, para pacientes com câncer de ovário dos estágios IA ao IV, que são candidatos à cirurgia, a laparotomia com histerectomia total abdominal representa o tratamento primário, quando a manutenção da fertilidade não é desejada. No caso de pacientes cujos estágios variam de III a IV ou que não são boas candidatas à cirurgia deve ser considerada a quimioterapia neoadjuvante com cirurgia. (NCCN, 2019)

Olaparibe é recomendado pelo NCCN para pacientes com resposta completa ou parcial a terapia de primeira linha baseada em platina em pacientes com mutação *BRCA1/2* (categoria 1 para mutações germinativas e categoria 2A para mutações somáticas). O tratamento com olaparibe é indicado ainda como tratamento de manutenção de pacientes com doença sensível à platina, que receberam dois ou mais regimes de quimioterapia prévios (NCCN, 2019).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O olaparibe é um inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), incluindo PARP1, PARP2 e PARP3. As enzimas PARP estão envolvidas na homeostase celular normal, como a transcrição do DNA, a regulação do ciclo celular e o reparo do DNA. Possui um pico de absorção de 1,5 hora após a administração oral de 300 mg e uma meia vida de 15 horas. A ligação *in vitro* do olaparibe às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 82%, sendo as CYP3A4/5 as principais enzimas responsáveis pelo metabolismo de olaparibe (ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA, 2019; DRUGBANK, 2020). Demais características são descritas abaixo, conforme consta na bula do medicamento (ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA, 2019).

4.2. Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio ativo: Olaparibe

Nome comercial: Lynparza™

Apresentação: comprimidos revestidos de 100 e 150mg, embalagem contendo com 56 comprimidos e cápsulas de 50mg, embalagem com 448 cápsulas.

Registro na ANVISA: 116180255 e 116180268

Detentor do registro: AstraZeneca do Brasil Ltda.

Fabricante: AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG – Ludwigshafen – Alemanha.

Indicações aprovada na Anvisa: É indicado como monoterapia para o tratamento de câncer de ovário para: • 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. • 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, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina.

É indicado em combinação com bevacizumabe para o tratamento de câncer de ovário para: • tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado (estágio FIGO III-IV) de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, em combinação com bevacizumabe. Sendo que as pacientes devem ter recebido no mínimo 2 ciclos de bevacizumabe (nos casos de cirurgia de *debulking* de intervalo) ou 3 ciclos de bevacizumabe em combinação com os últimos 3 ciclos de quimioterapia baseada em platina.

É indicado como monoterapia para o tratamento de câncer de mama para: • tratamento de pacientes adultos com câncer de mama metastático HER2 negativo, com mutação germinativa no gene BRCA (patogênica ou suspeitamente patogênica), previamente tratados com quimioterapia. Estes pacientes podem ter recebido quimioterapia em um cenário neoadjuvante, adjuvante ou metastático. Pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo, devem ter sido tratados com uma terapia endócrina prévia ou serem considerados inadequados para terapia endócrina.

É indicado como monoterapia para o tratamento de adenocarcinoma de pâncreas para: • tratamento de manutenção de pacientes adultos com adenocarcinoma de pâncreas metastático com mutação germinativa no gene BRCA, cuja doença não progrediu com quimioterapia em primeira linha baseada em platina.

Indicação proposta pelo proponente: Para o tratamento de manutenção do **1)** carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, seroso e endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágios III ou IV), com mutação BRCA e resposta (completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, e **2)** carcinoma epitelial de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina.

Posologia e forma de administração: As pacientes devem ter a confirmação da mutação (identificada por um teste germinativo ou tumoral) no gene de susceptibilidade ao câncer de mama (BRCA), antes do tratamento com olaparibe. A dose recomendada é 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) administrada duas vezes ao dia, equivalente a uma dose diária total de 600 mg. No tratamento de manutenção em monoterapia de câncer de ovário com mutação no gene BRCA avançado recentemente diagnosticado: os pacientes podem manter o tratamento por 2 anos ou até a progressão da doença. Pacientes com uma resposta completa (sem evidência radiológica da doença) aos 2 anos devem parar o tratamento. Pacientes com evidência da doença aos 2 anos, as quais, na opinião do médico responsável pelo tratamento, podem obter mais benefícios com o tratamento contínuo, podem ser tratadas além dos 2 anos. No tratamento de pacientes com câncer de ovário recorrente sensível à platina: é recomendado que o tratamento continue até a progressão da doença de base.

A redução de dose recomendada é de 250 mg (um comprimido de 150 mg e um comprimido de 100 mg), duas vezes ao dia. Caso seja necessário uma redução adicional de dose recomenda-se uma redução para 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), duas vezes ao dia.

Patente: BR PI0717125 A2 (GOOGLE PATENTS, 2020), data de depósito em 15/10/2007 - válida.

Contraindicações: Em casos de hipersensibilidade ao olaparibe ou a qualquer um dos componentes da fórmula. O olaparibe não deve ser utilizado durante a gravidez devido ao seu potencial papel teratogênico e genotóxico. As parceiras de pacientes do sexo masculino que estejam utilizando olaparibe também devem evitar a gravidez. A excreção de olaparibe no leite não foi estudada em animais ou em mães que estivessem amamentando. No entanto, o risco aos recém-nascidos em amamentação não deve ser excluído. Orienta-se que não amamentem durante o tratamento com olaparibe e por até um mês após receberem a última dose do medicamento.

Precauções: Foram relatados casos de toxicidade hematológica, de síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda e pneumonite em pacientes tratados com olaparibe, incluindo diagnósticos clínicos e/ou achados laboratoriais. Nestes casos o tratamento com olaparibe deve ser descontinuado.

Eventos adversos: As seguintes reações adversas foram identificadas nos estudos clínicos completos em pacientes recebendo monoterapia com olaparibe, onde a exposição dos pacientes é conhecida. Sendo as classificadas como muito comum ($\geq 1/10$) foram: anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, diminuição do apetite, tontura, cefaleia, disgeusia, tosse, dispneia, vômito, diarreia, náuseas, dispepsia e fadiga (incluindo astenia).

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do olaparibe (Lynparza™) para: **1)** para terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, seroso e endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágios III ou IV), com mutação BRCA e resposta (completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, e **2)** tratamento de carcinoma epitelial de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina, visando avaliar a sua cobertura pela Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu as seguintes perguntas de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2**.

Quadro 2. Perguntas estruturadas pelo demandante para elaboração do relatório (PICO).

1ª PICO	
População	Pacientes com carcinoma de ovário seroso ou endometriode, de alto grau, recidivado e que respondem à quimioterapia baseada em platina.
Intervenção	Olaparibe
Comparador	Sem restrição.
Desfecho	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.
2ª PICO	
População	Pacientes com carcinoma de ovário recém diagnosticado, avançado, de alto grau, com mutação em BRCA, e que respondem à quimioterapia em primeira linha à base de platina.
Intervenção	Olaparibe
Comparador	Bevacizumabe ou placebo.
Desfecho	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: dossiê AstraZeneca do Brasil Ltda.

Perguntas: 1ª) O olaparibe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com carcinoma de ovário recém diagnosticado, de alto grau, avançado, com mutação em BRCA, e que respondem à

quimioterapia em primeira linha à base de platina? **2ª**) O olaparibe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com carcinoma de ovário seroso ou endometriode, de alto grau, recidivado e que respondem à quimioterapia baseada em platina?

Nos dois processos o demandante realizou as buscas nas mesmas bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Na 1ª indicação as buscas foram realizadas janeiro de 2019 e na 2ª em fevereiro de 2019. Em ambas, o demandante conduziu buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Google e buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas (

ANEXO 1

Na 1ª indicação, após a realização da busca nas bases de dados, o demandante localizou 237 títulos (incluindo duplicatas). Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram cinco estudos para leitura na íntegra. Após a análise, um estudo foi incluído para responder a 1ª questão de pesquisa (**FIGURA 2**).

Para a 2ª indicação, foram identificados ao todo, 242 títulos (incluindo duplicatas). Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 20 estudos para leitura na íntegra. Após a análise, nove artigos foram incluídos para responder a 2ª questão de pesquisa (**FIGURA 3**).

Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos apresentados pelo demandante para a 1ª indicação.

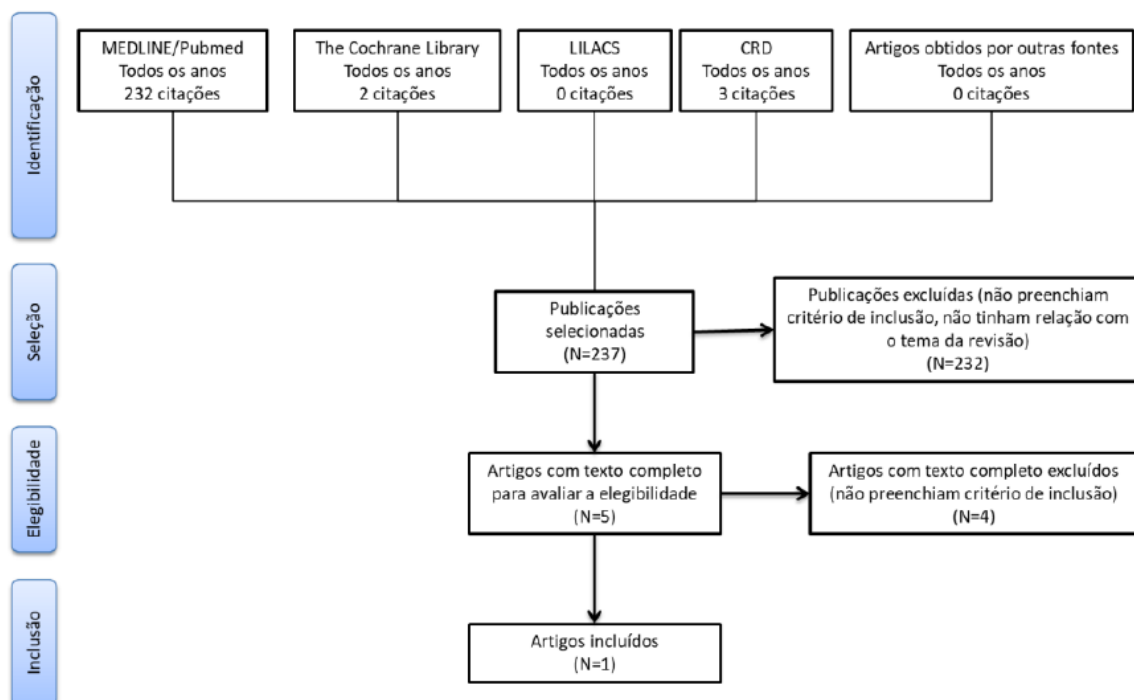
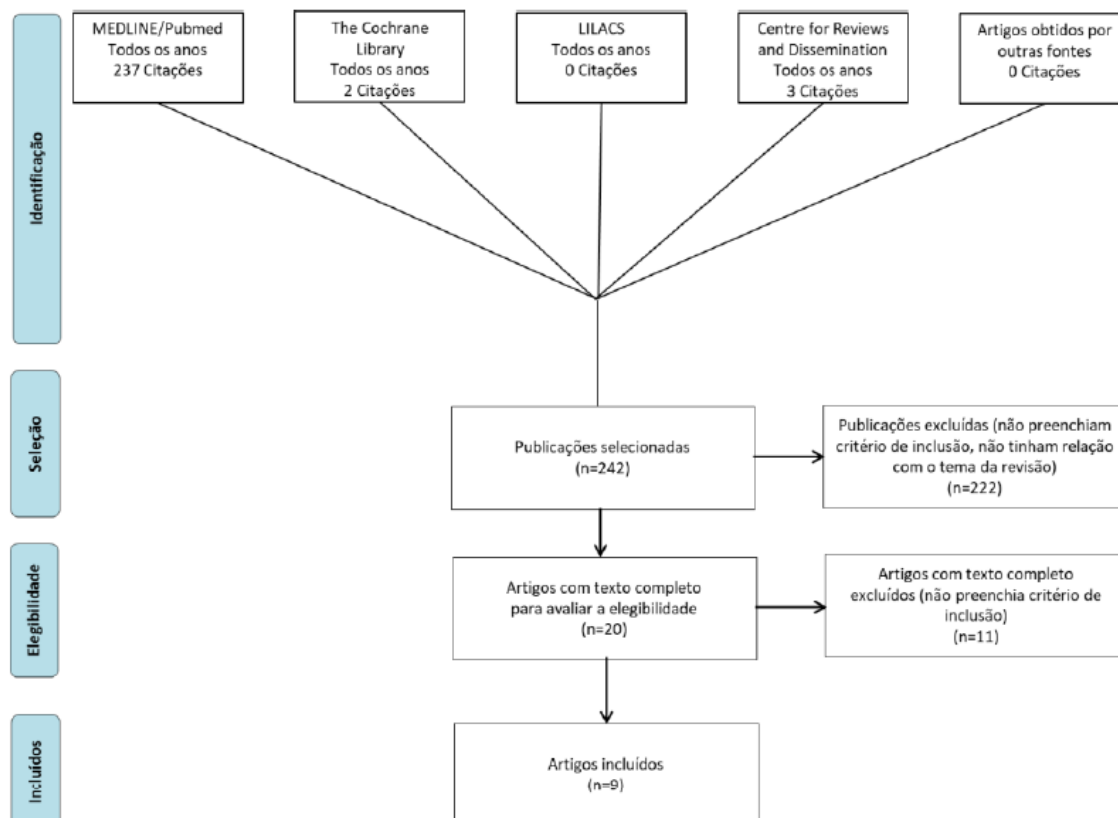


Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos apresentados pelo demandante para a 2ª indicação.



Os critérios de elegibilidade para seleção e análise dos estudos identificados são descritos no quadro abaixo.

Quadro 3. Critérios de elegibilidade.

1ª Indicação
<p><u>Critérios de inclusão:</u> meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados de fase III. Estudos envolvendo 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 à base de platina, em uso de olaparibe. Sem restrição de desfechos, incluindo avaliações de eficácia e segurança.</p> <p><u>Critérios de exclusão:</u> registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, ensaios clínicos não randomizados, avaliações econômicas, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.</p>
2ª Indicação
<p><u>Critérios de inclusão:</u> meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados. Estudos envolvendo pacientes adultas com carcinoma de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina, em uso de Lynparza™ (olaparibe). Sem restrição de desfechos, incluindo avaliações de eficácia e segurança.</p> <p><u>Critérios de exclusão:</u> registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, ensaios clínicos não randomizados, avaliações econômicas, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.</p>

Para a análise do risco de viés e qualidade metodológica o demandante informou que foi utilizado o escore de Jadad (JADAD *et al.*, 1996) e a ferramenta de risco de viés da Cochrane (HIGGINS *et al.*, 2019). Para análise da qualidade das evidências o demandante utilizou o fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência conforme as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Na 1ª pergunta foi incluído um ECR de fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo (SOLO1), que avaliou a eficácia do uso de olaparibe como terapia de manutenção em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e com mutação germinativa ou somática em BRCA1, BRCA2 ou ambos (BRCA1/2), que tiveram resposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina (MOORE *et al.*, 2018).

Na avaliação da qualidade dos estudos da 1ª pergunta, por meio do escore de Jadad, este estudo obteve escore final de 5 (em uma escala de 0 a 5) para a publicação. Na avaliação do risco de viés, conforme a Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials, o demandante classificou o estudo como de baixo risco de viés. A avaliação da qualidade da evidência realizada pelo demandante, de acordo com o fluxograma para graduação da qualidade da evidência das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, considerou a qualidade da evidência como alta para os desfechos de Sobrevida livre de progressão (SLP), Tempo a partir da randomização até a primeira terapia subsequente ou morte, Tempo a partir da randomização até segunda terapia subsequente ou morte, Qualidade de vida relacionada à saúde e Segurança. E a qualidade foi moderada para o desfecho de sobrevida global (SG), em função da baixa maturidade dos dados.

Na 2ª pergunta foram inclusas nove publicações referentes a dois ECR. Sendo sete publicações referentes ao ECR de fase II, duplo-cego, controlado com placebo (Estudo 19), que avaliou o tratamento de manutenção com olaparibe em pacientes com câncer de ovário seroso de alto grau, recorrente, sensíveis à platina, que receberam dois ou mais regimes baseados em platina e apresentaram RP ou RC ao regime baseado em platina mais recente (FRIEDLANDER; GEBSKI; *et al.*, 2018; J; P; C, 2015; LEDERMANN, J. *et al.*, 2012, 2014; LEDERMANN, J. A.; HARTE; GOURLEY; FRIEDLANDER; VERGOTE; RUSTIN; SCOTT; MEIER; SHAPIRA-FROMMER; SAFRA; MATEI; FIELDING; BENNETT; *et al.*, 2016; LEDERMANN, J. A.; HARTE; GOURLEY; FRIEDLANDER; VERGOTE; RUSTIN; SCOTT; MEIER; SHAPIRA-FROMMER; SAFRA; MATEI; FIELDING; SPENCER; *et al.*, 2016b; MATULONIS, URSULA A. *et al.*, 2016). E as duas outras referentes ao ECR de fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo (SOLO2/ENGOT-Ov21), que avaliou o uso de olaparibe em comprimidos como tratamento de manutenção em pacientes com câncer de ovário recidivado, sensível à platina e com mutação em BRCA1/2 (FRIEDLANDER; MATULONIS; *et al.*, 2018; PUJADE-LAURINE; LEDERMANN; SELLE; GEBSKI; PENSON; *et al.*, 2017).

Na avaliação da qualidade dos estudos da 2ª pergunta, por meio do escore de Jadad, para todos os estudos, o demandante classificou escore final de 5. Na avaliação do risco de viés, conforme a Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials, o demandante classificou todos os estudos como de baixo risco de viés. A avaliação da qualidade da evidência realizada pelo demandante, de acordo com o fluxograma para graduação da qualidade da evidência das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, considerou a qualidade da evidência como alta para todos os desfechos (Sobrevida livre de progressão (SLP), Sobrevida global (SG), Tempo a partir da randomização até a primeira terapia subsequente ou morte, Tempo a partir da randomização até segunda terapia subsequente ou morte, Qualidade de vida relacionada à saúde e Segurança).

Todas as publicações incluídas pelo demandante foram consideradas adequadas e permaneceram neste relatório, os seus resultados bem como a análise do risco de viés realizados pelos pareceristas são apresentados na seção abaixo.

5.2. Avaliação crítica da demanda

Foi avaliada a qualidade dos pareceres técnico-científico (PTCs) submetidos pelos proponentes, de acordo com a ferramenta de avaliação de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020, recomendada pela ANS, conforme descrito no **ANEXO 2** As duas demandas foram solicitadas pelo mesmo proponente, que apresenta os estudos bem semelhantes quanto aos aspectos metodológicos do PTC. No geral, os dois estudos foram bem conduzidos; em ambos foi utilizada uma estratégia de busca adequada, realizada em várias bases de dados, foram utilizadas ferramentas apropriadas para a avaliação do risco de viés e qualidade dos estudos incluídos. A seguir destacamos as principais limitações identificadas nos dois dossiês:

- Ausência de comparador ativo, poderiam ter considerado como comparador a platina, medicamento disponível para a mesma indicação e linha de tratamento.
- Não foram mencionados ou justificados a presença de conflitos de interesse na elaboração do estudo submetido pelo demandante;
- Não foi informado a data precisa em que foram realizadas as buscas nas bases de dados, apenas mês e ano, dificultando a reprodutibilidade;

- Julgamento inadequado do risco de viés dos estudos;
- Não pondera o significado clínico dos resultados, com relação ao ganho SLP de 3,6 meses associada ao olaparibe (entre os resultados da 2ª pergunta).

5.3. Busca por evidências

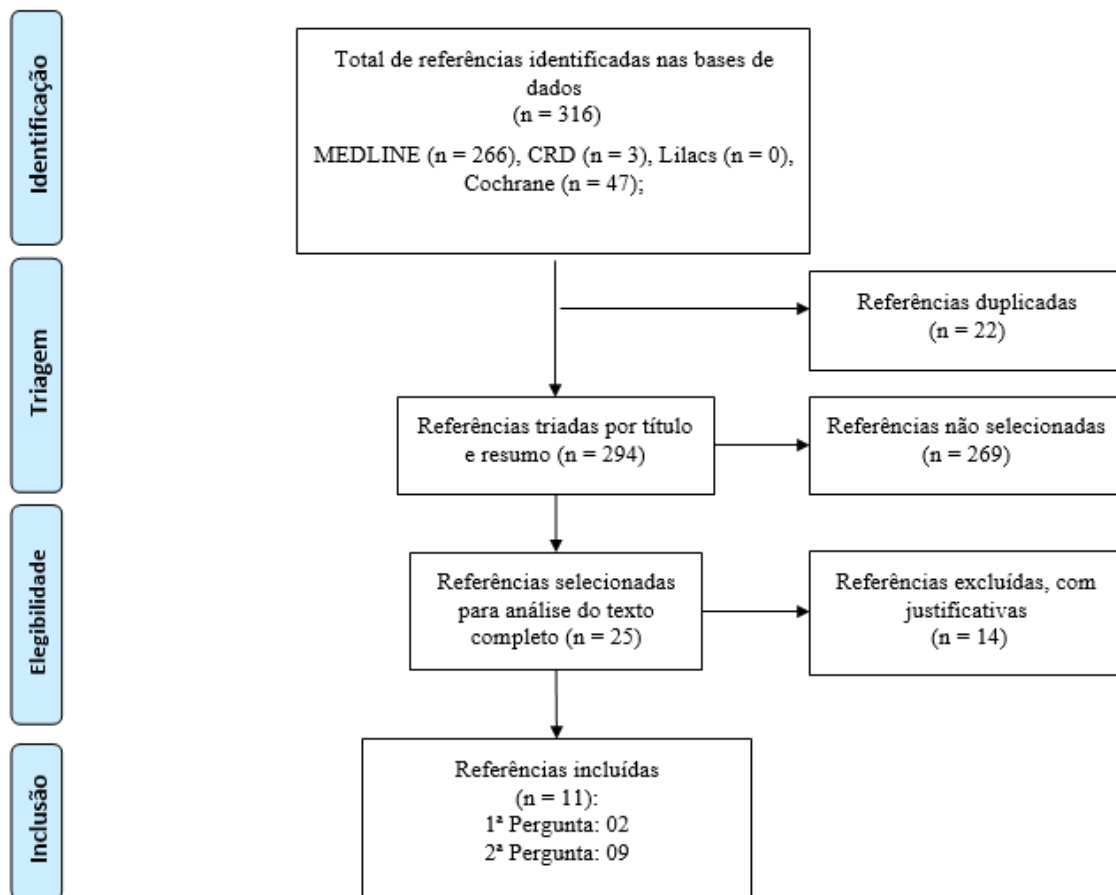
O demandante realizou a mesma estratégia de busca para as duas perguntas, realizadas em datas diferentes, o que é perfeitamente aceitável, pois altera apenas a linha de tratamento. A estratégia de busca não limitou comparador e ateve-se à população com câncer de ovário e a intervenção com olaparibe. As estratégias de busca foram atualizadas no dia 20/08/2020, sem restrição de data e idioma

ANEXO 3

Com as buscas nas bases de dados foram recuperadas 316 referências, sendo retiradas 22 duplicatas e excluídas 269 referências pela leitura do título e resumo. Foram considerados elegíveis 25 publicações. Foi utilizado o *software* online Rayyan (OUZZANI *et al.*, 2016) para a retirada das duplicatas, triagem e a seleção dos estudos. Observados os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pelo demandante, foram incluídos ao final da seleção onze estudos, sendo dois referente a 1ª pergunta e nove referente a 2ª pergunta (

Figura 4). Consideramos a seleção do demandante adequada, apesar de ter sido incluído mais um estudo após serem refeitas as buscas. Este estudo foi publicado após o período considerado na busca do demandante.

Figura 4. Fluxograma da seleção das evidências elaborado pela equipe deste parecer para avaliação das duas indicações.



Os estudos incluídos foram descritos conforme linha de tratamento e as principais características destes artigos, considerando os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) população avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) intervenção e comparador(es) utilizados; (4) desfechos avaliados; e (5) resultados da intervenção; são apresentadas no **ANEXO 4**. Esses estudos foram avaliados quanto ao rigor metodológico por meio da ferramenta Risk of Bias Tool 2.0 (Rob 2.0) da Cochrane (STERNE *et al.*, 2019) conforme descrito na seção seguinte. As referências excluídas pela equipe elaboradora deste parecer e suas respectivas justificativas são apresentadas no **ANEXO 5**.

5.4. Estudos incluídos por tipo de indicação

Os principais resultados dos estudos incluídos são descritos abaixo por indicação e tipo de desfecho avaliado.

5.4.1. Para tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, seroso e endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágios III ou IV), com mutação BRCA e resposta (completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

Para esta indicação mantemos o mesmo estudo inserido pelo demandante, uma publicação referente ao estudo SOLO1 (MOORE *et al.*, 2018) e acrescentamos mais uma publicação de análise de subgrupo do mesmo estudo (DISILVESTRO *et al.*, 2020).

SOLO1 é um ECR de fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo (NCT01844986) que avaliou a eficácia do uso de olaparibe como terapia de manutenção em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e com mutação germinativa ou somática em BRCA1, BRCA2 ou ambos (BRCA1/2), que tiveram resposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina.

Neste estudo foram incluídas pacientes com 18 anos ou mais, recém-diagnosticadas com câncer de ovário seroso, câncer endometriode de ovário, câncer peritoneal primário ou câncer nas tubas uterinas avançado (ou uma combinação deles) e de alto grau. Pacientes no estágio III haviam sido submetidas a uma tentativa de cirurgia citorrredutora antes da quimioterapia (up front) ou após início deste tratamento, mas antes de finalizar a quimioterapia (intervalo). Pacientes no estágio IV haviam

sido submetidas à biópsia, ou cirurgia citorrredutora pré-quimioterapia, ou durante a quimioterapia. Adicionalmente, foram incluídas pacientes com mutações somáticas ou germinativas do BRCA1/2 deletérias ou suspeitas; pacientes que receberam regime quimioterápico baseado em platina sem bevacizumabe e que tiveram resposta clínica completa ou parcial.

Foram excluídas:- Pacientes com mutações BRCA1 e / ou BRCA2 consideradas não prejudiciais (por exemplo, "Variantes de significado clínico incerto" ou "Variante de significado desconhecido" ou "Variante, favorece o polimorfismo" ou "polimorfismo benigno" etc.). -Pacientes com doença em estágio inicial (FIGO Estágio I, IIA, IIB ou IIC); - Doença estável ou doença progressiva na varredura pós-tratamento ou evidência clínica de progressão no final do tratamento de quimioterapia de primeira linha do paciente. - Pacientes nos quais mais de uma cirurgia de citorredução foi realizada antes da randomização para o estudo. (Pacientes que, no momento do diagnóstico, são considerados irresssecáveis e passam apenas por uma biópsia ou ooforectomia, mas depois passam a receber quimioterapia e cirurgia de redução de volume são elegíveis). - Pacientes que foram previamente diagnosticados e tratados para câncer de ovário, trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário em estágio inicial. - Pacientes que já receberam quimioterapia para qualquer tumor abdominal ou pélvico, incluindo tratamento para diagnóstico prévio em um estágio anterior para câncer de ovário, trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário. (Pacientes que receberam quimioterapia adjuvante anterior para câncer de mama localizado podem ser elegíveis, desde que ela tenha sido concluída mais de três anos antes do registro, e que a paciente permaneça livre de doença recorrente ou metastática). - Pacientes com câncer endometrial primário sincrônico, a menos que ambos os critérios a seguir sejam atendidos: 1) estágio <2 2) menos de 60 anos de idade no momento do diagnóstico de câncer endometrial com estágio IA ou IB grau 1 ou 2, ou estágio IA grau 3 adenocarcinoma endometriode OU ≥ 60 anos de idade no momento do diagnóstico de câncer endometrial com adenocarcinoma endometriode de grau 1 ou 2 em estágio IA. Pacientes com adenocarcinoma seroso ou de células claras ou carcinossarcoma do endométrio não são elegíveis.

De 3 de setembro de 2013 a 6 de março de 2015, um total de 391 pacientes foram submetidos à randomização na proporção de 2:1 para receber 300 mg de olaparibe em comprimidos ou placebo, duas vezes ao dia. A randomização foi estratificada de acordo com a resposta à quimioterapia baseada em platina (completa ou parcial). O crossover entre grupos não foi especificado em protocolo.

O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP), avaliada pelos investigadores. Uma análise de sensibilidade da SLP foi realizada por meio de uma revisão central independente com cegamento. Os desfechos secundários foram: segunda SLP, sobrevida global (SG), tempo a partir da randomização

até a primeira terapia subsequente ou morte (TFST), tempo a partir da randomização até segunda terapia subsequente ou morte (TSST), qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) e eventos adversos. Os dados de eficácia e QVRS foram avaliados na população em intenção de tratar (ITT), em todos os pacientes randomizados, independente da intervenção que receberam. Os dados de segurança foram avaliados na população de segurança (todos os pacientes que receberam ≥ 1 dose da intervenção do estudo).

O estudo iniciou em setembro de 2013 e a data estimada para a conclusão do estudo é dia 01 de janeiro de 2024. Em 2018, Moore et al. publicaram os primeiros resultados do estudo para a análise interina, com ponto de corte em 17 de maio de 2018. A mediana de acompanhamento foi de 40,7 meses (intervalo interquartil, IIQ: 34,9 a 42,9) no grupo olaparibe e 41,2 meses (IIQ: 32,2 a 41,6) no grupo placebo (MOORE *et al.*, 2018). Em 2020, foi publicado um artigo (DISILVESTRO *et al.*, 2020) com as análises de subgrupo para SLP, no qual foram considerados os seguintes subgrupos: resposta clínica (completa ou parcial) após quimioterapia à base de platina; status de mutação BRCA (BRCA1 / BRCA2); momento da cirurgia (inicial / intervalo); resultado da cirurgia (residual macroscópico ou sem doença residual bruta); subgrupo de pacientes com doença em estágio III sem doença residual bruta após cirurgia inicial. As análises de subgrupo de SLP relatadas na segunda publicação foram avaliadas pelo investigador, acessadas por uma modificação no RECIST (versão 1.1), com a mesma data de ponto de corte da publicação anterior.

5.4.1.1. Avaliação do risco de viés e limitações

O estudo SOLO1 (DISILVESTRO *et al.*, 2020; MOORE *et al.*, 2018) foi avaliado quanto a qualidade metodológica por meio da ferramenta Rob 2.0 por tipo de desfecho avaliado, o estudo apresentou risco moderado em todos os desfechos avaliados (SLP, SG, QVRS e EA) (**ANEXO 6**). No geral, o estudo foi bem conduzido, o procedimento de randomização, método de ocultação de alocação e delineamento duplo-cego foram realizados de forma adequada. Os grupos de tratamento foram bem equilibrados quanto às características prognósticas. Os principais motivos de rebaixamento da qualidade foram devido ao comprometimento no cegamento, pois após a progressão, os pacientes no braço de intervenção poderiam receber olaparibe fora do status de aprovação a critério do investigador. O número de pacientes e a duração deste tratamento continuado não são conhecidos; a alta proporção de pacientes que receberam um inibidor de PARP como primeira terapia subsequente e devido a observações incompletas em relação aos EA e dados de QVRS. Isso se desvia da avaliação do demandante, que classificou o risco de viés do estudo como baixo. A seguir destacamos as principais limitações do estudo:

- Ausência de comparador ativo, poderiam ter considerado como comparador a platina, medicamento disponível para a mesma indicação e linha de tratamento.
- Presença de conflito de interesse, estudo financiado pela indústria fabricante da molécula avaliada, que também foi responsável por coletar, analisar e interpretar os dados.
- O protocolo do estudo foi alterado durante o andamento do estudo. Inicialmente foram planejadas a análise de SLP quando 206 eventos (progressão ou morte) ocorressem, o estudo teria um poder de 90% para detectar diferença significativa na mediana de SLP com placebo, estimada em 13 meses. Os autores justificaram que a taxa de eventos de desfecho primário foi menor do que o projetado, por isso o protocolo foi alterado, e uma análise foi programada quando 196 eventos ocorressem ou 3 anos após randomização da última paciente (o que ocorresse primeiro). Estas alterações diminuem o poder estatístico do estudo, fragilizam a metodologia e podem comprometer os resultados.
- O número relativamente pequeno de pacientes nas análises de subgrupos: pacientes que receberam cirurgia de citorredução de intervalo (n = 94 e 43 para olaparibe e placebo, respectivamente); pacientes com doença residual após a cirurgia (n = 55 e 29, respectivamente); e pacientes com resposta clínica parcial após quimioterapia à base de platina (n = 71 e 30, respectivamente). Além disso, o estudo não foi desenhado para este tipo de análise e, portanto, não tinha poder estatístico para detectar uma diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos avaliados. Estas análises devem ser vistas como hipóteses.
- Na SG, que é o desfecho mais robusto a ser avaliado, os dados não estavam maduros até o momento da publicação (MOORE *et al.*, 2018). Até o momento, não foi identificado outro estudo que tenha publicado o resultado para este desfecho.
- Os pacientes no braço de intervenção do estudo SOLO1 ainda poderiam receber olaparibe fora do status de aprovação a critério do investigador após a progressão da doença. O número de pacientes e a duração do tratamento continuado não são conhecidos. Além disso, houve uma grande proporção de pacientes no braço do placebo que receberam um inibidor de PARP como primeira terapia subsequente, sendo de 35,1% (33/94) no braço do placebo em comparação com 11,0% (10/91) no braço do olaparibe.

- Nos dados dos desfechos: EA, EA graves (grau CTCAE ≥ 3), pneumonite e os outros EA específicos (que foram todos sujeitos a observação de acompanhamento por apenas 30 dias em linha com o plano) há observações incompletas.

5.4.1.2. Resultados

Sobrevida Livre de progressão - SLP: desfecho primário, definido como o tempo desde a data da randomização até a data da primeira progressão documentada ou morte por qualquer causa. Realizada por uma avaliação radiológica local de acordo com o Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) 1.1.

Na análise interina da SLP, realizada com 51% de maturidade dos dados, em três anos a SLP foi maior no grupo olaparibe (60%) comparado ao placebo (27%), a mediana de SLP foi de aproximadamente 36 meses maior que as tratadas com placebo (olaparibe: 49,9 meses; placebo: 13,8 meses) hazard ratio, HR: 0,30 (IC 95%: 0,23 a 0,41); $p < 0,001$) avaliada pelo investigador. A análise do investigador foi consistente com a da central independente. Na avaliação da central independente cega da SLP, com 38% de maturidade dos dados), 69% e 35% das pacientes com olaparibe e placebo, respectivamente, estavam livres de progressão da doença ou morte em três anos (HR: 0,28; IC 95%: 0,20 a 0,39; $p < 0,001$) (MOORE *et al.*, 2018).

Nas análises de subgrupo o risco de progressão da doença ou morte foi reduzido com olaparibe em comparação com placebo em: 69% (mediana de SLP: não alcançada (NA) vs 15,3 meses, respectivamente; HR, 0,31; IC 95%, 0,21 a 0,46) e 63% (33,6 vs 9,8 meses; HR, 0,37; IC 95%, 0,24 a 0,58) em pacientes submetidos a cirurgia inicial e de intervalo cirúrgico, respectivamente. Também houve redução em 56% (29,4 vs 11,3 meses; HR, 0,44; IC 95%, 0,25 a 0,77) e 67% (NA vs 15,3 meses; HR, 0,33; IC 95%, 0,23 a 0,46) em pacientes com doença residual e sem doença residual após a cirurgia, respectivamente. Da mesma maneira, houve redução em 66% (HR, 0,34; IC 95%, 0,24 a 0,47) e 69% (HR, 0,31; IC 95%, 0,18 a 0,52) em mulheres com resposta clínica completa e parcial, respectivamente. Essa redução também esteve presente em 59% (HR, 0,41; IC 95%, 0,30 a 0,56) e 80% (HR 0,20; IC 95%, 0,10 a 0,37) em pacientes com mutação BRCA1 ou BRCA2, respectivamente (DISILVESTRO *et al.*, 2020).

Segunda SLP: desfecho secundário, definido como o tempo desde a randomização até a segunda progressão ou morte

Na análise da segunda SLP, realizada com 31% de maturidade dos dados, a proporção de pacientes livres de segunda progressão da doença ou morte em três anos foi 75% dos pacientes tratados com olaparibe e 60% dos pacientes tratados com placebo (HR: 0,50 [IC 95%: 0,35 a 0,72]; p-valor<0,001) (MOORE *et al.*, 2018).

Sobrevida Global - SG: desfecho secundário, definido como o tempo desde a data da randomização até a data da morte por qualquer causa.

Na primeira análise de dados da SG, com 21% de maturidade dos dados, em três anos 84% no grupo de olaparibe e 80% no grupo de placebo estavam vivos (HR: 0,95; IC 95%: 0,60 a 1,53) esta diferença não foi estatisticamente significativa (MOORE *et al.*, 2018).

Tempo desde a randomização até a primeira terapia subsequente ou morte (TFST): desfecho secundário.

A mediana do TFST foi maior no grupo olaparibe (51,8 meses) comparado ao placebo (15,1 meses; HR: 0,30; IC 95%: 0,22 a 0,40)) (MOORE *et al.*, 2018).

Tempo desde a randomização até a segunda terapia subsequente ou morte (TSST): desfecho secundário.

A proporção de pacientes livres do uso de TSST em três anos foi de 74% e 56% nos grupos olaparibe e placebo, respectivamente; com risco 55% menor de uso de TSST no grupo olaparibe frente ao placebo (HR: 0,45 [IC 95%: 0,32 a 0,63]) (MOORE *et al.*, 2018).

Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS): desfecho secundário, corresponde a uma mudança da linha de base no score de QVRS, avaliado utilizando o score Trial Outcome Index (TOI) do questionário de avaliação de QVRS Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O).

A pontuação média do TOI foi de 73,6 para o grupo olaparibe e 75,0 no grupo placebo. A pontuação permaneceu estável no grupo de olaparibe, com uma mudança média ajustada desde o início até 2 anos de 0,30 pontos (n = 237; IC 95%: -0,72 a 1,32), em comparação com uma mudança de 3,30 pontos (n = 125; IC 95%: 1,84 a 4,76) no grupo placebo. A variação da diferença estimada entre os grupos foi de -3,00 pontos (IC 95%: -4,78 a -1,22), a diferença não foi considerada clinicamente significativa (MOORE *et al.*, 2018).

Eventos adversos (EAs): avaliados em termos de tipo, frequência e gravidade conforme a National Cancer Institute *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 4.03.

A mediana de duração do tratamento foi de 24,6 meses no grupo olaparibe e de 13,9 meses no grupo placebo. Os eventos adversos mais comuns apresentados durante o tratamento ou em até 30 dias após a descontinuação foram na maioria deles de grau 1 ou 2 (**TABELA 1**). Eventos adversos graves foram reportados em 21% dos pacientes do grupo olaparibe e em 12% dos pacientes do grupo placebo, sendo a anemia o mais comum (olaparibe: 7%; placebo: 0%). Nenhum evento adverso reportado durante o estudo e em até 30 dias após descontinuação da intervenção resultou em morte. Os eventos adversos que levaram a maior proporção de descontinuação foram náusea e anemia (MOORE *et al.*, 2018).

As frequências de leucemia mieloide aguda, novas neoplasias primárias e pneumonite ou doença pulmonar intersticial no grupo olaparibe foram de 1% (n=3), 2% (n=5) e 2% (n=5), respectivamente. Já no grupo placebo não foram reportados casos de leucemia mieloide aguda e pneumonite ou doença pulmonar intersticial, e 2% (n=3) apresentaram novas neoplasias primárias. Os três casos de leucemia mieloide aguda ocorreram em mais de 30 dias após o final do tratamento com olaparibe (MOORE *et al.*, 2018).

Tabela 1. Eventos adversos¹, (MOORE ET AL., 2018).

Eventos adversos	Olaparibe (N=260)		Placebo (N=130)	
	Qualquer grau N (%)	Graus 3 ou 4 N (%)	Qualquer grau N (%)	Graus 3 ou 4 N (%)
Qualquer EA	256 (98)	102 (39)	120 (92)	24 (18)
Náusea	201 (77)	2 (1)	49 (38)	0
Fadiga ou astenia	165 (63)	10 (4)	54 (42)	2 (2)
Vômito	104 (40)	1 (<1)	19 (15)	1 (1)
Anemia ²	101 (39)	56 (22)	13 (10)	2 (2)
Diarreia	89 (34)	8 (3)	32 (25)	0
Constipação	72 (28)	0	25 (19)	0
Disgeusia	68 (26)	0	5 (4)	0
Artralgia	66 (25)	0	35 (27)	0
Dor abdominal	64 (25)	4 (2)	25 (19)	1 (1)
Neutropenia ³	60 (23)	22 (9)	15 (12)	6 (5)
Cefaleia	59 (23)	1 (<1)	31 (24)	3 (2)
Tontura	51 (20)	0	20 (15)	1 (<1)
Redução de apetite	51 (20)	0	13 (10)	0
Dor no abdome superior	46 (18)	0	17 (13)	0
Dispepsia	43 (17)	0	16 (12)	0

Tosse	42 (16)	0	28 (22)	0
Dor nas costas	40 (15)	0	16 (12)	0
Dispneia	39 (15)	0	7 (5)	0
Trombocitopenia ⁴	29 (11)	2 (1)	5 (4)	2 (2)
EA que levou a descontinuação da intervenção	30 (12)	NA	3 (2)	NA
EA que levou a redução da dose	74 (28)	NA	4 (3)	NA
EA que levou a interrupção da dose	135 (52)	NA	22 (17)	NA

¹ Os eventos mostrados nesta tabela são aqueles que ocorreram em pelo menos 15% dos pacientes durante o estudo ou em até 30 dias após o estudo.

² Os dados incluem pacientes com anemia, nível de hemoglobina reduzido, hematócrito reduzido, contagem das células vermelhas reduzida, eritropenia, anemia macrocítica, anemia normocrônica, anemia normocrônica normocítica, ou anemia normocítica.

³ Os dados incluem pacientes com neutropenia, neutropenia febril, sepse neutropênica, infecção neutropênica, redução da contagem de neutrófilos, neutropenia idiopática, granulocitopenia, redução na contagem de granulócito ou agranulocitose.

⁴ Trombocitopenia ocorreu em menos de 15% dos pacientes em cada grupo, mas os dados foram fornecidos para completar o perfil de toxicidade hematológico. Este dado inclui pacientes com trombocitopenia, redução da produção de plaquetas, redução da contagem de plaquetas ou redução das plaquetas.

5.4.2. Para o tratamento de carcinoma epitelial de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina.

Para esta indicação mantemos os nove artigos inseridos pelo demandante, sendo sete referente ao Estudo 19 (FRIEDLANDER; GEBSKI; *et al.*, 2018; J; P; C, 2015; LEDERMANN, J. *et al.*, 2012, 2014; LEDERMANN, J. A.; HARTE; GOURLEY; FRIEDLANDER; VERGOTE; RUSTIN; SCOTT; MEIER; SHAPIRA-FROMMER; SAFRA; MATEI; FIELDING; BENNETT; *et al.*, 2016; LEDERMANN, J. A.; HARTE; GOURLEY; FRIEDLANDER; VERGOTE; RUSTIN; SCOTT; MEIER; SHAPIRA-FROMMER; SAFRA; MATEI; FIELDING; SPENCER; *et al.*, 2016b; MATULONIS, URSULA A. *et al.*, 2016). E as outras duas referentes ao estudo SOLO2/ENGOT-Ov21(FRIEDLANDER; MATULONIS; *et al.*, 2018; PUJADE-LAURINE; LEDERMANN; SELLE; GEBSKI; PENSON; *et al.*, 2017).

O Estudo 19 é um ECR de fase II, duplo-cego, controlado com placebo (NCT00753545), que avaliou o tratamento de manutenção com olaparibe em pacientes com câncer de ovário seroso de alto grau, recorrente, sensíveis à platina, que receberam dois ou mais regimes baseados em platina e apresentaram RP ou RC ao regime baseado em platina mais recente.

Neste estudo foram consideradas elegíveis pacientes com idade ≥ 18 anos e com câncer recorrente de ovário ou das tubas uterinas, ou câncer peritoneal primário com características serosas de alto grau (grau 2 ou 3) ou componente seroso, sensíveis à platina (definido por uma resposta objetiva a uma terapia prévia com platina por mais de 6 meses). As pacientes elegíveis deveriam ter completado pelo menos dois cursos de quimioterapia à base de platina, tendo seu regime mais recente induzido a uma resposta objetiva. Pacientes elegíveis foram estratificadas de acordo com o intervalo entre a progressão da doença e a conclusão do seu penúltimo regime baseado em platina (de 6 a 12 meses) versus mais de 12 meses), resposta objetiva ao seu regime mais recente (RC versus RP) e ascendência (judaica versus não-judaica), para equilibrar a distribuição de mutações germinativas em BRCA1/2 (que são encontradas mais frequentemente em populações judaicas).

Foram considerados os seguintes critério de exclusão: Tratamento anterior com inibidores de PARP incluindo com olaparibe; Pacientes com carcinoma de ovário de baixo grau; Pacientes que tiveram drenagem de sua ascite durante os 2 ciclos finais de seu último regime de quimioterapia antes da inscrição no estudo; Pacientes recebendo qualquer quimioterapia, radioterapia (exceto por razões paliativas), dentro de 2 semanas da última dose antes da entrada no estudo (ou um período mais longo dependendo das características definidas dos agentes usados).

O estudo iniciou em 28 de agosto de 2008 e a data estimada para a conclusão do estudo é dia 31 de dezembro de 2020. Entre 28 de agosto de 2008 e 9 de fevereiro de 2010, 326 pacientes foram selecionados. Destes, 265 atenderam aos critérios de elegibilidade e foram randomizados em uma proporção de 1:1, 136 para receber olaparibe, na dose de 400 mg duas vezes ao dia, e 129 para receber placebo.

Neste estudo foram avaliados os seguintes desfechos: SLP, como desfecho primário; e os demais desfechos secundários foram: o tempo para progressão, taxa de resposta objetiva (TRO), taxa de controle da doença, mudança percentual comparada com o *baseline* no tamanho da lesão tumoral alvo em 12 e 24 semanas, SG, sintomas relacionados à QVRS, EAs, testes bioquímicos laboratoriais, avaliação dos sinais vitais e exame físico.

5.4.2.1. Avaliação do risco de viés e limitações

As publicações dos estudos SOLO2 e Estudo 19 foram avaliadas quanto ao risco de viés no nível do estudo (para o desfecho primário), por meio da ferramenta Rob 2.0. Os dois estudos apresentaram um risco de viés moderado (**ANEXO 6**). Os principais motivos de rebaixamento da qualidade foram devido ao comprometimento no cegamento e devido a observações incompletas em relação aos dados de QVRS e EA. Isso se desvia da avaliação do demandante, que classificou o risco de viés do estudo como baixo. A seguir destacamos as principais limitações destes estudos:

- Ausência de comparador ativo, poderiam ter considerado como comparador a platina, medicamento disponível para a mesma indicação e linha de tratamento.
- Presença de potencial conflito de interesse, estudo financiado pela indústria fabricante da molécula avaliada, que também foi responsável por coletar, analisar e interpretar os dados.
- Houve alterações realizadas no protocolo do estudo SOLO2; a análise interina dos dados foi realizada com cinco (2,6 %) eventos a menos do que foi planejado inicialmente e gera incerteza quanto a confiabilidade dos resultados.
- Tanto no Estudo 19 como no SOLO2, os pacientes no braço de intervenção podem continuar a receber olaparibe após uma progressão, a critério do médico fora do status de aprovação. O número de pacientes e a duração deste tratamento adicional não são conhecidos. Os dados de QVRS não foram reportados além da progressão da doença.
- No Estudo 19, o status de mutação BRCA não foi um requisito para a inclusão no estudo.
- No Estudo 19, mais de 10% dos dados de QVRS estavam ausentes e, portanto, não incluídos pacientes no início do estudo em toda a população. As taxas de resposta variam muito ao longo do estudo.
- No Estudo 19, houve uma grande diferença no tempo médio para descontinuação ou morte entre o braço de intervenção (8,6 meses) e no braço de controle (4,6 meses).
- No Estudo 19, houve limitações quanto ao planejamento do número de análises a serem realizadas. Foram várias análises interinas, análises a longo prazo de desfecho específico ou análises de subgrupo, ainda que tenham sido pré-especificadas, em particular em razão de

potenciais impactos no equilíbrio entre os grupos acerca dos fatores prognósticos relevantes para o desfecho.

- No estudo SOLO2, há uma grande proporção de pacientes no braço do placebo que mudaram para um inibidor de PARP após a progressão (22,2% como 1ª terapia subsequente).
- No estudo SOLO2, há grande diferença no tempo médio para descontinuação ou morte entre o braço de intervenção (19,4 meses) e o braço de controle (5,6 meses).

5.4.2.2. Resultados

Sobrevida Livre de progressão - SLP: desfecho primário, definido como o tempo desde a data da randomização até a data da primeira progressão documentada ou morte por qualquer causa. Realizada por uma avaliação radiológica local de acordo com o Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) 1.1.

Na primeira análise do Estudo 19, realizada após a ocorrência de 153 eventos de progressão (em 57,7% dos pacientes) a mediana de SLP foi de 8,4 meses no grupo de olaparibe *versus* 4,8 meses no grupo placebo (HR para progressão ou óbito: 0,35; IC 95%: 0,25 a 0,49; $p < 0,001$). Um teste de *long-rank* estratificado para a SLP apoiou os resultados observados na análise primária (HR: 0,37; IC 95%: 0,26 a 0,51; $p < 0,001$), assim como a análise da central independente com cegamento (HR: 0,39; IC 95%: 0,27 a 0,55; $p < 0,001$) (LEDERMANN, J. *et al.*, 2012).

Na segunda análise de dados do Estudo 19, com corte de dados para a análise primária da SLP (30 de junho de 2010), a mediana de seguimento foi de 5,6 meses (IIQ: 4,5 a 8,7). Na análise exploratória conduzida nesse ponto de corte foi observado que em pacientes com mutação BRCA, a mediana da SLP foi significativamente mais longa no grupo olaparibe do que no grupo placebo (11,2 meses [IC 95%: 8,3 a NA] *versus* 4,3 meses [IC 95%: 3,0 a 5,4], HR: 0,18 [IC 95%: 0,10 a 0,31]; $p < 0,0001$). Para o subgrupo de pacientes com BRCA selvagens (BRCA selvagens incluem pacientes sem mutação BRCA e com mutação BRCA de significado desconhecido) os resultados foram de 7,4 meses (IC 95%: 5,5 a 10,3) *versus* 5,5 meses (IC 95%: 3,7 a 5,6) (HR: 0,54 [IC 95%: 0,34 a 0,85]; $p = 0,0075$) (LEDERMANN, J. *et al.*, 2014).

Na primeira análise do estudo SOLO2, a mediana de acompanhamento para SLP foi de 22,1 meses (IIQ: 21,9 a 27,4) no grupo olaparibe e 22,2 meses (IIQ: 8,3 a 27,5) no grupo placebo. A mediana da SLP avaliada pelo investigador foi significativamente maior no grupo olaparibe (19,1 meses, IC 95%: 16,3 a

25,7) versus 5,5 meses (IC 95%: 5,2 a 5,8) para placebo; HR: 0,30 (IC 95%: 0,22 a 0,41); $p < 0,0001$). As taxas de SLP em 12 meses foram de 65% (IC 95%: 57,8 a 71,4) no grupo olaparibe versus 21% (IC 95%: 13,3 a 29,6) no grupo placebo; a SLP em 24 meses foi de 43% (IC 95%: 35,5 a 50,4) no grupo olaparibe versus 15% (IC 95%: 8,6 a 23,2) no grupo placebo. Na análise de sensibilidade, realizada pela central independente, a mediana da SLP para as pacientes tratadas com olaparibe foi de 30,2 meses (IC 95%: 19,8 a NA) versus 5,5 meses para placebo (IC 95%: 4,8 a 5,6) (PUJADE-LAURINE; LEDERMANN; SELLE; GEBSKI; PENSON; *et al.*, 2017).

No estudo SOLO2, na análise de SLP em um subgrupo de pacientes (97%) com mutação deletéria em *BRCA1/2* suspeita ou confirmada (190 pacientes no grupo olaparibe e 96 pacientes no grupo placebo) demonstrou uma SLP maior em pacientes do grupo olaparibe: mediana de 19,3 meses (IC 95%: 16,5 a 27,3) no grupo olaparibe versus 5,5 meses (IC 95%: 5,0 a 5,8) no grupo placebo, apresentando HR (em favor do olaparibe) de 0,33 (IC 95%: 0,24 a 0,44; $p < 0,0001$) (PUJADE-LAURINE; LEDERMANN; SELLE; GEBSKI; PENSON; *et al.*, 2017).

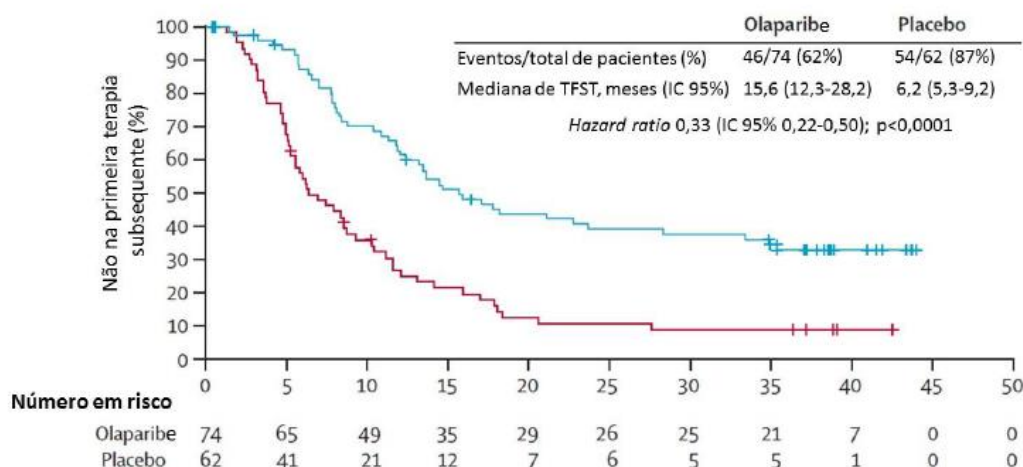
Segunda SLP: desfecho secundário, definido como o tempo desde a randomização até a segunda progressão ou morte

Na primeira análise do estudo SOLO2, o tempo mediano para uma segunda progressão (119 eventos: 70 [36%] no grupo olaparibe e 49 [50%] no grupo placebo; 40% de maturidade) não foi alcançado (IC 95%: 24,1 a valor não calculável) no grupo olaparibe versus 18,4 meses (IC 95%: 15,4 a 22,8) para o grupo placebo (PUJADE-LAURINE; LEDERMANN; SELLE; GEBSKI; PENSON; *et al.*, 2017).

Tempo desde a randomização até a primeira terapia subsequente ou morte (TFST): desfecho secundário.

Na segunda análise de dados do Estudo 19, a mediana até a TFST foi significativamente maior no grupo olaparibe em relação ao placebo, incluindo a população com mutação em *BRCA* e a população selvagem, conforme demonstrado na figura abaixo (LEDERMANN, J. *et al.*, 2014).

Figura 5. Tempo até a primeira terapia subsequente ou morte em pacientes com *BRCA* mutado (n=136). LEDERMANN *et al.*, 2014.



Uma atualização das análises exploratórias do Estudo 19 para TFST demonstrou que a mediana do TFST foi significativamente prolongada no grupo olaparibe versus placebo, considerando a amostra total do estudo (HR: 0,39, IC95%: 0,29 a 0,51, $p < 0,0001$) (LEDERMANN, J. A.; HARTER; GOURLEY; FRIEDLANDER; VERGOTE; RUSTIN; SCOTT; MEIER; SHAPIRA-FROMMER; SAFRA; MATEI; FIELDING; SPENCER; *et al.*, 2016b).

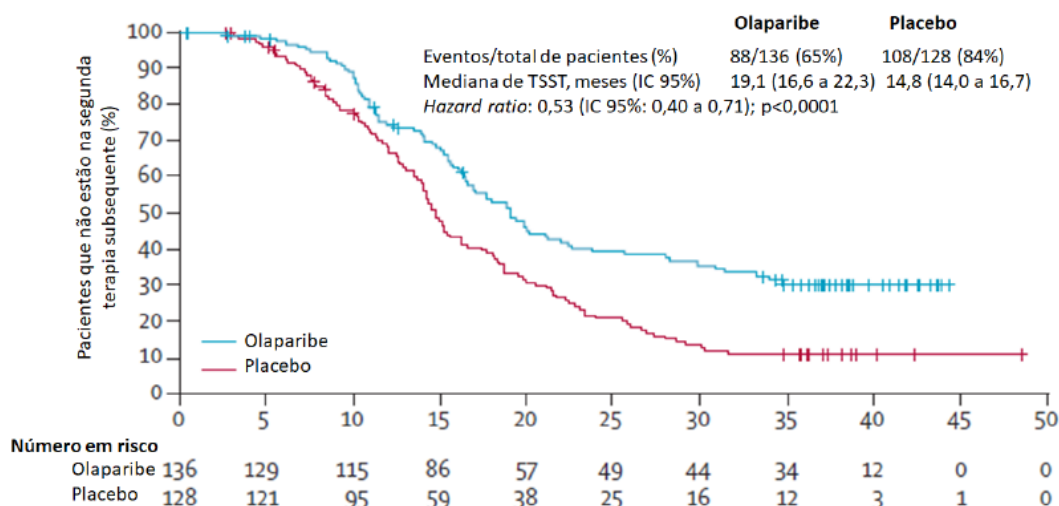
Na última publicação do Estudo 19, o TFST mediano foi de 13,3 meses (IC 95%: 11,3 a 15,7) e de 6,7 meses (IC 95%: 5,7 a 8,2) para os grupos olaparibe e placebo, respectivamente (HR: 0,39 [IC 95%: 0,30 a 0,52]; $p < 0,00001$) (FRIEDLANDER; MATULONIS; *et al.*, 2018).

Na análise interina do estudo SOLO2, a mediana do TFST (171 eventos em 295 pacientes: 92 [47%] no grupo de olaparibe versus 79 [80%] no grupo de placebo; 58% de maturidade) foi de 27,9 meses (IC 95%: 22,6 a valor não calculável) para o grupo olaparibe e de 7,1 meses (IC 95%: 6,3 a 8,3) para o grupo placebo (PUJADE-LAURINE; LEDERMANN; SELLE; GEBSKI; PENSON; *et al.*, 2017).

Tempo desde a randomização até a segunda terapia subsequente ou morte (TSST): desfecho secundário.

Na segunda análise de dados do Estudo 19, foram reportadas melhoras significativas no TSST no grupo de olaparibe versus placebo, conforme demonstrado na figura abaixo (LEDERMANN, J. *et al.*, 2014).

Figura 6. Tempo até a segunda terapia subsequente ou morte na amostra total do estudo (n=264). LEDERMANN et al., 2014.



Uma atualização das análises exploratórias do Estudo 19 para TSST, demonstrou que a mediana do TSST foi significativamente prolongada no grupo olaparibe versus placebo, considerando a amostra total do estudo (HR: 0,52, IC95%: 0,39 a 0,68, p<0,0001) (LEDERMANN, J. A.; HARTER; GOURLEY; FRIEDLANDER; VERGOTE; RUSTIN; SCOTT; MEIER; SHAPIRA-FROMMER; SAFRA; MATEI; FIELDING; SPENCER; *et al.*, 2016b).

Na última publicação do Estudo 19, o TSST mediano foi de 15,6 meses (IC 95%: 11,9 a 28,2) para o olaparibe e de 6,2 meses (IC 95%: 5,3 a 9,2) para o placebo (HR: 0,33 [IC 95%: 0,22 a 0,49]; p<0,00001) (FRIEDLANDER; MATULONIS; *et al.*, 2018).

Na primeira análise do estudo SOLO2, a mediana para TSST (128 eventos: 68 [35%] no grupo olaparibe e 60 [61%] no grupo placebo; 43% de maturidade) não foi alcançada (IC 95% não calculável) versus 18,2 meses (IC 95%: 15,0 a 20,5) para o grupo placebo (PUJADE-LAURINE; LEDERMANN; SELLE; GEBSKI; PENSON; *et al.*, 2017).

Sobrevida Global - SG: definida como o tempo desde a data da randomização até a data da morte por qualquer causa.

Na primeira análise do Estudo 19, com ponto de corte de dados: 31 de outubro de 2011, 101 pacientes (38%) evoluíram a óbito: 52 no grupo do olaparibe e 49 no grupo do placebo. Não houve diferença significativa na SG (HR para óbito no grupo de olaparibe: 0,94, IC 95%: 0,63 a 1,39, $p=0,75$). A mediana da SG foi semelhante nos dois grupos de estudo (29,7 meses no grupo do olaparibe e 29,9 no grupo do placebo). No momento da análise interina da SG, 29 pacientes ainda estavam recebendo olaparibe após um período de pelo menos 21 meses, e 4 pacientes ainda estavam recebendo placebo (LEDERMANN, J. *et al.*, 2012).

Na segunda análise de dados do Estudo 19, com mediana de seguimento foi de 37,1 meses para o grupo olaparibe *versus* 37,6 meses no grupo placebo, a mediana da SG na população geral (58% da maturidade esperada), não apresentou diferença significativa entre os dois grupos de tratamento ($n=265$; HR: 0,88; IC 95%: 0,64 a 1,21; $p=0,44$). Os resultados para pacientes com mutação em *BRCA* ($n=136$) e pacientes selvagens ($n=118$) também não apresentaram diferenças significativas (HR: 0,73 [IC 95%: 0,45 a 1,17; $p=0,19$] e HR: 0,99 [IC 95%: 0,63 a 1,55; $p=0,96$], respectivamente) (LEDERMANN, J. *et al.*, 2014).

Na análise de subgrupo de SG do Estudo 19, 41 das 74 pacientes (55%) com mutação *BRCA* no grupo olaparibe receberam terapia subsequente para câncer após completar o estudo randomizado comparado com 52 de 62 pacientes (84%) com mutação *BRCA* no grupo placebo. Cerca de um quarto das pacientes com *BRCA* mutado no grupo placebo (14 de 62 [23%]) passou a receber um inibidor de PARP (LEDERMANN, J. *et al.*, 2014).

Em outra análise de dados do Estudo 19, realizada com ponto de corte em 30 de setembro de 2015. Para esse momento, a mediana de acompanhamento para a SG foi de 71,0 meses (IQR: 67,8 a 72,9) para a população total do estudo. Na análise do subgrupo de pacientes com mutação em *BRCA* (70% de maturidade) sugeriu uma vantagem na SG para as pacientes com mutação neste gene que receberam tratamento de manutenção com olaparibe, indicando uma HR de 0,62 (IC 95%: 0,41 a 0,94; p nominal=0,025). Os dados para o subgrupo de pacientes com *BRCA* do tipo selvagem (84% de maturidade) apresentaram HR de 0,83 (IC 95%: 0,55 a 1,24; p nominal=0,37) (olaparibe: 71,0 meses [IQR: 68,5 a 72,7] *versus* placebo: 70,8 meses [38,2 a 73,0]) e um HR de 0,73 (IC 95%: 0,55 a 0,96; $p<0,0095$), sem significância estatística (LEDERMANN, J. A.; HARTER; GOURLEY; FRIEDLANDER; VERGOTE; RUSTIN; SCOTT; MEIER; SHAPIRA-FROMMER; SAFRA; MATEI; FIELDING; SPENCER; *et al.*, 2016b).

Em uma análise pos-hoc exploratória dos dados de SG do Estudo 19, a SG apresentou resultados similares nos dois cenários, considerando os centros sem acesso ao inibidor de PARP no período de pós-progressão (HR: 0,52, IC 95%: 0,28 a 0,97, $p=0,039$) e os locais em que houve tratamento com inibidor de PARP neste mesmo período (HR: 0,73, IC 95%: 0,45 a 1,17, $p=0,192$), em ambos os casos, a mediana da SG foi de 34,9 meses, e a diferença não foi significativa entre os grupos (MATULONIS, URSULA A. *et al.*, 2016).

Na última publicação do Estudo 19, com ponto de corte, em 9 de maio de 2016, havia 14 pacientes no braço olaparibe e uma paciente no braço placebo, com 79% de maturidade dos dados, a mediana de seguimento foi de 78,0 meses. Não houve diferença na SG entre os grupos (HR: 0,73 [IC 95%: 0,55 a 0,95]; $p=0,02138$) (FRIEDLANDER; MATULONIS; *et al.*, 2018).

Na análise interina do estudo SOLO2, os dados de SG não estavam maduros e não demonstraram diferença entre os grupos (HR: 0,80 [IC 95%: 0,50 a 1,31], $p=0,43$) (PUJADE-LAURINE; LEDERMANN; SELLE; GEBSKI; PENSON; *et al.*, 2017).

Eventos adversos (EAs): avaliados em termos de tipo, frequência e gravidade conforme a National Cancer Institute *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 4.03.

Na primeira análise do Estudo 19, a maior parte das pacientes (246 de 264) apresentou um ou mais EAs, a maioria dos quais foram de grau 1 ou 2. Os EAs que apresentaram uma incidência pelo menos 10% maior no grupo olaparibe do que no grupo placebo foram náuseas, fadiga, vômito e anemia. Em ambos os grupos, náuseas, fadiga e vômitos foram intermitentes e não exigiram a interrupção do tratamento do estudo. A incidência de EAs de grau 3 ou 4 foi de 35,3% no grupo olaparibe e 20,3% no grupo placebo. Um total de sete eventos de grau 4 foram relatados no grupo de olaparibe (em 5,1% dos pacientes), e dois foram relatados no grupo placebo (em 1,6% dos pacientes). Não foram observadas alterações inesperadas nas medidas laboratoriais bioquímicas, sinais vitais ou achados no exame físico em nenhum dos grupos. Ocorreram EAs que levaram à interrupção permanente do tratamento em três pacientes que receberam olaparibe (palpitações e mialgia, erupção cutânea eritematosa e náusea e obstrução no intestino delgado) e em um paciente que recebeu placebo (náusea). Tais EAs foram de grau 2 e foram considerados pelo pesquisador como relacionados ao tratamento, exceto pela obstrução de grau 4 no intestino delgado (LEDERMANN, J. *et al.*, 2012).

Na segunda análise de dados do Estudo 19, nove pacientes (sete no grupo do olaparibe e duas no grupo placebo) interromperam o tratamento do estudo devido a ocorrência de EAs. EAs sérios (EASs) foram relatados em 25 das 136 (18%) pacientes no grupo olaparibe e em 11 das 128 (9%) pacientes no grupo placebo. O EAS mais comum foi obstrução do intestino delgado. Para ambos os grupos, o perfil de tolerabilidade reportado para pacientes com mutação *BRCA* foi similar ao perfil da população global (LEDERMANN, J. *et al.*, 2014).

Em outra análise de atualização do Estudo 19, não foram reportados novos achados de segurança na população geral do estudo quando comparado com os dados previamente relatados. Das 32 pacientes que receberam olaparibe por dois anos ou mais, 30 (94%) reportaram pelo menos um EA, com 15 (47%) reportando EAs de grau 3 ou pior. Para o grupo placebo, das cinco pacientes que se mantiveram nesse braço por dois anos ou mais, todas reportaram pelo menos um EA, com uma paciente (20%) reportando EAs de grau 3 ou pior. Um total de 21 pacientes com mutação *BRCA* receberam tratamento com olaparibe por 2 anos ou mais, apresentando perfil de segurança similar ao grupo total de 32 pacientes que receberam o tratamento pelo mesmo período (LEDERMANN, J. A.; HARTER; GOURLEY; FRIEDLANDER; VERGOTE; RUSTIN; SCOTT; MEIER; SHAPIRA-FROMMER; SAFRA; MATEI; FIELDING; SPENCER; *et al.*, 2016b).

Durante todo o Estudo 19, os EAs mais comuns no grupo olaparibe foram: náusea (71%), fadiga/astenia (63%), vômito (35%) e diarreia (27%). Destaca-se ainda que eles ocorreram em maioria em grau 1 e que apenas dois pacientes (um em cada braço do estudo) descontinuaram o tratamento por causa do evento. Dentre as pacientes que receberam olaparibe, 39% vivenciaram interrupção da dose (35% por EA), 43% vivenciaram redução da dose (26% por EA) e 6% descontinuaram o tratamento por causa de EA. Já no grupo placebo estas proporções foram de 18% (10% por EA), 23% (4% por EA) e 2%, respectivamente. Dos 264 pacientes, 209 morreram até a última data de corte, sendo 98 no grupo olaparibe e 111 no grupo placebo. Segundo avaliação dos investigadores, a maioria das mortes em ambos os grupos de tratamento ocorreu por progressão do câncer de ovário. Considerando o período total do estudo, duas pacientes morreram por EAs, ambos faziam parte do grupo olaparibe e apresentavam BRCa. Os EAs que levaram à morte foram acidente vascular encefálico isquêmico e trombocitopenia, e leucemia mieloide aguda. Quatro pacientes tratados com olaparibe desenvolveram outras neoplasias malignas primárias. Dois casos de pneumonite foram reportados durante o estudo, um em cada grupo de tratamento e ambos com grau 1 (FRIEDLANDER; MATULONIS; *et al.*, 2018).

Na análise interina do estudo SOLO2, os EAs de grau 1 a 2 mais comuns para ambos os grupos foram náusea, fadiga ou astenia, vômitos, dor abdominal e diarreia. A incidência de EAs de grau 3 a 5 foi baixa em ambos os grupos. O EA de grau 3 mais comum no grupo olaparibe foi anemia (18%) versus 2% no grupo placebo, e 18% das pacientes receberam transfusão sanguínea versus 1% das pacientes do grupo placebo. No grupo olaparibe, 18% das pacientes apresentaram EAs versus 8% no grupo placebo, sendo anemia (4%), dor abdominal (2%) e obstrução intestinal (2%) os EAs mais comuns no grupo olaparibe. Já no grupo placebo, os EAs mais comuns foram constipação (2%) e obstrução intestinal (2%). A incidência de EAs que levaram à descontinuação do tratamento foi maior no grupo olaparibe (11%) versus 2% no grupo placebo. Foram relatadas 72 (24%) mortes ao longo do estudo, sendo 45 (23%) no grupo olaparibe e 27 (27%) no grupo placebo. Um (1%) paciente no grupo olaparibe apresentou um EA relacionado ao tratamento (leucemia mieloide aguda) que resultou em morte (PUJADE-LAURINE; LEDERMANN; SELLE; GEBSKI; PENSON; *et al.*, 2017).

Na segunda análise do estudo SOLO2, a média do QAPFS foi mais longa dentre as pacientes tratadas com olaparibe que dentre as tratadas com placebo (olaparibe: 13,96 [DP: 10,96]; placebo: 7,28 [DP: 5,22]), com diferença de 6,68 pontos (IC 95%: 4,98 a 8,54; $p < 0,0001$). A duração média do TWiST também foi mais longa para as pacientes tratadas com olaparibe (15,03 [DP: 12,79]) que as tratadas com placebo (7,70 [DP: 6,42]), com diferença de 7,33 (IC 95%: 4,70 a 8,96; $p < 0,0001$). Na análise de sensibilidade, quando a toxicidade foi definida como todos os EAs de grau dois ou superior, o benefício no TWiST manteve-se superior para o olaparibe na comparação com o placebo (olaparibe: 13,70; placebo: 7,08; diferença: 6,62 [IC 95%: 4,08 a 8,25]) (FRIEDLANDER; GEBSKI; *et al.*, 2018).

Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS): desfecho secundário, corresponde a uma mudança da linha de base no score de QVRS, avaliado utilizando o score Trial Outcome Index (TOI) do questionário de avaliação de QVRS Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O).

Na primeira análise do Estudo 19, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nos sintomas relacionados à doença ou taxas de melhora na QVRS. Também não houve diferença significativa no tempo até o agravamento de cada um destes desfechos (LEDERMANN, J. *et al.*, 2012).

Na segunda análise de dados do Estudo 19, melhoras nos escores do TOI não apresentaram diferenças significativas entre os grupos de tratamento (LEDERMANN, J. *et al.*, 2014).

Em uma análise da QVRS do Estudo 19 realizada em outro momento, com as taxas de adesão para a avaliação da QVRS foram altas e similares entre os grupos de tratamento no *baseline*

(aproximadamente 80%) e ao longo de 16 meses (aproximadamente 70%). Considerando o TOI, para a população total do estudo, não foram observadas diferenças significativas nas taxas de melhora entre os grupos (OR: 1,14 [IC 95%: 0,598 a 2,24]; $p=0,7$) indicando que não houve detrimento da QVRS. As pacientes apresentaram escores de TOI elevados no baseline, apresentando resultados consistentes ao longo do tempo e similar entre os grupos. O tempo mediano para piora do escore do TOI não apresentou diferença significativa entre os grupos olaparibe e placebo, embora o tempo mediano para a piora do escore tenha sido numericamente menor no grupo olaparibe (3,8 meses para o grupo olaparibe versus 4,6 meses para o grupo placebo [HR: 1,08; IC 95%: 0,75 a 1,55; $p=0,7$]). Os resultados do FACT-O também não indicaram diferenças significativas entre os grupos de tratamento (21% no grupo olaparibe versus 19% no grupo placebo) para melhora no escore (OR: 1,17 [IC 95%: 0,60 a 2,27; $p=0,65$]) (LEDERMANN, J. A.; HARTE; GOURLEY; FRIEDLANDER; VERGOTE; RUSTIN; SCOTT; MEIER; SHAPIRA-FROMMER; SAFRA; MATEI; FIELDING; BENNETT; *et al.*, 2016).

Na análise interina do estudo SOLO2, os dados de qualidade de vida reportados pelas pacientes não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos (PUJADE-LAURINE; LEDERMANN; SELLE; GEBSKI; PENSON; *et al.*, 2017).

Na segunda análise do estudo SOLO2, a mediana de duração de tratamento foi de 19,4 meses (IIQ: 8,2 a 25,5) e 5,6 (IIQ: 3,7 a 11,0) para as pacientes tratadas com olaparibe e placebo, respectivamente. A média do escore TOI na baseline foi de 75,26 (DP: 13,78) no grupo olaparibe e de 77,12 (DP: 11,35) no grupo placebo. A variação média ajustada do TOI a partir da baseline até o mês 12 foi de -2,90 (IC 95%: -4,13 a -1,67) para as pacientes tratadas com olaparibe e de -2,87 (IC 95%: -4,64 a -1,10). A diferença estimada entre estes grupos foi de -0,03 (IC 95%: -2,19 a 2,13; $p=0,98$) (FRIEDLANDER; GEBSKI; *et al.*, 2018).

5.5. Avaliação econômica em saúde (AES)

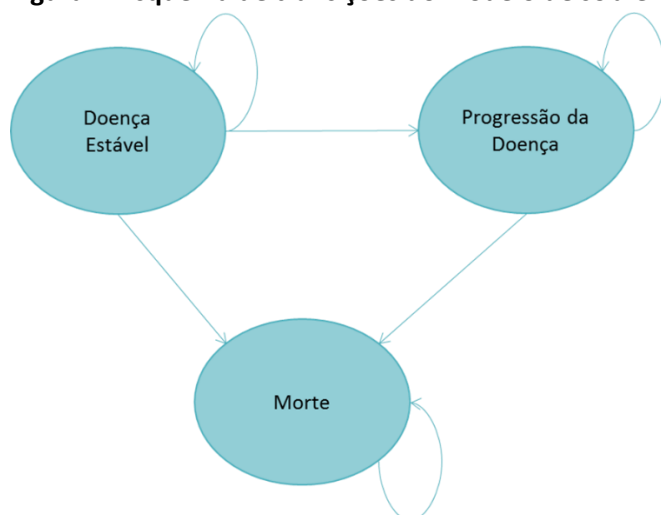
5.5.1. AES para a 1ª pergunta

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade por análise particionada, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **ANEXO 7** do presente documento.

Modelo utilizado

O demandante utilizou um modelo de sobrevida particionada e considerou, como desfecho de efetividade, os anos de vida livre de progressão ganhos (AVLP). No modelo proposto, os pacientes iniciam no modelo em doença estável, após terem sido submetidos à esquema de quimioterapia de 1ª linha à base de platina e podem evoluir para os estados de saúde pré-definidos de maneira unidirecional (progressão ou morte), isto é, não é permitido o retorno ao estado de saúde prévio. Os proponentes forneceram esquema gráfico adequado do modelo de transição para o estudo proposto (FIGURA 7).

Figura 7. Esquema de transições do modelo de sobrevida particionada proposto pelo demandante.



Fonte: Dossiê do proponente.

Os autores utilizaram modelo de sobrevida particionado. No entanto, várias incertezas estão presentes: 1) Como foi obtida a curva de SG para o olaparibe se esta não está divulgada no estudo utilizado? 2) se essa foi projetada (a curva de SG para o olaparibe) como isso foi feito? 3) Porque se utilizou dados potencialmente selecionados e que favoreceriam o olaparibe, que foram aqueles de SLP para o controle advindos do estudo GOG0218 (BURGER *et al.*, 2011)? Quais as variáveis, fontes de obtenção, limites inferiores e superiores e distribuição estatística utilizadas na análise de sensibilidade probabilística? Porque não se fez análise de sensibilidade determinística que pudesse servir como escopo para eleição de variáveis para o modelo probabilístico?

Quanto ao modelo de análise empregado, a custo-efetividade por análise particionada já é a mais utilizada para submissões de ATS em oncologia no Reino Unido (NICE, 2017). Esse modelo apresenta vantagens e desvantagens quanto aos modelos probabilísticos transicionais, como as coortes simuladas de Markov e as simulações a nível do paciente (microsimulações) (BRIGGS *et al.*, 2015;

GOEREE *et al.*, 2016; WILLIAMS *et al.*, 2017). Particularmente, alguns itens quanto ao desenho do modelo de sobrevida particionada precisam ser destacados. Nesse modelo, as medidas clínicas são modeladas de forma independente. Ou seja, ao invés de se ter uma estimativa ajustada por fatores prognósticos ou outras variáveis clínicas, os valores de sobrevida (SLP ou SG) são estimados com base na variação da resposta do próprio índice ao longo do tempo (NICE, 2017).

Nos modelos particionados, a sobrevida pós-progressão (PPS) é calculada como a diferença entre as curvas OS e PFS. A natureza das curvas extrapoladas de PFS e OS para cada tratamento, portanto, determina a diferença entre os tratamentos em PPS (Ou seja, o que acontece pós-progressão até a morte). Nesses modelos, a estrutura implementada não usa um modelo explícito de doença e as probabilidades de transição não são estimadas para cada transição possível entre estados de saúde (NICE, 2017). A suposição de que os resultados de sobrevida modelados são estruturalmente independentes é potencialmente problemática, pois há várias dependências entre eles (NICE, 2017):

- Eles incluem alguns dos mesmos eventos (por exemplo, as curvas SLP e SG incluem as mesmas mortes pré-progressão);
- Os eventos são estruturalmente dependentes (por exemplo, a morte não pode ser seguida por progressão e tempo gasto sem progressão contribui para o tempo gasto vivo); e
- Eventos intermediários geralmente são prognósticos para eventos posteriores (por exemplo, a progressão é geralmente considerada prognóstica para mortalidade).

Horizonte temporal

Os proponentes relatam um horizonte de vida toda, que poderia ser até a morte com limite de até 15 anos. Utilizam como referência para essa escolha o estudo de Moore *et al.*, 2018 (MOORE *et al.*, 2018), que é um ECR que avaliou o olaparibe como terapia de manutenção em mulheres com câncer de ovário recém diagnosticado. Entretanto, esse estudo não descreve informações que justifiquem a escolha desse horizonte de tempo, mas relata uma sobrevida global interina (dados não maduros) de 84% em 3 anos. Os autores poderiam ter dado essa explicação.

Perspectiva adotada

Não existe uma contextualização mais ampla que explicita a condição clínica e nem a perspectiva (apenas cita que é a perspectiva da Saúde Suplementar). No entanto, cremos que isso não penalize

tanto o trabalho, haja vista que esse relatório econômico é anexado a outro sobre eficácia e segurança, o qual descreve bem o contexto, clínica e características da condição.

População considerada

A presente avaliação econômica considerou como população elegível mulheres com carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, de alto grau (≥ 2), avançado (estágio III ou IV), com mutação em BRCA, e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha à base de platina.

Entretanto, é preciso ponderar a homogeneidade das populações de onde os dados de efetividade vieram. Os proponentes basearam a sua análise de eficácia em dois estudos: o estudo GOG0218 (BURGER *et al.*, 2011) (para dados sobre controle [placebo] e bevacizumabe – comparadores) e o estudo SOLO1 (MOORE *et al.*, 2018) (para dados sobre o olaparibe). A população do estudo GOG0218 considera ainda a utilização de quimioterapia a base de platina nos grupos em avaliação. No estudo SOLO 1 isso não acontece e os pacientes, que respondem a quimioterapia prévia com platina, são randomizados para regime de olaparibe ou placebo. Apesar das diferenças nas populações, acreditamos que esse é o dado disponível no momento e que ele pode ser até conservador, se pensarmos que está se considerando uma terapia a mais no estudo GOG0218 (ou seja, existe um confundidor residual contra o olaparibe).

Dados de Eficácia

Apesar da existência de dados interinos (análise imatura: 21% de eventos) de sobrevida global para o olaparibe (estudo SOLO1), este desfecho não foi considerado como primário no ECR de origem e nem na presente análise econômica. Esse não é um viés introduzido pelo proponente, haja vista que o dado de SLP é o dado disponível no momento com maturidade adequada. Dessa forma, o desfecho de efetividade escolhido para essa análise econômica foram os anos de vida livres de progressão (AVLP).

Entretanto, cabe destacar que a sobrevida pós progressão é estimada a partir da diferença entre as curvas de SLP e SG. Nesse sentido, como não existem dados de comparação direta entre bevacizumabe e olaparibe, as estimativas de sobrevida global foram retiradas de estudos diferentes: para bevacizumabe e placebo foi considerado o estudo GOG0218 e para o olaparibe foi considerado o estudo SOLO 1.

Desta forma, os proponentes disseram que realizaram uma análise para comparação indireta, pois ambas as intervenções ativas tinham um comparador comum (placebo) em dois estudos distintos (GOG0218 - bevacizumabe e SOLO1 - olaparibe). No entanto, nenhuma informação adicional sobre a estimativa de sobrevida obtida indiretamente foi fornecida sobre essa comparação (que time-points foram considerados na replicação das curvas? qual o valor do HR obtido na replicação das curvas? Esse novo HR é compatível com o declarado pelo estudo?). Ademais, o proponente retirou as informações de SLP e SG para bevacizumabe e controle do estudo GOG0218. As estimativas de SLP medianas para o controle advindas desse estudo (GOG0218) são piores (menores) do que as relatadas no estudo SOLO 1 e, portanto, utiliza-las pode ser menos conservador, pois propicia um cenário de maior distância entre a curva de SLP para o olaparibe e controle. O proponente poderia ter justificado o uso desse estudo como fonte de dados de efetividade para controle e bevacizumabe, pois apenas esse estudo forneceu curvas de SG. Além disso, o proponente não justifica como foi obtida a curva de SG para o olaparibe, haja vista que a informação do estudo SOLO 1 é de sobrevida global interina e não apresentada em curva de kaplan-meier (nem mesmo no anexo). Se essa foi estimada a partir dos dados de SLP, não foi explicitado. Se foi adquirida junto aos autores do estudo SOLO 1, também não explicitado.

Dados de custo

Os componentes do custo foram associados aos tratamentos ativos e sua administração, acompanhamento das pacientes, manejo de eventos adversos e custos relacionados ao fim da vida.

Conforme análise dos proponentes, não foram incluídos custos indiretos. Segundo os proponentes, existe essa recomendação de não utilização de custos indiretos na Diretriz de Análise Econômica do Ministério da Saúde. Entretanto, na segunda edição da Diretriz do Ministério da Saúde não existe essa recomendação em não se considerar os custos indiretos numa análise econômica na diretriz de análise econômica do MS. Pelo contrário, sempre que a condição leva a perda de lazer, funcionalidade e perda de produtividade, é recomendado que se empregue custos indiretos (BRASIL, 2014c).

Os custos dos medicamentos foram provenientes da tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos para o Preço de Fábrica-PF 18% (Atualização em março de 2019) e aplicados sobre as posologias descritas em bula para cada um dos medicamentos. Apesar da diferença de tempo, não há uma inconformidade aqui, pois a tabela consultada era a disponível na época de submissão do presente relatório.

Os custos relacionados ao tratamento de eventos adversos, custo de monitoramento e de fim de vida foram baseados em procedimentos disponíveis na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM 5ª edição) (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA., 2016) e também na opinião de especialistas. Consideramos essa valoração adequada.

Os proponentes utilizam dados de eventos adversos com classificação diferente, devido a forma como foi relatado pelos estudos. Essa atitude acaba sendo conservadora, pois os EAs mais graves foram considerados no grupo olaparibe e, não necessariamente, nos grupos controle e bevacizumabe. Entretanto, os autores fizeram análise de sensibilidade para lidar com isso, apesar de não relatar as variáveis no modelo probabilístico.

Resultados

De acordo com os dados fornecidos pelos demandantes, o olaparibe fornece 1,76 AVLP a mais que o bevacizumabe, com um custo incremental de R\$ 223.881,47, propiciando uma RCEI de R\$ 127.242,40/AVLP. De maneira similar, o olaparibe fornece 2,17 AVLP a mais que o placebo (definido pelo demandante como vigilância ativa), com um custo incremental de R\$ 596.723,21, propiciando uma RCEI de R\$ 275.525,47/AVLP.

Os proponentes relatam que, em análise de sensibilidade probabilística, considerando um limiar de 3 PIB per capita, 100% das iterações apresentaram valores de ganho de AVLP em favor ao olaparibe. No entanto, todas as iterações se encontravam acima do limiar (de consulta apenas pois não se tem limiar de custo-efetividade formal no Brasil) proposto, conforme representado nas figuras abaixo.

Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística para a comparação olaparibe vs. Bevacizumabe.

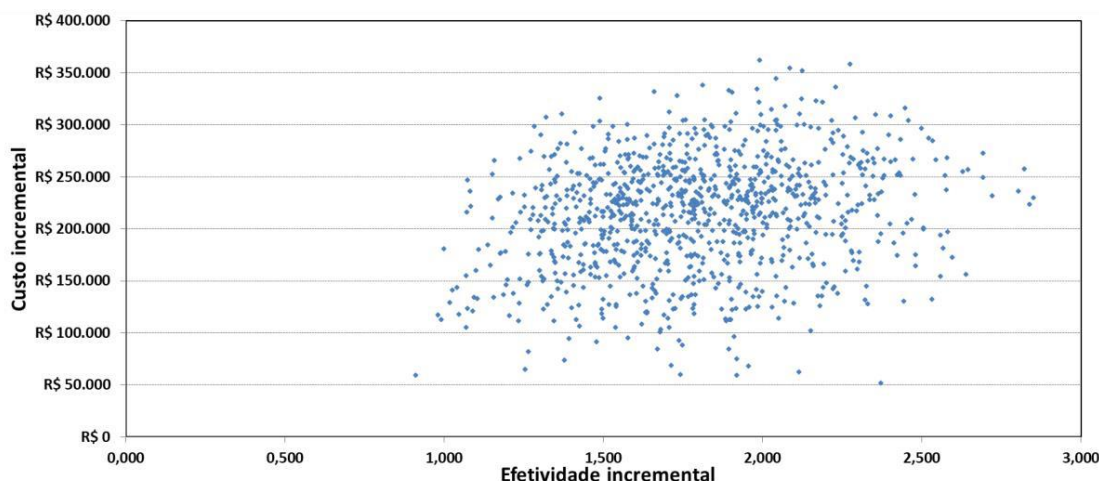
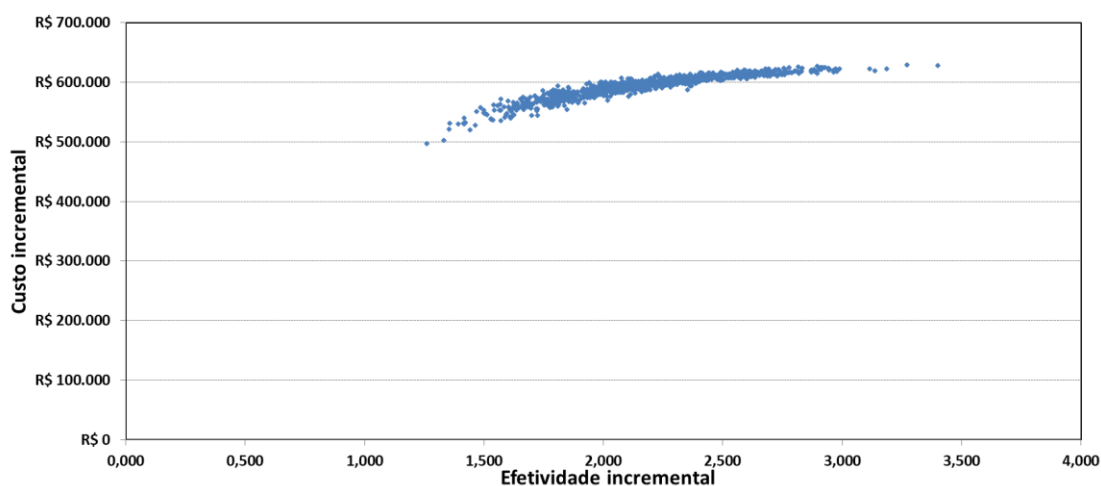


Figura 9. Análise de sensibilidade probabilística para a comparação olaparibe vs. vigilância ativa/placebo



O modelo de análise de sensibilidade proposto é bastante inconsistente, haja vista que não foram exibidas as variáveis que foram incluídas no modelo de análise de sensibilidade probabilística e nem como essas variam (limites inferior e superior). Ademais, não foi apresentada análise de sensibilidade determinística.

Conclusão

O modelo proposto apresenta fragilidades importantes que precisam ser levadas em consideração no momento da interpretação dos dados. Os autores utilizaram modelo de sobrevida particionado. No entanto, várias incertezas estão presentes: 1) Como foi obtida a curva de SG para o olaparibe se esta não está divulgada no estudo utilizado? 2) se essa foi projetada (a curva de SG para o olaparibe) como isso foi feito? 3) Porque se utilizou dados potencialmente selecionados e que favoreceriam o olaparibe, que foram aqueles de SLP para o controle advindos do estudo GOG0218? Quais as variáveis, fontes de obtenção, limites inferiores e superiores e distribuição estatística utilizadas na análise de sensibilidade probabilística? Porque não se fez análise de sensibilidade determinística que pudesse servir como escopo para eleição de variáveis para o modelo probabilístico?

5.5.2. AES para a 2ª pergunta

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **ANEXO 8** do presente documento.

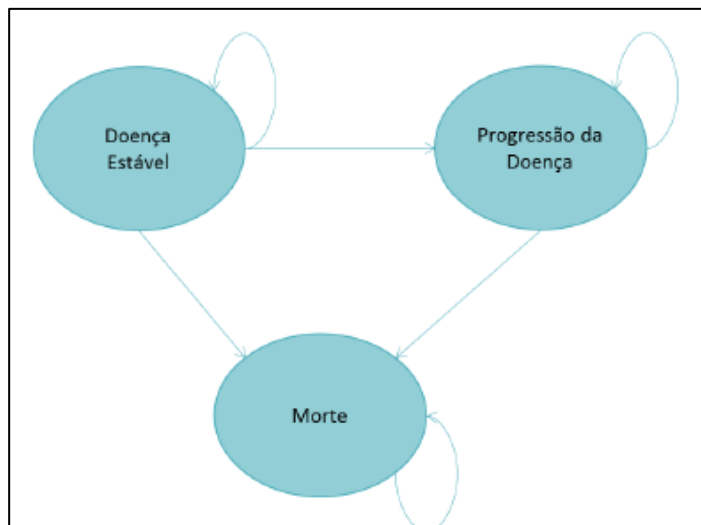
Análise de custo-efetividade apresentada pelo proponente

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade sob a perspectiva da ANS para um horizonte temporal de 15 anos. A pergunta que norteou este estudo foi: “Lynparza™ (olaparibe) é custo-efetivo no tratamento de pacientes com carcinoma de ovário de alto grau, recidivado (recorrente), incluindo tubas uterinas ou peritoneal primário, e que respondem à quimioterapia baseada em platina?”

Para responder a esta pergunta, o proponente desenvolveu um modelo de sobrevida particionado que incluiu as seguintes estratégias: olaparibe, bevacizumabe e vigilância ativa (*watch and wait*). A análise considerou duas populações: pacientes em tratamento de manutenção do câncer de ovário recorrente, sensível à platina, independentemente do status de mutação do gene *BRCA* (geral); e somente pacientes com mutação no gene *BRCA*.

O modelo foi composto por três estados de saúde mutuamente excludentes, sendo eles: “doença estável”, “progressão de doença” e “morte” (**FIGURA 10**). Neste modelo, todos os pacientes iniciam com doença estável após terapia de segunda linha a base de platina. A partir de então, podem evoluir para um dos outros dois estados de saúde, de modo unidirecional.

Figura 10. Estrutura do modelo de avaliação econômica apresentado pelo proponente.



Para obtenção dos dados de transição, foram utilizados os valores de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de diferentes estudos, tanto para a população geral quanto para a restrita à mutação do gene *BRCA*. Foram projetadas curvas de SG e SLP para cinco anos da estratégia *watch and wait* e, a partir delas, foram calculadas curvas de SLP e SG para olaparibe e bevacizumabe por meio dos *hazard ratios* fornecidos pelos estudos que avaliaram estes medicamentos.

O modelo considerou ainda a ocorrência de eventos adversos com incidência $\geq 5\%$ associados a cada medicamento, reportados nos estudos clínicos, tanto para a população geral quanto para a com gene *BRCA* mutado.

Foram considerados os custos diretos associados aos tratamentos ativos (custos de aquisição dos medicamentos e de administração), ao acompanhamento, ao tratamento de eventos adversos e os custos relacionados ao fim da vida. Para os custos de aquisição dos medicamentos, considerou-se o Preço Fábrica com ICMS 18% publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Para todos os pacientes que entraram no modelo, foram considerados ainda os custos do tratamento inicial, a base de platina, antes de iniciar o tratamento com olaparibe ou bevacizumabe. Considerou-se que pacientes em uso de bevacizumabe como tratamento de manutenção teriam recebido a associação bevacizumabe + carboplatina + gencitabina; enquanto aquelas em uso de olaparibe ou em vigilância ativa teriam recebido carboplatina + gencitabina. Pacientes que apresentassem progressão de doença teriam iniciado tratamento com carboplatina + paclitaxel.

Para o cálculo das doses dos medicamentos, o proponente utilizou as doses recomendadas em bula. Para aquelas que dependessem da altura e do peso dos pacientes, foram considerados os parâmetros médios para a população brasileira fornecidos na Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2008-2009. A partir da definição da dose média, foi estimado o quantitativo de comprimidos ou ampolas necessários ao tratamento e seu custo.

Já os custos de eventos adversos, de monitoramento, pós progressão e fim da vida foram calculados por meio de análise de microcusteio, em que os procedimentos e materiais necessários foram determinados por meio de opinião de especialistas e os custos, por meio da tabela CBHPM.

A partir das efetividades e custos estimados para cada estratégia, o proponente apresentou os valores de razão de custo efetividade incremental (RCEI) em comparações dois a dois, considerando olaparibe vs. *watch and wait* e olaparibe vs. bevacizumabe.

Para a população geral (independentemente do *status* de mutação), RCEI de R\$ 548.723,61/ AVLP salvo na comparação olaparibe vs. *watch and wait* e de R\$ 424.734,81/ AVLP salvo na comparação olaparibe vs. bevacizumabe (**Quadro 4**).

Quadro 4. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do olaparibe para população geral do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI (R\$/AVLP salvo)
Olaparibe vs. <i>watch and wait</i>					
Olaparibe	1,52	0,60	1.016.657,00	504.337,45	548.723,61
<i>Watch and wait</i>	0,60		512.319,55		
Olaparibe vs. bevacizumabe					
Olaparibe	1,52	0,38	1.016.657,00	159.522,18	424.734,81
Bevacizumabe	1,15		857.134,82		

Quando considerada somente a população com mutação de *BRCA*, o proponente encontrou RCEI de R\$ 469,016,23/ AVLP salvo na comparação olaparibe vs. *watch and wait* e de R\$ 317.999,80/ AVLP salvo na comparação olaparibe vs. Bevacizumabe, representado no quadro abaixo.

Quadro 5. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do olaparibe para população com *BRCA* mutado do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI (R\$/AVLP salvo)
Olaparibe vs. <i>watch and wait</i>					
Olaparibe	2,57	1,57	1.597.957,23	734.600,66	469.016,23
<i>Watch and wait</i>	1,00		863.356,57		
Olaparibe vs. bevacizumabe					
Olaparibe	2,57	0,78	1.597.957,23	248.278,80	317.999,80
Bevacizumabe	1,79		1.349.678,43		

O proponente apresentou ainda análises de sensibilidade probabilísticas, em que foram simuladas 1.000 iterações, com variação de múltiplos parâmetros, que assumiram distribuições apropriadas para cada item”.

Na população geral, para a comparação entre olaparibe e vigilância ativa, em todas as iterações o olaparibe apresentou maior custo e maior efetividade, com valores de RCEI superiores ao limiar de custo-efetividade adotado, de três PIB per capita (**Figura 11**). Já na comparação olaparibe vs. bevacizumabe, em 96,4% das iterações o olaparibe apresentou efetividade superior, mas os custos foram menores em apenas 6,6% das simulações (

Figura 12).

Figura 11. Análise de sensibilidade para população geral (vs. watch and wait).

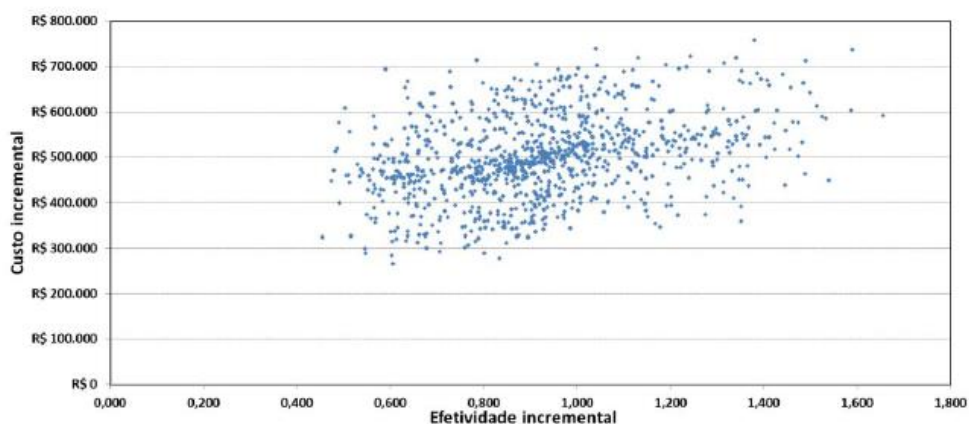
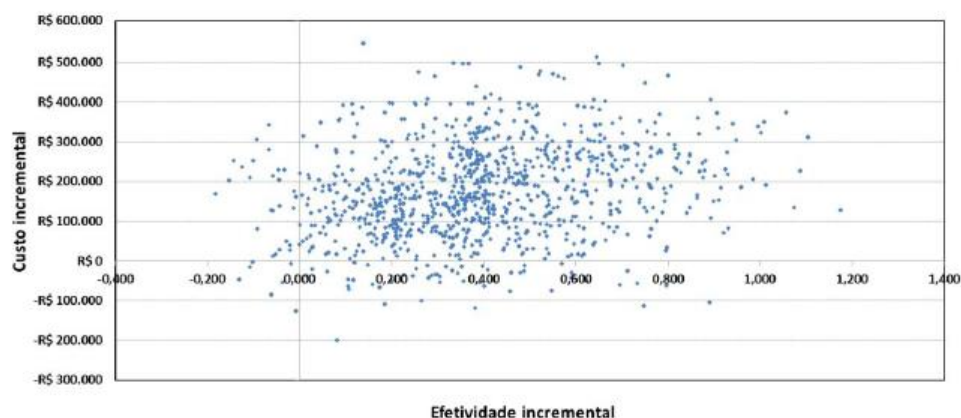


Figura 12. Análise de sensibilidade para população geral (vs. bevacizumabe).



Para a análise que considerou apenas a população com mutação de *BRCA*, para a comparação olaparibe vs. vigilância ativa, em 100% das iterações o olaparibe apresentou maior efetividade, com maior custo (**Figura 13**). Já na comparação olaparibe vs. bevacizumabe, em 99,8% das iterações o olaparibe apresentou maior efetividade, mas em apenas 6,8% apresentou menor custo (**Figura 14**).

Figura 13. Análise de sensibilidade para população BRCAm. (vs. watch and wait).

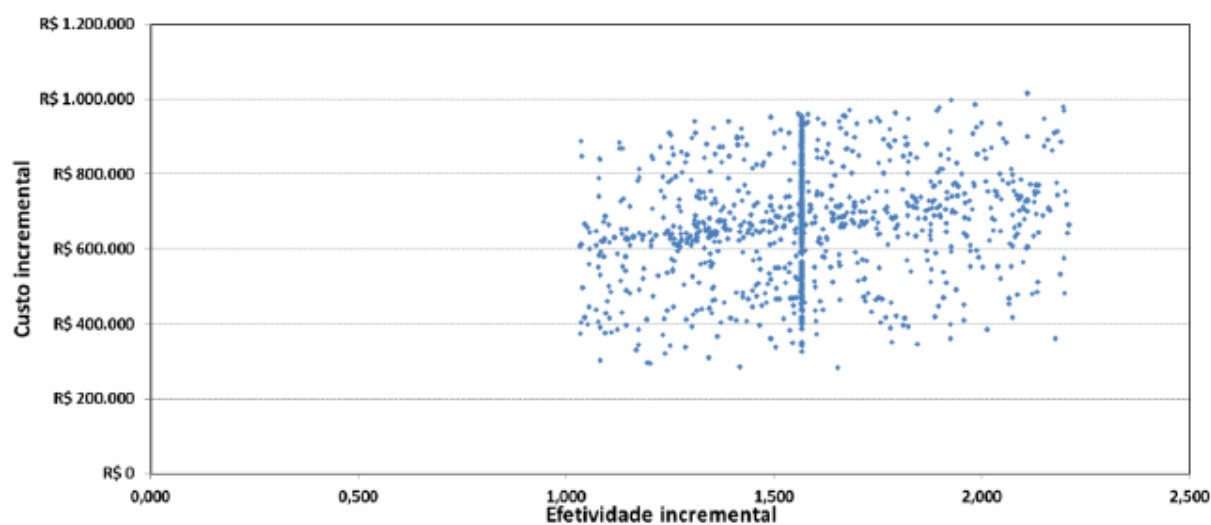
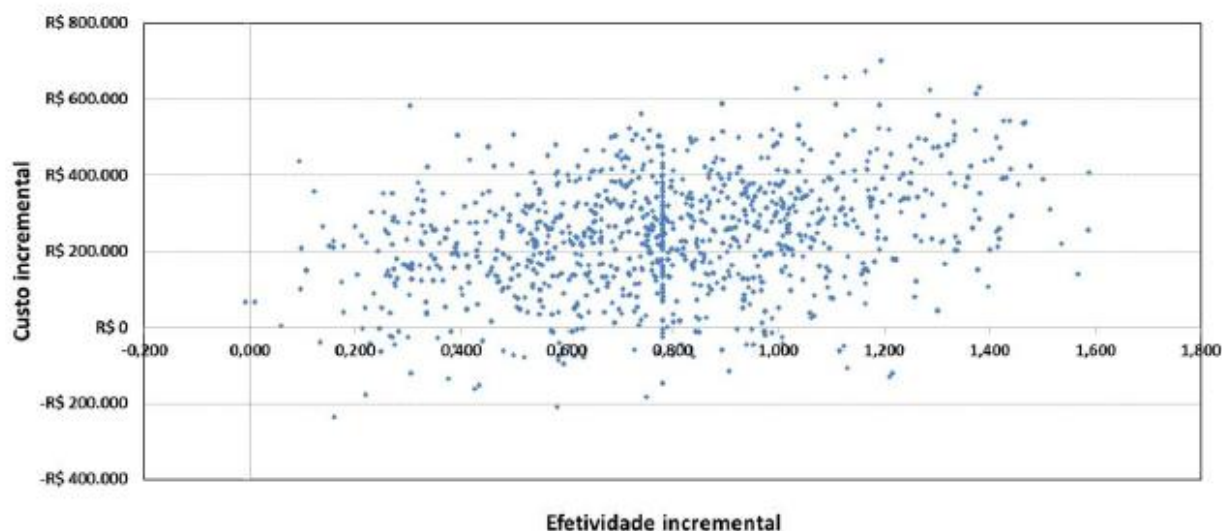


Figura 14. Análise de sensibilidade para população BRCAm. (vs. bevacizumabe).



Análise crítica da avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente

O proponente apresentou uma avaliação de custo-efetividade que considerou as estratégias bevacizumabe e *watch and wait* (vigilância ativa) como comparadores do olaparibe para o tratamento de pacientes com câncer de ovário de alto grau, recorrente e sensível à platina. No documento proposto, há indicação da instituição responsável (Astra Zeneca do Brasil Ltda.), mas não informa quem foram os responsáveis pela elaboração das análises e do documento. Ademais, não há declaração de conflitos de interesses.

No documento consta um sumário executivo com informações relevantes sobre a análise, porém incompletas. O objetivo, o contexto e outras informações sobre a metodologia não foram fornecidos, o que prejudicou a compreensão dos resultados apresentados nesta seção específica.

O proponente não apresentou informações sobre a condição de interesse ou sobre os tratamentos recomendados, bem como não apresentou informações sobre o sistema de saúde considerado para fazer a análise. Entretanto, não se considerou uma falta grave, considerando que estas informações foram apresentadas em outros documentos pertencentes a esta proposta.

A pergunta de pesquisa que norteou o desenvolvimento da avaliação foi apresentada no resumo estruturado (“Lynparza™ (olaparibe) é custo-efetivo no tratamento de pacientes com carcinoma de ovário de alto grau, recidivado (recorrente), incluindo tubas uterinas ou peritoneal primário, e que respondem à quimioterapia baseada em platina?”). Esta pergunta não está em conformidade com o

recomendado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde, que recomendam que a pergunta deve conter os elementos do acrônimo PICO, a perspectiva do estudo e o horizonte temporal (BRASIL, 2014b). Além dos dois últimos componentes, a pergunta do proponente não apresenta os comparadores adotados.

Duas populações foram definidas pelo proponente: uma geral, que considera todas as pacientes com câncer de ovário de alto grau, recorrente e sensível a platina e um mais específico, que inclui somente as pacientes com mutação no gene *BRCA*. Não fica claro o motivo pelo qual o proponente apresentou esta população mais restrita, já que não houve apresentação de qualquer justificativa para a escolha.

A perspectiva adotada, da ANS, foi relatada e os componentes de custo associados foram delimitados e bem definidos. As estratégias consideradas nas análises foram adequadas, no sentido em que consideraram somente aquelas disponíveis no rol de procedimentos da ANS e que são recomendados para o tratamento da condição de interesse. O horizonte temporal adotado (*lifetime*) foi considerado adequado, considerando o impacto e a história natural da doença, embora não tenha sido justificado.

A análise de custo-efetividade foi feita por meio de um modelo de sobrevida particionada, que leva em conta os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão associados a cada tratamento. Com base nisso, o modelo do proponente apresentou três estados de saúde mutuamente excludentes: “doença estável”, “progressão da doença” e “livre de doença”. Foram definidos adequadamente os tratamentos e custos associados a cada estado, além de terem sido considerados os eventos adversos. Apenas não fica claro como esses eventos alimentaram modelo, já que o proponente informa tê-los considerado somente no início. Deste modo, não se sabe se eles foram considerados em apenas um ciclo ou se até o momento da primeira transição.

Para determinação dos parâmetros de efetividade e, considerando que não existem estudos *head-to-head* que compararam estas três estratégias, o proponente refere ter feito uma comparação indireta, cuja metodologia não foi claramente exposta. Deste modo, tanto para a população geral quanto para o subgrupo com mutações de *BRCA*, foram utilizados dados de diferentes publicações. Entretanto, o proponente não informou o modo de busca, seleção e avaliação destes estudos. Aqueles com olaparibe foram obtidos a partir da revisão sistemática apresentada, mas o mesmo não pode ser afirmado sobre os demais estudos.

Na análise para população geral, para vigilância ativa, os dados de SLP e SG foram obtidos a partir do estudos de Lederman et al., 2014 (LEDERMANN, J. et al., 2014) Lederman et al., 2016 (LEDERMANN, J.

A.; HARTER; GOURLEY; FRIEDLANDER; VERGOTE; RUSTIN; SCOTT; MEIER; SHAPIRA-FROMMER; SAFRA; MATEI; FIELDING; SPENCER; *et al.*, 2016a), que comparou a eficácia do olaparibe comparado ao placebo para o tratamento de pacientes com câncer de ovário de alto grau, recorrente, sensível a platina. O grupo placebo não recebeu nenhum tratamento ativo, considerando-se que os pacientes permaneceram em vigilância ativa. Já para o bevacizumabe, dados de SG e SLP foram obtidos a partir de duas publicações do estudo OCEANS (AGHAJANIAN *et al.*, 2012, 2015). Neste estudo, foram incluídos os mesmos tipos de participantes do ECR citado anteriormente. As intervenções comparadas foram bevacizumabe + gemcitabina + carboplatina e placebo + gemcitabina + carboplatina. Ambos os braços de tratamento receberam tratamento ativo, não sendo possível dizer que o grupo placebo tenha feito vigilância ativa. Deste modo, considerou-se que os estudos utilizados não foram adequados para fazer a análise indireta pela falta de um comparador comum.

Já para as análises para o subgrupo com mutações de *BRCA*, o proponente utilizou os dados do estudo SOLO2/ENGOT-Ov21 (PUJADE-LAURINE; LEDERMANN; SELLE; GEBSKI; OZA; *et al.*, 2017), que incluiu mulheres com câncer de ovário recorrente, sensível à platina e com mutações de *BRCA1/2*. Foram comparados olaparibe e placebo, sendo que os pacientes do grupo placebo foram considerados como se estivessem em vigilância ativa por não estarem recebendo tratamento ativo. Para os dados do bevacizumabe, o proponente manteve o uso do estudo OCEANS (AGHAJANIAN *et al.*, 2012, 2015), que além de apresentar a limitação de não ter comparador ativo, também não é específico para a pacientes com mutações de *BRCA*. Quanto ao último caso, o proponente justificou o uso por ser a melhor evidência de comparação indireta encontrada, o que não é aplicável.

Para obter os dados de efetividade, foram projetadas curvas de SLP e SG para a estratégia de vigilância ativa, extrapoladas para um período de cinco anos, por meio de distribuições de Weibull. Estas foram escolhidas por terem apresentado “bons ajustes aos dados do estudo com um comportamento mais conservador em longo prazo”. Embora o proponente tenha fornecido esta explicação, não fica claro como estas curvas foram projetadas, quais critérios foram considerados para determinar que a adequabilidade da curva utilizada e se ela foi escolhida dentre um conjunto de curvas projetadas com diferentes distribuições. Finalmente, por meio das curvas para vigilância ativa, os proponentes projetaram as curvas de SLP e SG para o olaparibe e o bevacizumabe utilizando os *hazard ratios* fornecidos nos estudos, embora a metodologia também não tenha sido explicitada. Foram feitas todas estas projeções para utilizar no modelo, mas não foram fornecidos os parâmetros utilizados no caso base e nas análises de sensibilidade.

Para os custos das estratégias foram considerados somente os custos diretos do tratamento, que incluíram as seguintes categorias: custos dos medicamentos (aquisição + administração), custos de eventos adversos, custos de monitoramento, pós-progressão e fim da vida. Todos foram descontados a uma taxa de 5%, conforme recomendado pelas Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014b).

Os custos dos medicamentos foram obtidos a partir da lista disponibilizada pela CMED, tendo sido considerado o Preço Fábrica 18% de cada medicamento. Foram considerados os custos dos tratamentos iniciais (antes da recidiva) a base de platina por estratégia atual com base em premissas não justificadas. Além disso, o proponente não justificou a necessidade de utilizar estes custos ao modelo em vez de considerar somente os custos associados ao tratamento após recidiva. Também foram considerados os custos dos medicamentos após a progressão (paclitaxel + carboplatina).

Para o cálculo das doses e, conseqüentemente, dos custos dos medicamentos, considerou-se as doses indicadas em bula e, para aquelas que dependessem de superfície corpórea, foram utilizados os valores médios de peso e altura da população brasileira, embora não fique claro se foi considerada a população geral ou apenas do sexo feminino. A fonte destes dados foi considerada adequada - Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), 2008-2009, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)(INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), 2010).

As estimativas de recursos utilizados para acompanhamento, pós progressão, morte e eventos adversos foram obtidas a partir de uma análise de microcusteio em que foram envolvidos especialistas. O proponente não apresenta informações sobre estes especialistas – quantitativo, experiência na área e em serviços privados, número de instituições envolvidas. Deste modo, não é possível saber se estas estimativas representam a realidade dos serviços de oncologias credenciados ao sistema de saúde suplementar. De qualquer forma, a partir da definição dos recursos utilizados, foram calculados os custos com base nos preços fornecidos pela CBHPM, fonte adequada para o contexto.

O proponente apresentou os custos totais para os diferentes estados de saúde e para os eventos adversos. Entretanto, no caso dos estados de saúde, não foi possível conferir os cálculos já que ele são condicionais à efetividade, que não foi apresentada pelo proponente. Os valores de RCEI foram apresentados por meio de comparações dois a dois, para a população geral e para o subgrupo com mutações de *BRCA*. Em todos os casos o olaparibe teve efetividade superior aos comparadores, com maiores benefícios entre as mulheres com mutação de *BRCA*.

Para testar as incertezas do modelo, o proponente apresentou apenas análise de sensibilidade probabilística para os dois modelos considerados (população geral e subgrupo com mutação de *BRCA*). Não foi apresentada metodologia desta análise, os parâmetros incluídos e os intervalos considerados. Ademais, o proponente adotou um limiar de disposição a pagar de três PIB per capita, sem apresentar justificativa para tal adoção. Deve-se ressaltar que nos sistemas de saúde brasileiros não existe um limiar de custo-efetividade definido. Independentemente do modelo e da comparação, com base nos parâmetros variados (desconhecidos), a probabilidade do olaparibe ser custo-efetivo é muito baixa.

Aponta-se que, considerando as incertezas do modelo, o proponente deveria ter apresentado análises de sensibilidade que avaliassem o impacto de variações em parâmetros individuais sobre a RCEI, conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014b).

A análise de custo-efetividade apresenta uma série de limitações e incertezas que resultam em baixa confiança nos resultados apresentados. Deste modo, deve-se ter cautela ao analisar estas informações no contexto de tomada de decisão.

5.6. Análise de impacto orçamentário (AIO)

5.6.1. AIO para a 1ª pergunta

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **ANEXO 9** do presente documento.

O proponente construiu um modelo de análise de impacto orçamentário, cuja população foi definida com base em estimativas epidemiológicas para a condição. A perspectiva foi a do Sistema de Saúde Suplementar e o horizonte temporal foi de cinco anos. O estudo adotou apenas os custos relacionados à aquisição dos medicamentos. A inclusão do olaparibe foi considerada em um cenário de Market share inicial de 10%, no primeiro ano, até 50% no último ano (2020-2024).

População

Considerando a escassez de dados nacionais para prevalência e mortalidade, no contexto da oncologia, consideramos que a estimativa populacional do proponente é razoável. Apenas chamamos a atenção para o fato de o proponente ter utilizado apenas a incidência de câncer de ovário, sem considerar os casos já existentes (prevalência). Além disso, considerando um modelo dinâmico, o proponente deveria ter considerado as “saídas” do modelo, como por exemplo o dado de mortalidade. Da forma como foi feito, o modelo pode ser subestimado.

O proponente definiu a composição de sua população numa perspectiva epidemiológica, partindo a população feminina com acesso ao SSS. Para tanto, foi considerada a estimativa de incidência de câncer de ovário, conforme divulgado pelo INCA. À essa incidência foi aplicado o percentual de mulheres com doença avançada, também de acordo com o INCA. Posteriormente, os autores consideraram a proporção de mulheres com carcinoma seroso ou epidermóide, conforme dados da Diretriz Diagnóstica e Terapêutica de câncer de ovário, e, também, aquelas com mutação BRCA. Ano a ano, essa população foi corrigida pela taxa de crescimento populacional, conforme informado pelo IBGE. As proporções e fontes de pesquisa utilizadas pelo proponente podem ser visualizadas na **(Tabela 2)** a seguir. A

Tabela 3 exibe a população elegível a cada ano, considerando o crescimento populacional.

Tabela 2. Fluxo para a definição de população elegível.

Fluxo de pacientes	2018	Pacientes	Referência
População feminina > 18 coberta pelo SSS	100,00%	19.860.830	(ANS, 2018)
Pacientes com ca de ovário	0,006%	1.150	(INCA, 2018)
Pacientes em estágio avançado (III ou IV)	75%	862	(INCA, 2018)
Pacientes com câncer seroso ou epidermoide	80%	690	(BRASIL, 2019)
Pacientes BRCAm	15%	103	(MOORE <i>et al.</i> , 2018)

Tabela 3. Projeção da população elegível (2020-2024).

Projeção de pacientes	2020	2021	2022	2023	2024
Crescimento populacional	0,71%	0,68%	0,64%	0,62%	0,59%
Pacientes com cobertura ao SSS	20.148.201	20.284.221	20.415.047	20.540.650	20.660.928
Pacientes elegíveis ao teste BRCA	700	705	709	714	718
Total de pacientes elegíveis	105	106	106	107	108

Parâmetros de Custo

Os proponentes consideraram apenas os custos relacionados à aquisição dos medicamentos. Nessa análise, o proponente considerou como comparadores o bevacizumabe e a vigilância ativa. Conforme os proponentes, na estimativa dos custos foram computadas as SLP e a SG obtidas na análise de custo-efetividade. No entanto, os proponentes não explicam como esses resultados foram considerados. Em momento algum foram informados doses, posologias e tempos de utilização dos medicamentos. Ademais, não foram citadas as fontes de dados de custo. De acordo com os proponentes, e levando em conta os dados de SLP e SG, os medicamentos apenas apresentariam custos nos primeiros dois anos do modelo e a vigilância ativa apresentaria custo apenas no primeiro ano do modelo (

Tabela 4). Consideramos essa precificação inadequada, pois como o proponente considerou os dados de incidência, haveria entradas de novas mulheres em todos os anos, sendo impossível o custo dos últimos três anos ser igual a zero.

Tabela 4. Custos totais de tratamento (2020-2024) – proponente.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Lynparza™	R\$ 365.802,57	R\$ 309.338,91	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Watch and wait	R\$ 53.517,47	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Bevacizumabe	R\$ 372.623,75	R\$ 47.420,63	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00

Participação no mercado

O proponente definiu taxas de Market share em dois cenários: 1) cenário base: não haveria a incorporação de olaparibe; e 2) Olaparibe entraria no ano 1 com 10% chegando a 50% no quinto ano, representadas nas tabelas abaixo. É importante ressaltar que, em momento algum, o proponente explicita as fontes de frações de mercado utilizadas.

Tabela 5. Market share para cenário referência – base.

	2020	2021	2022	2023	2024
Lynparza™	0%	0%	0%	0%	0%
Watch and wait	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Bevacizumabe	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%

Tabela 6. Market share para cenário alternativo.

	2020	2021	2022	2023	2024
Lynparza™	10%	20%	30%	40%	50%
Watch and wait	45,0%	40,0%	35,0%	30,0%	25,0%
Bevacizumabe	45,0%	40,0%	35,0%	30,0%	25,0%

Resultados

De acordo com a Análise feita pelo proponente, a inclusão de olaparibe geraria um incremento de R\$ 54.849.942 em cinco anos, em relação ao cenário base sem olaparibe (**Tabela 7**). Num cenário alternativo, o qual considera o valor do teste para a detecção da mutação BRCA, o proponente concluiu que o olaparibe geraria um incremento de R\$ 59.458.682 em cinco anos, em relação ao cenário base (**Tabela 8**). É importante ressaltar que o valor do teste para a detecção da mutação BRCA (R\$ 1.300,00) foi definido por consulta a especialista na área, portanto sujeito a imprecisão.

Tabela 7. Resultado de impacto orçamentário – proponente

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado	23.974.3 35	31.238.8 59	36.085.9 23	40.983.8 78	45.928.9 86	178.211.9 81
Referênci a	22.370.7 68	25.011.1 93	25.173.2 56	25.328.8 78	25.477.9 44	123.362.0 38
Increment al	1.603.56 8	6.227.66 6	10.912.6 66	15.655.0 00	20.451.0 43	54.849.94 2

Tabela 8. Resultado de impacto orçamentário com a inclusão do teste para a detecção da mutação BRCA.

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado	24.884.2 68	32.154.9 35	37.007.9 07	41.911.5 35	46.862.0 75	182.820.7 20
Referênci a	22.370.7 68	25.011.1 93	25.173.2 56	25.328.8 78	25.477.9 44	123.362.0 38
Increment al	2.513.50 1	7.143.74 2	11.834.6 51	16.582.6 57	21.384.1 31	59.458.68 2

Conclusão

As principais limitações presentes e que podem subestimar o valor do impacto orçamentário foram: 1) Utilização de dados de incidência sem considerar os casos já existentes; 2) emprego de custo com olaparibe e bevacizumabe apenas nos dois primeiros anos, sendo que o proponente considerou entradas de novos casos a cada ano; e 3) Não fornece informação de origem dos dados de custo. Sendo assim, os dados dessa análise devem ser interpretados com cautela.

5.6.2. AIO para a 2ª pergunta

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **ANEXO 10** do presente documento.

Análise de Impacto Orçamentário apresentada pelo proponente

O proponente apresentou uma análise de impacto orçamentário em cinco anos sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar. O modelo teve como objetivo avaliar o impacto da incorporação o olaparibe ao rol da ANS como opção de tratamento de manutenção para pacientes com câncer de ovário recorrente e sensível à platina.

Para cumprir este objetivo, foram apresentados dois panoramas, que consideraram populações diferentes: (1) população geral de pacientes sensíveis à platina, independentemente do status de mutação no BRCA; e (2) população BRCA mutada (análise de subgrupo). Para cada um deles, foram propostos dois cenários: o cenário de referência, que considerou que os pacientes receberiam vigilância ativa ou bevacizumabe, com quotas de mercado constantes (**TABELA 9**); e o cenário alternativo, com quotas de mercado variáveis, considerando a incorporação do olaparibe (**TABELA 10**).

Tabela 9. Market share considerado pelo demandante: cenário de referência.

Estratégia	2020	2021	2022	2023	2024
Lynparza™	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Watch and wait	74,50%	74,50%	74,50%	74,50%	74,50%
Bevacizumabe	25,50%	25,50%	25,50%	25,50%	25,50%

Tabela 10. Market share considerado pelo demandante: cenário projetado.

Estratégia	2020	2021	2022	2023	2024
Lynparza™	10,00%	20,00%	30,00%	40,00%	50,00%
Watch and wait	67,05%	59,60%	52,15%	44,70%	37,25%
Bevacizumabe	22,95%	20,40%	17,85%	15,30%	12,75%

O cálculo da população elegível teve como base a população feminina adulta coberta pelo sistema de saúde suplementar em 2018. A partir dela, foram aplicadas taxas de crescimento populacional para estimativa do número de mulheres com acesso a planos de saúde nos anos subsequentes, além de

dados epidemiológicos específicos para a condição para estimativa da população elegível. Com base nos cálculos do proponente, estimou-se que para os anos de 2020 a 2024, a população elegível geral variaria de 298 a 305 pacientes, enquanto no subgrupo com mutação de BRCA, variaria de 79 a 81 pacientes (**TABELA 11**).

Tabela 11. Projeção da população elegível (2020-2024) apresentada pelo proponente.

Projeção de pacientes	2020	2021	2022	2023	2024
Taxa de Crescimento populacional (IBGE) (6)	0,71%	0,68%	0,64%	0,62%	0,59%
Pacientes com cobertura de planos de saúde (1)	20.148.201	20.284.221	20.415.047	20.540.650	20.660.928
Total de pacientes Cenário 1 - calculado (população geral)	298	300	301	303	305
Total de pacientes Cenário 2 - calculado (população BRCAm)	79	80	80	81	81

Quanto aos custos, o proponente considerou apenas aqueles relativos ao tratamento medicamentoso, ponderado por SLP e SG, conforme apresentado na ACE. Os custos totais anuais de cada estratégia encontram-se na **TABELA 12** para a população geral e na **TABELA 13** para a população com BRCA mutado.

Tabela 12. Custos totais de tratamento (ano 1 a 5), considerando população geral.

Estratégia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Lynparza™	R\$ 318.696,93	R\$ 110.922,96	R\$ 48.256,13	R\$ 27.238,15	R\$ 17.689,76
Watch and wait	R\$ 25.838,52	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Bevacizumabe	R\$ 325.505,10	R\$ 55.425,33	R\$ 22.785,10	R\$ 12.664,09	R\$ 8.170,87

Tabela 13. Custos totais de tratamento (ano 1 a 5) para população BRCA mutada.

Estratégia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Lynparza™	R\$ 340.664,77	R\$ 186.576,85	R\$ 112.560,07	R\$ 77.406,76	R\$ 57.779,16
Watch and wait	R\$ 25.838,52	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Bevacizumabe	R\$ 342.776,46	R\$ 96.520,71	R\$ 53.540,35	R\$ 35.688,08	R\$ 26.220,52

Com base nos parâmetros informados, o proponente apresentou os resultados de impacto orçamentário em cinco anos. Para a população geral, a incorporação do olaparibe resultaria em um impacto incremental em cinco anos de R\$ 137.650.274,00 (**TABELA 14**). Já para a população com mutação de BRCA, o impacto orçamentário para 2020-2024 seria de R\$ 48.047.583 ,00 (**TABELA 15**).

Tabela 14. Resultados da análise de impacto orçamentário (em reais) para população elegível geral sensível à platina.

Cenário	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado (R\$)	36.921.556	50.758.753	63.366.881	76.177.639	89.285.303	316.510.133
Referência (R\$)	30.471.542	34.887.820	36.749.780	37.942.385	38.808.332	178.859.859
Incremental (R\$)	6.450.014	15.870.933	26.617.101	38.235.254	50.476.971	137.650.274

Tabela 15. Resultados da análise de impacto orçamentário (em reais) para população elegível sensível à platina com mutação de BRCA.

Cenário	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado (R\$)	10.274.614	15.500.654	20.569.171	26.010.558	31.576.613	103.931.610
Referência (R\$)	8.425.958	10.477.025	11.580.208	12.419.455	12.981.381	55.884.027
Incremental (R\$)	1.848.656	5.023.629	8.988.962	13.591.103	18.595.232	48.047.583

Análise crítica da análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente.

No documento em que é apresentada a análise de impacto orçamentário, relatou-se o problema de saúde considerado, embora não tenham sido apresentadas informações adicionais sobre a condição. Entretanto, considerando-se que ela foi definida em outros documentos submetidos pelo proponente, isso não foi considerada uma falta grave.

O proponente identificou a tecnologia de interesse e os comparadores para esta análise, estando em consonância com os demais documentos apresentados. A análise foi realizada sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar em um horizonte de cinco anos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014a).

Foram considerados dois cenários para a AIO: um que representa o tratamento atual disponível para a população de interesse, composto por vigilância ativa e bevacizumabe (referência); e outro que representa a incorporação do olaparibe (alternativo). O proponente relatou as quotas de mercado para ambos os cenários, mas não apresentou suas fontes. No cenário alternativo, considerou-se que o olaparibe seria incorporado com uma fração de 10% no primeiro ano, chegando a 50% no último ano, com incrementos de 10%. Para tanto, as demais estratégias perderiam uma parcela de mercado, mas não fica claro como o proponente chegou nestas proporções de redução.

Para cada um destes cenários, o proponente apresentou duas análises de impacto orçamentário, sendo uma considerando a população elegível geral, independentemente do status de mutação do gene *BRCA*; e a outra considerando apenas o subgrupo de pacientes com *BRCA* mutado. Esta apresentação também está em concordância com o apresentado na análise de custo-efetividade, mas não há justificativa sobre o motivo pelo qual esta restrição foi feita.

Quanto à população elegível, o proponente utilizou apenas os dados de incidência da condição, desconsiderando todos os pacientes que já a apresentam e que seriam elegíveis ao olaparibe, uma vez que estivesse disponível. Ademais, trata-se de um medicamento de uso contínuo até progressão da doença, de modo que os pacientes que apresentam sucesso ao tratamento deveriam ter sido contabilizados nos anos subsequentes.

Quanto aos custos, foram considerados apenas os custos relacionados ao tratamento, que foram obtidos a partir do Preço Fábrica 18% da CMED e os cálculos utilizados para determinar o quantitativo de comprimidos ou ampolas utilizados foi o mesmo da análise de custo-efetividade. Os custos das estratégias foram ponderados pela sobrevida global e pela sobrevida livre de progressão, apresentando as mesmas limitações apontadas na ACE: falta de clareza na obtenção, seleção e avaliação dos estudos; comparação indireta com metodologia não descrita, cujos estudos não apresentavam comparadores comuns; parâmetros de efetividade não fornecidos, entre outros.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso, devendo ser avaliado com cautela para tomada de decisão.

5.7. Avaliação por outras agências de ATS

Foram realizadas buscas de avaliações do ribociclib nas agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde *National Institute for Health and Care excellence – NICE*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*, *Scottish Medicine Consortium – SMC* e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC*.

No Reino Unido, o olaparibe é recomendado para uso dentro do Cancer Drugs Fund como uma opção para o tratamento de manutenção de câncer de ovário epitelial de alto grau, trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário positivo para mutação *BRCA*, avançado (estágios FIGO 3 e 4) quimioterapia

à base de platina em adultos. É recomendado apenas se as condições do acordo de acesso gerenciado para olaparibe forem seguidas (NICE, 2019).

Em outra avaliação mais recente o NICE recomenda o , o olaparibe como uma opção para o tratamento de manutenção de câncer epitelial de ovário, trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário recidivante, sensível à platina ou peritoneal primário em adultos cuja doença respondeu à quimioterapia à base de platina apenas se: • tiverem uma mutação de BRCA1 ou BRCA2; • fizeram 3 ou mais ciclos de quimioterapia à base de platina; e • desde que a empresa forneça olaparibe de acordo com o acordo comercial (dados sigilosos). O olaparibe é recomendado para uso dentro do Cancer Drugs Fund como uma opção para o tratamento de manutenção de recidiva, sensível à platina, epitelial de alto grau do ovário, trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário em adultos cuja doença respondeu à quimioterapia à base de platina apenas se : • eles têm uma mutação BRCA1 ou BRCA2 • eles fizeram 2 ciclos de quimioterapia à base de platina e • as condições do acordo de acesso gerenciado para olaparibe são seguidas (NICE, 2020).

Em 2017, o CADTH autorizou o reembolso do olaparibe condicionado à melhoria do custo-benefício para um nível aceitável. O reembolso deve ser para o tratamento de manutenção em monoterapia com olaparibe de pacientes adultos com recidiva sensível à platina com mutação BRCA (linha germinativa ou somática, conforme detectado por testes aprovados) epitelial seroso de alto grau ovariano, trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário que completaram pelo menos duas linhas anteriores de quimioterapia à base de platina e estão em resposta radiológica (resposta completa ou parcial) ao seu regime de quimioterapia à base de platina mais recente de acordo com o ensaio SOLO-2. Os pacientes devem ter recebido pelo menos quatro ciclos da quimioterapia à base de platina mais recente antes de iniciar o tratamento com olaparibe. A terapia de manutenção com olaparibe deve começar dentro de oito semanas da última dose de quimioterapia à base de platina. Os pacientes elegíveis devem ter doença sensível à platina, definida como progressão da doença ocorrida pelo menos seis meses após a conclusão da quimioterapia à base de platina. O tratamento deve continuar até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. O financiamento deve ser para pacientes com bom desempenho (CADTH, 2017). Em 2019, o CADTH recomendou a incorporação do olaparibe seguindo as seguintes condições: • a relação de custo-efetividade melhorada à um nível aceitável, com redução de preços; • o reembolso deve ser para o tratamento de manutenção de adultos recém-diagnosticados com câncer de câncer epitelial de ovário, trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário, com mutação BRCA (germinativa ou somática), que respondam (completa ou parcial) a primeira linha de quimioterapia baseada em platina, assim como no estudo SOLO1 (CADTH, 2019).

5.8. Implementação

A inclusão do olaparibe no rol da ANS não requer alteração de infraestrutura para a sua correta utilização, trata-se de um medicamento oral. As pacientes devem ter a confirmação da mutação (identificada por um teste germinativo ou tumoral) no gene de susceptibilidade ao câncer de mama (BRCA), antes do tratamento com olaparibe. Este teste já está disponível no rol da ANS.

É essencial que sejam estabelecidos mecanismos de controle e monitoramento do tratamento, de forma a alcançar os resultados esperados sem causar danos na saúde do paciente. Os pacientes em uso de olaparibe devem ser monitorados com exames clínicos e laboratoriais, principalmente com relação a toxicidade hematológica, síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda e pneumonite.

5.9. Considerações finais

As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança do uso de olaparibe para o tratamento de câncer de ovário avançado ou em recidiva são baseados em três ECR (SOLO1, Estudo 19 e SOLO2).

Para a primeira indicação solicitada, baseado em um único estudo de fase III (SOLO-1), há um benefício clínico geral na extensão de três anos de SLP associado ao uso de olaparibe para o tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário, peritoneal primário e / ou trompa de Falópio em estágio III-IV com mutações somáticas ou germinativas no BRCA, com resposta completa ou parcial à quimioterapia à base de platina de primeira linha). No entanto, neste mesmo estudo não houve diferença entre os grupos (olaparibe e placebo) com relação a SG (o risco de morte com o uso de olaparibe ou placebo é semelhante) e na QVRS.

Para a segunda indicação solicitada, baseado nos estudos SOLO2 e Estudo 19, o efeito positivo do ganho de SLP em 13,6 meses, é contrastado por vários eventos adversos (incluindo EAs graves), ausência de ganho de QVRS e SG. Apesar dos principais efeitos dos EA restringirem o benefício adicional na sobrevida livre de progressão, alguns subgrupos foram associados a uma melhora clínica. Para pacientes com recorrência de câncer de ovário sensível à platina de qualquer status de mutação BRCA com histologia serosa, há uma sugestão de benefício menor adicionado do olaparibe em comparado ao placebo. Este benefício adicional se aplica a pacientes com histologia serosa, independentemente do status de mutação BRCA, uma vez que os dados disponíveis não mostram diferenças relevantes entre pacientes com e sem mutação BRCA. Para pacientes com histologia não serosa, não há dados relevantes disponíveis e não há indício de benefício adicional. Contudo, essas análises de subgrupos também são mais propensas aos vieses já mencionado neste estudo e possuem uma baixa confiabilidade nestes resultados.

A análise de custo-efetividade apresentada pelo proponente calculada para a 1ª indicação, indicou uma RCEI de R\$ 127.242,40/AVLP para o olaparibe comparado ao bevacizumabe e um RCEI de R\$ 275.525,47/AVLP para o olaparibe comparado ao placebo (definido pelo demandante como vigilância ativa). A análise de custo-efetividade apresentada pelo proponente calculada para a 2ª indicação, indicou uma RCEI de R\$317.999,80/AVLP para o olaparibe comparado ao bevacizumabe e um RCEI de R\$ 469.016,23 para o olaparibe comparado ao placebo (definido pelo demandante como vigilância ativa). As duas análises de custo-efetividade apresentam uma série de limitações e incertezas, discutidas anteriormente, que resultam em baixa confiança nos resultados apresentados.

Em relação ao impacto orçamentário proposto para simular as consequências financeiras da incorporação do olaparibe no rol da ANS, para a 1ª indicação o proponente estimou que a inclusão de olaparibe geraria um incremento de R\$ 54.849.942 em cinco anos, em relação ao cenário base sem o uso de olaparibe. Num cenário alternativo, o qual considera o valor do teste para a detecção da mutação BRCA, o proponente concluiu que o olaparibe geraria um incremento de R\$ 59.458.682 em cinco anos, em relação ao cenário base. Considerando a 2ª indicação, o impacto incremental estimado com o uso de olaparibe em cinco anos seria de R\$ 137.650.274,00 e para a população com mutação de BRCA, este valor seria de R\$ 48.047.583,00. É necessário rever as limitações associadas a estas análises de impacto orçamentário já discutidas neste documento ao discutir sobre estes valores. As limitações apontadas na análise indicam que é provável que estes cálculos (das duas demandas) estejam imprecisos.

As agências de avaliação de tecnologias em saúde NICE e CADTH recomendaram o uso do olaparibe para as duas indicações solicitadas neste documento, após terem sido feitos ajustes na relação de custo-efetividade a um nível aceitável em seus respectivos países. Cada agência estabeleceu critérios próprios e condições específicas para a recomendação.

Por fim, é necessário ponderar os efeitos benéficos do olaparibe demonstrados nas duas indicações com relação ao ganho de SLP, com os eventos adversos relacionados ao seu uso e principalmente quanto à significância clínica destes resultados. Além das incertezas acerca destas estimativas devido as limitações dos estudos.

6. REFERÊNCIAS

- AGHAJANIAN, C. *et al.* Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, v. 139, n. 1, p. 10–16, Oct. 2015.
- AGHAJANIAN, C. *et al.* OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 30, n. 17, p. 2039–2045, 2012.
- ANS. *Como Participar da Atualização do Rol - ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar*. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/como-participar-da-atualizacao-do-rol>>. Acesso em: 27 aug. 2020.
- ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. *Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM*. 2016.
- ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA. Lynparza comprimidos (olaparibe) [Bula]. p. 31, 2019.
- AUDEH, M. W. *et al.* Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: A proof-of-concept trial. *The Lancet*, v. 376, n. 9737, p. 245–251, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20609468/>>. Acesso em: 31 aug. 2020.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico*. 4th ed. ed. [S.l.: s.n.], 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/PTC.pdf>.
- BRASIL. *DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil*. 1a ed. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a.
- BRASIL. *DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica*. 2a. edição ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b.
- BRASIL, M. DA S. *Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica* [Internet]. Ministério da Saúde. 2014. 2014c.
- BRASIL, M. DA S. Portaria Conjunta nº 01 de 07 de janeiro de 2019: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. Brasília, DF.: Ministério da Saúde; 2019. 2019.
- BRIGGS, A. *et al.* Partitioned Survival Versus State Transition Modeling in Oncology: a Case Study with Nivolumab in Advanced Melanoma. *Value in Health*, v. 18, n. 7, p. A338, Nov. 2015.

BURGER, R. A. *et al.* Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 26, p. 2473–2483, 29 Dec. 2011. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1104390>>. Acesso em: 1 sep. 2020.

CADTH. *Lynparza for Newly Diagnosed Ovarian Cancer*. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/lynparza-newly-diagnosed-ovarian-cancer-details>>. Acesso em: 30 aug. 2020.

CADTH. *Lynparza for Ovarian Cancer (Resubmission)*. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/lynparza-ovarian-cancer-resubmission-details>>. Acesso em: 30 aug. 2020.

DISILVESTRO, P. *et al.* Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, p. JCO.20.00799, 2020.

DRUGBANK. *Olaparib*. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB09074>>. Acesso em: 25 aug. 2020.

FRIEDLANDER, M.; GEBSKI, V.; *et al.* Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*, v. 19, n. 8, p. 1126–1134, 2018. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30343-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30343-7)>.

FRIEDLANDER, M.; MATULONIS, U.; *et al.* Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *British Journal of Cancer*, v. 119, n. 9, p. 1075–1085, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0271-y>>.

GELMON, K. A. *et al.* Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: A phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *The Lancet Oncology*, v. 12, n. 9, p. 852–861, Sep. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21862407/>>. Acesso em: 28 aug. 2020.

GOEREE, R. *et al.* Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: A comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes. *Journal of Medical Economics*, v. 19, n. 6, p. 630–644, 22 Feb. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26850122/>>. Acesso em: 1 sep. 2020.

GOOGLE PATENTS. *BRPI0717125A2* - Derivado de ftalazinona. Disponível em:

<<https://patents.google.com/patent/BRPI0717125A2/pt?q=763113-22-0&language=PORTUGUESE&type=PATENT>>.

Acesso em: 26 aug. 2020.

GUO, X. X. *et al.* The efficacy and safety of olaparib in the treatment of cancers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Management and Research*, v. Volume 10, p. 2553–2562, 10 Aug. 2018. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/the-efficacy-and-safety-of-olaparib-in-the-treatment-of-cancers-a-meta-peer-reviewed-article-CMAR>>. Acesso em: 31 aug. 2020.

HIGGINS, J. *et al.* *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training*. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/handbook>>. Acesso em: 16 jul. 2020.

INCA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. [S.l: s.n.], 2018. .

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescente e adultos no Brasil. 2010.

J, L.; P, H.; C, G. Correction to Lancet Oncol 2014; 15: 856. *The Lancet Oncology*, v. 16, n. 4, p. e158, 1 Apr. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515701531>>. Acesso em: 31 aug. 2020.

JADAD, A. R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, v. 17, n. 1, p. 1–12, Feb. 1996. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8721797/>>. Acesso em: 26 aug. 2020.

KAUFMAN, B. *et al.* Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *Journal of Clinical Oncology*, v. 33, n. 3, p. 244–250, 20 Jan. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25366685/>>. Acesso em: 31 aug. 2020.

LEDERMANN, J. *et al.* Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, v. 15, n. 8, p. 852–861, 2014. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1)>.

LEDERMANN, J. *et al.* Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 366, n. 15, p. 1382–1392, 2012.

LEDERMANN, J. A.; HARTER, P.; GOURLEY, C.; FRIEDLANDER, M.; VERGOTE, I.; RUSTIN, G.; SCOTT, C.; MEIER, W.; SHAPIRA-FROMMER, R.; SAFRA, T.; MATEI, D.; FIELDING, A.; SPENCER, S.; *et al.* Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, v. 17, n. 11, p. 1579–1589,

Nov. 2016a.

LEDERMANN, J. A.; HARTER, P.; GOURLEY, C.; FRIEDLANDER, M.; VERGOTE, I.; RUSTIN, G.; SCOTT, C.; MEIER, W.; SHAPIRA-FROMMER, R.; SAFRA, T.; MATEI, D.; FIELDING, A.; SPENCER, S.; *et al.* Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, v. 17, n. 11, p. 1579–1589, 2016b. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30376-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30376-X)>.

LEDERMANN, J. A.; HARTER, P.; GOURLEY, C.; FRIEDLANDER, M.; VERGOTE, I.; RUSTIN, G.; SCOTT, C.; MEIER, W.; SHAPIRA-FROMMER, R.; SAFRA, T.; MATEI, D.; FIELDING, A.; BENNETT, B.; *et al.* Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *British Journal of Cancer*, v. 115, n. 11, p. 1313–1320, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.348>>.

LIU, Y.; MENG, J.; WANG, G. Risk of selected gastrointestinal toxicities associated with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis of published trials. *Drug Design, Development and Therapy*, v. Volume 12, p. 3013–3019, 17 Sep. 2018. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/risk-of-selected-gastrointestinal-toxicities-associated-with-poly-adp-peer-reviewed-article-DDDT>>. Acesso em: 31 aug. 2020.

MARTINEK, I. *et al.* DNA-repair pathway inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [S.l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2010. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007929.pub2/full>>. Acesso em: 31 aug. 2020.

MATULONIS, U. A. *et al.* Olaparib monotherapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation: A multistudy analysis of response rates and safety. *Annals of Oncology*, v. 27, n. 6, p. 1013–1019, 18 Jun. 2016. Disponível em: <<http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419356509/fulltext>>. Acesso em: 31 aug. 2020.

MATULONIS, URSULA A. *et al.* Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer*, v. 122, n. 12, p. 1844–1852, 2016.

MOORE, K. *et al.* Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 26, p. 2495–2505, 2018.

NCT04239014. *A Study to Evaluate the Effectiveness and Tolerability of a Second Maintenance Treatment in Participants With Ovarian Cancer, Who Have Previously Received Polyadenosine 5'Diphosphoribose [Poly (ADP Ribose)] Polymerase Inhibitor (PARPi) Treatment* / Cochran. Disponível em:

<<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02079638/full>>. Acesso em: 31 aug. 2020.

NICE. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: PARTITIONED SURVIVAL ANALYSIS FOR DECISION MODELLING IN HEALTH CARE: A CRITICAL REVIEW [Internet]. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. 2017.

NICE. *Overview | Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy | Guidance*. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta598>>. Acesso em: 30 aug. 2020.

NICE. *Overview | Olaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer | Guidance*. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta620>>. Acesso em: 30 aug. 2020.

ONSTAD, M.; COLEMAN, R. L.; WESTIN, S. N. Movement of Poly - ADP Ribose (PARP) Inhibition into Frontline Treatment of Ovarian Cancer. *Drugs*, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40265-020-01382-0>>.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 1, p. 210, Dec. 2016.

POVEDA, A. M. *et al.* Olaparib maintenance monotherapy in platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer without germline BRCA mutations: OPINION Phase IIIb study design. *Future Oncology*, v. 15, n. 32, p. 3651–3663, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553234/>>. Acesso em: 31 aug. 2020.

PUJADE-LAURINE, E.; LEDERMANN, J. A.; SELLE, F.; GEBSKI, V.; PENSON, R. T.; *et al.* Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, v. 18, n. 9, p. 1274–1284, 2017.

PUJADE-LAURINE, E.; LEDERMANN, J.; SELLE, F.; GEBSKI, V.; OZA, A.; *et al.* Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, v. 18, Jul. 2017.

RAY-COQUARD, I. *et al.* Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 25, p. 2416–2428, 19 Dec. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851799/>>. Acesso em: 31 aug. 2020.

RUSCITO, I. *et al.* *Incorporating Parp-inhibitors in Primary and Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-analysis of 12 phase II/III randomized controlled trials*. *Cancer Treatment Reviews*. [S.l.]: W.B. Saunders Ltd. Disponível em: <<http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305737220300785/fulltext>>. Acesso em: 31 aug. 2020. , 1 Jul. 2020

STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*, v. 366, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/>>. Acesso em: 22 jun. 2020.

VAN DER NOLL, R. *et al.* Long-term safety and anti-tumour activity of olaparib monotherapy after combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced breast, ovarian or fallopian tube cancer. *British Journal of Cancer*, v. 113, n. 3, p. 396–402, 28 Jul. 2015. Disponível em: <www.bjcancer.com>. Acesso em: 28 aug. 2020.

WIGGANS, A. J. *et al.* *Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews*. [S.l.]: John Wiley and Sons Ltd. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007929.pub3>>. Acesso em: 31 aug. 2020. , 20 May 2015

WILLIAMS, C. *et al.* Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. *Medical Decision Making*, v. 37, n. 4, p. 427–439, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27698003/>>. Acesso em: 1 sep. 2020.

ANEXO 1

Tabela 16. Estratégias de busca realizada pelo demandante pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado 1ª Pergunta	Resultado 2ª Pergunta
Medline (PubMed)	(((("Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Neoplasm, Ovarian" OR "Ovarian Neoplasm" OR "Ovary Neoplasms" OR "Neoplasm, Ovary" OR "Neoplasms, Ovary" OR "Ovary Neoplasm" OR "Neoplasms, Ovarian" OR "Ovary Cancer" OR "Cancer, Ovary" OR "Cancers, Ovary" OR "Ovary Cancers" OR "Ovarian Cancer" OR "Cancer, Ovarian" OR "Cancers, Ovarian" OR "Ovarian Cancers" OR "Cancer of Ovary" OR "Cancer of the Ovary")) AND (("olaparib" [Supplementary Concept] OR "AZD 2281" OR "AZD2281" OR "AZD-2281" OR "AZD221" OR "Lynparza")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))))	232	237
LILACS	("Ovarian Neoplasms" OR "Neoplasias Ováricas" OR "Neoplasias Ovarianas") AND ("olaparib" OR "lynparza")	0	0
CRD	(Ovarian Neoplasms) AND (olaparib OR lynparza)	3	3
COCHRANE	(Ovarian Neoplasms) AND (olaparib OR lynparza)	2	2

ANEXO 2

Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudos em análise: 1) Parecer Técnico Científico – Lynparza [™](olaparibe) para terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, seroso e endometrióide, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágios III ou IV), com mutação BRCA e resposta (completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

2) Parecer Técnico Científico – LYNPARZA[®] (olaparibe) para o tratamento de carcinoma epitelial de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometrióide, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina.

Tabela 17. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade de parecer técnico científico.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág. Nº (1ª pergunta)	Pág. Nº (2ª pergunta)
Informações preliminares								
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	X				Pág. 1 do documento FormSus	Pág. 1 do documento FormSus
Autores	2	Identifica os autores.			X		Capa e contracapa	Capa e contracapa
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			–	–

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág. Nº (1ª pergunta)	Pág. Nº (2ª pergunta)
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	X				Pág. 9	Pág. 11
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	X				Pág. 9	Pág. 11
Contextualização								
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	X				Pág. 29 - 30	Pág. 32
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	X				Pág. 36	Pág. 37
Métodos								
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	X				Pág. 36 - 43	Pág. 37 - 44
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.	X				Pág. 36 - 41	Pág. 37 - 42
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.				X	Pág. 36 - 41	Pág. 37 - 42
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	X				Pág. 36 - 41	Pág. 37 - 42

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág. Nº (1ª pergunta)	Pág. Nº (2ª pergunta)
Etapas e critérios na seleção de estudos	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	X				Pág. 36 - 41	Pág. 37 - 42
	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	X				Pág. 41	Pág. 42
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	X				Pág. 41	Pág. 42
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	X				Pág. 41	Pág. 42
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	X				Pág. 41	Pág. 42
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	X				Pág. 56	Pág. 91
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	X				Pág. 71	Pág. 120
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	X				Pág. 43	Pág. 44
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.			X		Pág. 51	Pág. 82
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	X				Pág. 45 - 51	Pág. 46 - 82

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág. Nº (1ª pergunta)	Pág. Nº (2ª pergunta)
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	X				Pág. 45 - 51	Pág. 46 - 82
Discussão								
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.			X		Pág. 60 - 61	Pág. 111- 112
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	X				Pág. 60 - 61	Pág. 111- 112
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.		X			—	—
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.			X		Pág. 58 - 61	Pág. 109 - 112
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.			X		Pág. 58 - 61	Pág. 109 - 112
Outros								
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				Pág. 62 - 68	Pág. 114 - 120

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item	Não / Parcial	Justificativa
Autores	Parcial	Nas duas demandas, informam apenas o nome da instituição.
Conflito de interesse	Não	Não declarado em ambas demandas.
Indica a data em que a busca foi realizada.	Parcial	Nas duas demandas, o proponente não apresentou a data completa da busca, apenas mês e ano, o que dificulta a sua reprodução.
Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	Parcial	Nas duas demandas, os autores utilizaram ferramentas apropriadas para a avaliação da qualidade metodológica, no entanto esta não foi realizada com rigor científico, uma vez que os resultados das avaliações divergiram da avaliação realizada pelos pareceristas deste documento.
Discute os resultados dos estudos incluídos.	Parcial	Nas duas demandas, os autores não discutem sobre o impacto das limitações dos estudos incluídos nos resultados identificados.
As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	Não	Nas duas demandas, os autores não discutem sobre o desfecho mais relevante (de sobrevida global) que apresentou resultado não significativo, este resultado não foi ponderado na recomendação final. O autor também não discute a significância clínica dos desfechos avaliados.
Faz recomendações para ações futuras.	Parcial	Nas duas demandas, não são apresentadas ações necessários caso o olaparibe seja incorporado no rol da ANS.
Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.	Parcial	Nas duas demandas, os autores não estabelecem um fluxo de tratamento e como seria a sua utilização na prática clínica.

ANEXO 3

Tabela 18. Estratégias de busca realizada pelos pareceristas, 20/08/2020.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
Medline (PubMed)	((("Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Neoplasm, Ovarian" OR "Ovarian Neoplasm" OR "Ovary Neoplasms" OR "Neoplasm, Ovary" OR "Neoplasms, Ovary" OR "Ovary Neoplasm" OR "Neoplasms, Ovarian" OR "Ovary Cancer" OR "Cancer, Ovary" OR "Cancers, Ovary" OR "Ovary Cancers" OR "Ovarian Cancer" OR "Cancer, Ovarian" OR "Cancers, Ovarian" OR "Ovarian Cancers" OR "Cancer of Ovary" OR "Cancer of the Ovary")) AND (("olaparib" [Supplementary Concept] OR "AZD 2281" OR "AZD2281" OR "AZD-2281" OR "AZD221" OR "Lynparza")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))))	266
LILACS	("Ovarian Neoplasms" OR "Neoplasias Ováricas" OR "Neoplasias Ovarianas") AND ("olaparib" OR "lynparza")	0
CRD	(Ovarian Neoplasms) AND (olaparib OR lynparza)	3
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees #2 olaparib OR lynparza (Word variations have been searched) #3 #1 AND #2	47

ANEXO 4

Tabela 19. Principais características e resultados dos estudos incluídos referentes a 1ª pergunta.

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
Moore et al., 2018 ECR fase III Multicêntrico (15 países) SOLO1	<p>Pacientes com 18 anos ou mais, recém-diagnosticadas com câncer de ovário seroso, câncer endometriode de ovário, câncer peritoneal primário ou câncer nas tubas uterinas avançado (ou uma combinação deles) e de alto grau (estágios III ou IV), com mutações somáticas ou germinativas do BRCA1/2 deletérias ou suspeitas, que passaram por cirurgia citorrredutora e quimioterapia baseada em platina sem bevacizumabe e que tiveram resposta clínica completa ou parcial.</p> <p>De 3 de setembro de 2013 a 6 de março de 2015, um total de 391 pacientes foram submetidos à randomização.</p> <p>O estudo teve ponto de corte em 17 de maio de 2018.</p> <p>A mediana de acompanhamento foi de 40,7 meses (intervalo interquartil, IIQ: 34,9 a 42,9) no grupo olaparibe e 41,2 meses (IIQ: 32,2 a 41,6) no grupo placebo.</p>	<p>Randomização 2:1 (n = 391)</p> <p>- Olaparibe (300 mg) em comprimidos (n = 260)</p> <p>- Placebo (n = 131)</p>	<p>- Primário: SLP;</p> <p>- Secundários: segunda SLP, TFST, TSST, qualidade de vida, segurança.</p>	<p>SLP:</p> <ul style="list-style-type: none"> O risco de progressão da doença ou morte foi 70% menor no grupo olaparibe que no placebo (HR: 0,30; IC 95%: 0,23 a 0,41; p<0,0001; maturidade dos dados de 51%); <p>Proporção de pacientes livres de progressão da doença ou morte em três anos: olaparibe-60% versus placebo-27%;</p> <p>SG:</p> <ul style="list-style-type: none"> Os dados de SG (21% de maturidade dos dados) não demonstraram diferença significativa entre os grupos, HR: 0,95 (IC 95%: 0,60 a 1,53). <p>TFST:</p> <ul style="list-style-type: none"> Olaparibe apresentou mediana de 51,8 meses versus 15,1 meses para o grupo placebo (HR: 0,95 [IC95%: 0,60 a 1,53]). <p>TSST:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo olaparibe apresentou maior proporção de pacientes livres do uso de segunda terapia subsequente ou morte em três anos que o placebo (olaparibe: 74%; placebo: 56% - HR: 0,45 [IC95%: 0,32 a 0,63]). <p>Qualidade de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> A mudança média ajustada a partir da baseline até o ano dois no escore de qualidade de vida foi de 0,30 pontos ([N=237 pacientes] IC95%: -0,72 a 1,32) no grupo olaparibe e de 3,30 pontos no grupo placebo ([N=125 pacientes] IC95%: 1,84 a 4,76). A variação da diferença estimada entre os grupos foi de -3,0 (IC95%: -4,78 a -1,22). <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> A frequência de EAs de qualquer grau foi de 98% no grupo olaparibe e de 92% no grupo placebo; EAs sérios ocorreram em 21% das pacientes tratadas com olaparibe e em 12% dos pacientes do grupo placebo;

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
DiSilvestro et al., 2020 Análise de subgrupo estudo SOLO1	Idem Moore et al., 2018. Mesma data de ponto de corte e período de acompanhamento.	Idem Moore et al., 2018	Análises de subgrupos: resposta clínica (completa ou parcial) após quimioterapia à base de platina; status de mutação BRCA (BRCA1 / BRCA2); momento da cirurgia (inicial / intervalo); resultado da cirurgia (residual macroscópico ou sem doença residual bruta); subgrupo de pacientes com doença em estágio III sem doença residual bruta após cirurgia inicial.	Risco de progressão da doença ou morte foi reduzido com olaparibe em comparação com placebo: Pacientes submetidos a tratamento inicial 69% (HR, 0,31; IC de 95%, 0,21 a 0,46) Pacientes que tiveram um intervalo cirúrgico: 63% (HR, 0,37; IC de 95%, 0,24 a 0,58) Pacientes com doença residual: 56% (HR, 0,44; IC 95%, 0,25 a 0,77) Pacientes sem doença residual após a cirurgia: 67% (HR, 0,33; IC 95%, 0,23 a 0,46) Resposta clínica completa: 66% (HR, 0,34; IC 95%, 0,24 a 0,47) Resposta clínica parcial: 69% (HR, 0,31; IC 95%, 0,18 a 0,52) Pacientes com mutação BRCA1: 59% (HR, 0,41; IC 95%, 0,30 a 0,56) Pacientes com mutação BRCA2: 80% (HR 0,20; IC 95%, 0,10 a 0,37)

ECR: estudo clínico randomizado; SLP: sobrevida livre de progressão; TFST: tempo a partir da randomização até a primeira terapia subsequente ou morte; TSST: tempo a partir da randomização até segunda terapia subsequente ou morte; SG: sobrevida global; EAs: eventos adversos; IC 95%: intervalo de confiança 95%; HR: hazard ratio.

Tabela 20. Principais características e resultados dos estudos incluídos referentes a 2ª pergunta.

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
Ledermann et al., 2012	Pacientes com ≥ 18 anos com câncer recorrente de ovário ou das tubas uterinas, ou câncer peritoneal primário com características serosas de alto grau (grau 2 ou 3) ou componente seroso, sensíveis à platina. As pacientes elegíveis deveriam ter completado pelo menos dois cursos de quimioterapia à base de platina, tendo seu regime mais recente induzido a uma resposta objetiva.	Randomização 1:1 (n = 265): - Olaparibe (400 mg) em cápsulas duas vezes por dia (n = 136); - Placebo (n=129).	Primário: SLP; Secundários: Tempo para progressão, TRO, taxa de controle da doença, mudança percentual comparada com o baseline no tamanho da lesão tumoral alvo, SG e segurança. Primário: SLP; Secundários: SG, melhor resposta global, QVRS, segurança e tolerabilidade.	SLP: <ul style="list-style-type: none"> • Mediana de 8,4 meses para o grupo olaparibe versus 4,8 meses para o grupo placebo, apresentando HR: 0,35 (IC 95%: 0,25 a 0,49; p <0,001); • Um teste de long-rank estratificado para a SLP apoiou os resultados observados na análise primária (HR: 0,37; IC 95%: 0,26 a 0,51; p <0,001), assim como uma revisão central independente com cegamento (HR: 0,39; IC 95%: 0,27 a 0,55; p<0,001). Tempo para progressão: <ul style="list-style-type: none"> • Mediana de 8,3 meses para o grupo olaparibe versus 3,7 meses para o grupo placebo (HR para progressão: 0,35; IC 95%: 0,25 a 0,47; p<0,001). Taxa de resposta: <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta de 12% (7 das 57 pacientes com doença mensurável no baseline) no grupo olaparibe versus 4% (2 de 48) no grupo placebo (OR: 3,36; IC 95%: 0,75 a 23,72 p=0,12). SG: <ul style="list-style-type: none"> • Não houve diferença significativa na SG (HR para óbito no grupo olaparibe: 0,94, IC 95%: 0,63 a 1,39, p=0,75); • Mediana de 29,7 meses no grupo olaparibe e 29,9 no grupo do placebo). Segurança: <ul style="list-style-type: none"> • A maior parte das pacientes (246 de 264) apresentou um ou mais EAs, a maioria dos quais foram de grau 1 ou 2.; • EAs que apresentaram uma incidência pelo menos 10% maior no grupo olaparibe do que no grupo placebo foram náuseas, fadiga, vômito e anemia; • Incidência de EAs de grau 3 ou 4 foi de 35,3% no grupo olaparibe versus 20,3% no grupo placebo; • Um total de sete eventos de grau 4 foram relatados no grupo de olaparibe (em 5,1% dos pacientes), e dois foram relatados no grupo placebo (em 1,6% dos pacientes); • Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nos sintomas relacionados à doença ou taxas de melhora na QVRS.

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
Ledermann et al., 2014 Subanálise Estudo 19	Idem Ledermann et al., 2012	Idem Ledermann et al., 2012	Primário: SLP; Secundários: SG, melhor resposta global, QVRS, segurança e tolerabilidade.	<p>SLP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com mutação BRCA: a mediana da SLP foi significativamente mais longa no grupo olaparibe do que no grupo placebo 11,2 meses para olaparibe versus 4,3 meses para placebo (HR: 0,18 [IC 95%: 0,10 a 0,31]; $p < 0,0001$). • Pacientes selvagens: 7,4 meses para olaparibe versus 5,5 meses para placebo (HR: 0,54 [IC 95%: 0,34 a 0,85]; $p = 0,0075$). <p>SG:</p> <p>Pacientes com mutação BRCA: a análise da SG atingiu 52% (71 eventos) da maturidade esperada, sem atingir o número necessário de eventos para que haja poder estatístico para a análise (HR: 0,73; IC 95%: 0,45 a 1,17; $p = 0,19$).</p> <p>População geral: a análise da SG atingiu 58% da maturidade esperada, sem atingir o número necessário de eventos para que haja poder estatístico para a análise (HR: 0,88; IC 95%: 0,64 a 1,21; $p = 0,44$).</p> <p>TFST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com mutação BRCA: mediana de 15,6 meses (IC 95%: 12,3 a 28,2) para o grupo olaparibe versus 6,2 meses (IC 95%: 5,3 a 9,2) para o grupo placebo • População geral: mediana de 13,4 meses (IC 95%: 11,3 a 15,7) para o grupo olaparibe versus 6,7 meses (IC 95%: 5,7 a 8,2) para o grupo placebo (HR: 0,40 [IC 95%: 0,30 a 0,529; $p < 0,0001$). <p>TSST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com mutação BRCA: mediana de 23,8 meses (IC 95%: 17,7 a valor não calculável) para o grupo olaparibe versus 15,2 meses (IC 95%: 13,9 a 18,7). • População geral: mediana de 19,1 meses (IC 95%: 16,6 a 22,3) para o grupo olaparibe versus 14,8 meses (IC 95%: 14,0 a 16,7) (HR: 0,53 [IC 95%: 0,40 a 0,71; $p < 0,0001$). <p>QVRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • As melhoras observadas nos escores do TOI, FACT-O e FOSI, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos de tratamento. <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 pacientes (7 no grupo do olaparibe e 2 no grupo placebo) interromperam o tratamento do estudo devido a ocorrência de EAs; • EAS foram relatados em 25 das 136 (18%) pacientes no grupo olaparibe e em 11 das 128 (9%) pacientes no grupo placebo; • O EAS mais comum foi obstrução do intestino delgado. • Para ambos os grupos, o perfil de tolerabilidade reportado para pacientes com mutação BRCA foi similar ao perfil da população global.

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
Ledermann et al., 2016	Idem Ledermann et al., 2012	Idem Ledermann et al., 2012	SG, EA, TFST e TSST.	<ul style="list-style-type: none"> • A análise da SG da população total do estudo apresentou HR: 0,73 (IC 95%: 0,55 a 0,96; p nominal=0,025), entretanto não atingiu o limiar exigido para significância estatística (p<0,0095). • A análise do subgrupo de pacientes com mutação em BRCA (70% de maturidade) apresentou HR: 0,62 (IC 95%: 0,41 a 0,94; p=0,025), favorecendo olaparibe.
Subanálise Estudo 19	Atualização dados de SG, após mais de cinco anos de acompanhamento (maturidade 77%).			<p>TFST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana de 13,4 meses (IC 95%: 11,3 a 15,7) para o grupo olaparibe versus 6,7 meses (IC 95%: 5,7 a 8,2) para o grupo placebo. • Mediana de 15,6 meses (IC 95%: 12,3 a 28,2) para o grupo olaparibe versus 6,2 meses (IC 95%: 5,3 a 9,2) para o grupo placebo, em pacientes com mutação BRCA. <p>TSST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana de 19,1 meses (IC 95%: 16,5 a 22,0) para o grupo olaparibe versus 14,8 meses (IC 95%: 14,0 a 17,2) para o grupo placebo. • Mediana de 22,0 meses (IC 95%: 17,7 a 34,9) para o grupo olaparibe versus 15,3 meses (IC 95%: 14,0 a 18,7) para o grupo placebo, em pacientes com mutação BRCA. <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não foram reportados novos sinais de segurança na população geral do estudo quando comparado com os dados previamente relatados.

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
Matulonis et al., 2016 Subanálise Estudo 19	População do estudo de Ledermann et al., 2012, removidos os dados dos locais onde pelo menos uma paciente recebeu tratamento pós-progressão com um inibidor de PARP. Análise post hoc exploratória de dados interinos de SG.	Idem Ledermann et al., 2012	SG	SG: <ul style="list-style-type: none"> • Considerando a população tratada com olaparibe, os resultados foram similares nos dois cenários, considerando os centros sem acesso ao inibidor de PARP no período de pós-progressão e os locais em que houve tratamento com inibidor de PARP neste mesmo período. Em ambos os casos, a mediana da SG foi de 34,9 meses; • A análise de SG para o subgrupo com BRCA mutado resultou em um HR de 0,52 (IC 95%: 0,28 a 0,97); • Abordagem adicional RPSFT resultou em HRs de 0,654, considerando os centros sem acesso ao inibidor de PARP no pós-estudo, e 0,664, considerando os locais em que houve tratamento com inibidor de PARP no pós-estudo.

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
Ledermann et al., 2016 Subanálise Estudo 19	Idem Ledermann et al., 2012	Idem Ledermann et al., 2012	QVRS e sintomas relacionados à doença.	<p>TOI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não foram observadas diferenças significativas nas taxas de melhora entre os grupos (OR: 1,14 [IC 95%: 0,598 a 2,24]; p=0,7) indicando que não houve detrimento da QVRS. • O tempo mediano para piora do escore do TOI não apresentou diferença significativa entre os grupos olaparibe e placebo, embora o tempo mediano para a piora do escore tenha sido numericamente menor no grupo olaparibe (3,8 meses para o grupo olaparibe versus 4,6 meses para o grupo placebo [HR: 1,08; IC 95%: 0,75 a 1,55; p=0,7]). • Para as pacientes com BRCAm e com gBRCAm não foram observadas diferenças significativas nas taxas de melhora; • Numericamente mais pacientes que receberam olaparibe apresentaram uma melhor resposta versus placebo (BRCAm OR: 1,37 [IC 95%: 0,56 a 3,46; p=0,5] e gBRCAm OR: 4,08 [IC 95%: 1,11 a 19,9; p=0,03]). • Tempo mediano para piora do escore do TOI foi de 5,7 meses para o grupo olaparibe versus 3,7 meses para o grupo placebo (HR: 0,8; IC 95%: 0,48 a 1,34; p=0,4), considerando a população BRCAm. • Tempo mediano para piora do escore do TOI foi de 7,4 meses para o grupo olaparibe versus 3,6 meses para o grupo placebo (HR: 0,54; IC 95%: 0,30 a 0,99; p=0,048), considerando o subgrupo gBRCAm. <p>FOSI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porcentagem de pacientes consideradas com “melhora” foi similar entre os grupos, com 17% para olaparibe versus 15% para o placebo (OR: 1,22 [IC 95%: 0,60 a 2,51; p=0,59]). • A mediana do tempo para piora do escore do FOSI foi de 2,8 meses para o grupo olaparibe versus 3,7 meses para o grupo placebo (HR: 1,22 [IC 95%: 0,88 a 1,71; p=0,228]). • Porcentagem de pacientes consideradas com “melhora” foi de 21% para o grupo olaparibe versus 16% para o grupo placebo, considerando o subgrupo de pacientes BRCAm (OR: 1,41; IC 95%: 0,56 a 3,70; p=0,47); • No subgrupo de pacientes gBRCAm essas porcentagens foram de 26% versus 13%, respectivamente (OR: 2,31; IC 95%: 0,75 a 8,10; p=0,15); • Mediana do tempo para piora do escore do FOSI foi de 2,8 meses para o grupo olaparibe versus 3,7 meses para o grupo placebo, considerando a subpopulação de pacientes BRCAm (HR: 1,15; IC 95%: 0,74 a 1,81; p=0,53); • Para a subpopulação gBRCAm, este tempo foi de 3,7 meses versus 3,3 meses, respectivamente (HR: 0,71; IC 95%: 0,42 a 1,22; p=0,212); <p>FACT-O:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento (21% no grupo olaparibe versus 19% no grupo placebo) para melhora no escore (OR: 1,17 [IC 95%: 0,60 a 2,27; p=0,65]). • Porcentagem de pacientes com melhora nos escores para a população BRCAm foi de 27% no grupo olaparibe versus 21% das pacientes do grupo placebo (OR: 1,38; IC 95%: 0,58 a 3,39; p=0,47); • No subgrupo de pacientes gBRCAm, a porcentagem de pacientes com melhora foi de 29% versus 11%, respectivamente (OR: 3,26; IC 95%: 1,00 a 12,9; p=0,05).

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
Friedlander et al., 2018 Subanálise Estudo 19	Idem Ledermann et al., 2012	Idem Ledermann et al., 2012	SG, TFST, TSST e EA.	<p>SG:</p> <ul style="list-style-type: none"> A manutenção do tratamento com olaparibe mostrou risco de morte 27% menor que o tratamento com placebo (HR: 0,73 [IC 95%: 0,55 a 0,95]; p=0,02138); A análise restrita das médias de SG indicou que os grupos olaparibe e placebo apresentaram sobrevida de 41,6 meses e 35,5 meses, respectivamente, com diferença de 6,1 meses (IC 95%: 0,3 a 12,6). <p>TFST:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana de 13,3 meses (IC 95%: 11,3 a 15,7) e de 6,7 meses (IC 95%: 5,7 a 8,2) para os grupos olaparibe e placebo, respectivamente (HR: 0,39 [IC 95%: 0,30 a 0,52]; p<0,00001). <p>TSST:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana de 15,6 meses (IC 95%: 11,9 a 28,2) para o olaparibe e de 6,2 meses (IC 95%: 5,3 a 9,2) para o placebo (HR: 0,33 [IC 95%: 0,22 a 0,49]; p<0,00001). <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> Durante todo o Estudo 19, os EAs mais comuns no grupo olaparibe foram: náusea (71%), fadiga/astenia (63%), vômito (35%) e diarreia (27%); Comparado à duração completa do estudo que apresentou proporção de EAs no grupo olaparibe de 97%, a proporção de pacientes que apresentou EA no fim do estudo foi menor (75%); Os EAs mais comuns tanto no grupo placebo quanto no grupo olaparibe a partir de dois anos de estudo foram: fadiga/astenia, constipação, prurido e infecção do trato urinário. Dos 264 pacientes, 209 morreram até a última data de corte, sendo 98 no grupo olaparibe e 111 no grupo placebo, a maioria das mortes em ambos os grupos de tratamento ocorreu por progressão do câncer de ovário.

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
Pujade-Lauraine et al., 2017 ECR fase II Multicêntrico SOLO2	Pacientes adultas com câncer de ovário seroso ou câncer endometrióide de ovário, de alto grau, recidivado, incluindo tubas uterinas ou peritoneal primário, com escore ECOG de 0 a 1 no baseline confirmado histologicamente, que receberam ao menos 2 linhas de tratamento quimioterápico à base de platina prévios e estavam em resposta objetiva.	Randomização 1:1 (n = 295): - Olaparibe (300 mg) em comprimidos duas vezes por dia (n = 196); - Placebo (n=99).	- Primário: SLP. - Secundários: TFST, TSST, tempo para descontinuação do tratamento ou morte, tempo até segunda progressão ou morte, SG, segurança e tolerabilidade, QVRS, eficácia do olaparibe, considerando as variantes do gene BRCA1/2, exposição ao olaparibe em pacientes do grupo tratado com esta intervenção.	SLP: <ul style="list-style-type: none"> • Mediana significativamente maior no grupo olaparibe (HR: 0,30; IC 95%: 0,22 a 0,41; p<0,0001): • Olaparibe apresentou mediana de 19,1 meses (IC 95%: 16,3 a 25,7) versus mediana de 5,5 meses (IC 95%: 5,2 a 5,8) para placebo; • Uma análise de SLP em um subgrupo de pacientes (97%) com mutação deletéria em BRCA1/2 suspeita ou confirmada demonstrou mediana de 19,3 meses (IC 95%: 16,5 a 27,3) no grupo olaparibe versus 5,5 meses (IC 95%: 5,0 a 5,8) no grupo placebo, (HR=0,33 [IC 95%: 0,24 a 0,44; p<0,0001]). TFST: <ul style="list-style-type: none"> • Olaparibe apresentou mediana de 27,9 meses (IC 95%: 22,6 a valor não calculável) versus 7,1 meses (IC 95%: 6,3 a 8,3) para o grupo placebo. TSST: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo olaparibe não alcançou mediana do TSST (IC 95%: 24,1 a valor não calculável) versus 18,4 meses (IC 95%: 15,4 a 22,8) para o grupo placebo. SG: <ul style="list-style-type: none"> • Sem diferença significativa entre os grupos, HR: 0,80 (IC 95%: 0,50 a 1,31; p=0,43). Segurança <ul style="list-style-type: none"> • EAs de grau 1 a 2 mais comuns para ambos os grupos incluíram náusea, fadiga ou astenia, vômitos, dor abdominal e diarreia; • Incidência de EAs de grau 3 a 5 foi baixa em ambos os grupos; • EA de grau 3 mais comum no grupo olaparibe foi anemia (18% versus 2% no grupo placebo); • No grupo olaparibe, 35 (18%) pacientes apresentaram EAs sérios versus oito (8%) das pacientes do grupo placebo.

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
Friedlander et al., 2018 Subanálise do estudo SOLO2	Idem Pujade-Lauraine et al., 2017	Idem Pujade-Lauraine et al., 2017	QVRS e desfechos centrados no paciente	<p>QVRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> A variação média ajustada do TOI a partir da baseline foi até o mês 12 foi de -2,90 (IC 95%: -4,13 a -1,67) para as pacientes tratadas com olaparibe e de -2,87 (IC 95%: -4,64 a -1,10; diferença estimada entre estes grupos: -0,03 [IC 95%: -2,19 a 2,13; p=0,98]); O uso de olaparibe não afetou negativamente a média do escore TOI nos primeiros 12 meses de estudo; Os escores médios FACT-O total e FACT-O QVRS de pacientes que receberam olaparibe também se mantiveram estáveis durante o tratamento. <p>Desfechos centrados no paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> A média do QAPFS foi mais longa dentre as pacientes tratadas com olaparibe que dentre as tratadas com placebo (olaparibe: 13,96 [DP: 10,96]; placebo: 7,28 [DP: 5,22]), com diferença de 6,68 pontos (IC 95%: 4,98 a 8,54; p<0,0001); A duração média do TWiST também foi mais longa para as pacientes tratadas com olaparibe (15,03 [DP: 12,79]) que as tratadas com placebo (7,70 [DP: 6,42]), com diferença de 7,33 (IC 95%: 4,70 a 8,96; p<0,0001); Na análise de sensibilidade, o TWiST para o olaparibe manteve-se superior ao placebo (olaparibe: 13,70; placebo: 7,08; diferença: 6,62 [IC 95%: 4,08 a 8,25]).

ECR: estudo clínico randomizado; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva; TFST: tempo até primeira terapia subsequente; TSST: tempo até segunda terapia subsequente; SG: sobrevida global; EAs: eventos adversos; EAS: evento adverso sério; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; IC 95%: intervalo de confiança 95%; HR: hazard ratio; DP: desvio padrão; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy—Ovarian Cancer; TOI: Trial Outcome Index; TWiST: tempo sem sintomas de toxicidade do tratamento (do inglês time without symptoms of treatment toxicity); QAPFS: sobrevida livre de progressão ajustada pela qualidade (do inglês quality-adjusted progression-free survival).

ANEXO 5

Tabela 21. Estudos excluídos pelos pareceristas e seus respectivos motivos.

Estudo	Motivo da exclusão
(RAY-COQUARD <i>et al.</i> , 2019)	Intervenção diferente.
(WIGGANS <i>et al.</i> , 2015)	Revisão sistemática, inclui todos os inibidores de PARP.
(NCT04239014, 2020)	Estudo fase II e intervenção diferente.
(POVEDA <i>et al.</i> , 2019)	População diferente.
(RUSCITO <i>et al.</i> , 2020)	Meta-análise, inclui diferentes comparações. Dados do estudo de interesse já incluído neste documento.
(ONSTAD; COLEMAN; WESTIN, 2020)	Revisão da literatura
(LIU; MENG; WANG, 2018)	Meta-análise, inclui todos os inibidores de PARP.
(GUO <i>et al.</i> , 2018)	Meta-análise, diferentes comparações. Dados do estudo de interesse já incluído neste documento.
(MARTINEK <i>et al.</i> , 2010)	Comparação diferente.
(AUDEH <i>et al.</i> , 2010)	Desfechos diferentes. Compara doses de olaparibe.
(GELMON <i>et al.</i> , 2011)	Ensaio clínico de fase II, inclui pacientes com câncer de mama e de ovário.
(KAUFMAN <i>et al.</i> , 2015)	População do estudo diferente.
(VAN DER NOLL <i>et al.</i> , 2015)	Ensaio clínico de fase I, inclui pacientes com câncer de mama, de ovário e de trompa de Falópio.
(MATULONIS, U. A. <i>et al.</i> , 2016)	População do estudo diferente.

ANEXO 6

Tabela 22. Avaliação do risco de viés (RoB 2.0), por desfecho para o estudo incluído na 1ª) pergunta.







Domínios do risco de viés por desfecho							
	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Estudo: SOLO1	SLP	+	-	+	+	+	-
	SG	+	-	+	+	+	-
	QVRS	+	-	-	+	+	-
	EA	+	-	-	+	+	-
<p>Domínios:</p> <p>D1: Risco de viés decorrente do processo de randomização</p> <p>D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas</p> <p>D3: Risco de viés devido à falta de dados de resultados</p> <p>D4: Risco de viés na medição do resultado</p> <p>D5: Risco de viés na seleção do resultado relatado</p> <p>Julgamento:</p> <p> Alto</p> <p> Moderado</p> <p> Baixo</p>							
SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; QVRS: qualidade de vida relacionada a saúde; EA: eventos adversos.							

Tabela 23. Avaliação do risco de viés (RoB 2.0), no nível dos estudos incluídos na 2ª) pergunta.

Domínios do risco de viés por desfecho						
Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Estudo 19	+	-	-	+	+	-
SOLO2	+	-	-	+	+	-
<p>Domínios:</p> <p>D1: Risco de viés decorrente do processo de randomização</p> <p>D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas</p> <p>D3: Risco de viés devido à falta de dados de resultados</p> <p>D4: Risco de viés na medição do resultado</p> <p>D5: Risco de viés na seleção do resultado relatado</p> <p>Julgamento:</p> <p> Alto</p> <p> Moderado</p> <p> Baixo</p>						

ANEXO 7

ANÁLISE DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Avaliação Econômica em Saúde – Lynparza™(olaparibe) para terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, seroso e endometrióide, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágios III ou IV), com mutação BRCA e resposta (completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

Tabela 24. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade da avaliação econômica, referente a 1ª pergunta.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág. nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.			X		2
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.	X				1,2
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.	X				8
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.			X		9,1

Métodos analíticos				
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	X	9
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	X	9, 16-19
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	X	9, 16-19
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	X	9
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	X	9
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	X	10
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	X	10

Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	X	12,13
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.		X
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	X	16-19
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.		X
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	X	11
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.	X	20-24

Resultados

Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	X	12-15; 16-19
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	X	20-21
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	X	22-24
Discussão				
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.	X	25-26
Outros				
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	X	NA
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X	27-28

Fontes:
 Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.
 Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.
 Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde. 2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
Título	Parcial	Descreve que é uma ACE e a intervenção principal, mas não descreve os comparadores
Antecedentes e objetivos	Parcial	Não existe uma contextualização mais ampla que explicita a condição clínica e nem a perspectiva (apenas cita que é a perspectiva da Saúde Suplementar). No entanto, creio que isso não penalize tanto o trabalho, haja vista que esse relatório econômico é anexado a outro sobre eficácia e segurança, o qual descreve bem o contexto, clínica e características da condição.
Horizonte temporal	Parcial	Os proponentes relatam um horizonte de vida toda, que poderia ser até a morte com limite de até 15 anos. Utilizam como referência para essa escolha o estudo de Moore et al., 2018, que é um ECR que avaliou o olaparibe como terapia de manutenção em mulheres com câncer de ovário recém diagnosticado. Entretanto, esse estudo não descreve informações que justifique a escolha desse horizonte de tempo, mas relata uma sobrevida global interina (dados não maduros) de 84% em 3 anos. Os autores poderiam ter dado essa explicação.
Comparadores	Parcial	Os proponentes relatam que os comparadores serão o bevacizumabe ou nenhuma intervenção (vigilância ativa). No entanto, não existe justificativa para a escolha desses dois comparadores e nem mesmo uma referência teórica para a escolha. Ademais, os estudos utilizados não utilizaram como controle a vigilância ativa e sim placebo.
Mensuração da efetividade	Parcial	Não existem dados de comparação direta entre olaparibe e bevacizumabe. Desta forma, os proponentes disseram que realizaram uma análise para comparação indireta, pois ambas as intervenções ativas tinham um comparador comum (placebo) em dois estudos distintos (GOG0218 - bevacizumabe e SOLO1 - olaparibe). No entanto, nenhuma informação

		adicional sobre a estimativa de sobrevida obtida indiretamente foi fornecida sobre essa comparação (que time-points foram considerados na replicação das curvas? qual o valor do HR obtido na replicação das curvas? Esse novo HR é compatível com o declarado pelo estudo?). Ademais, o proponente retirou as informações de SLP e SG para bevacizumabe e controle do estudo GOG0218. As estimativas de SLP medianas para o controle advindas desse estudo (GOG0218) são piores (menores) do que as relatadas no estudo SOLO 1 e, portanto, utiliza-las pode ser menos conservador, pois propicia um cenário de maior distância entre a curva de SLP para o olaparibe e controle. O proponente poderia ter justificado o uso desse estudo como fonte de dados de efetividade para controle e bevacizumabe, pois apenas esse estudo forneceu curvas de SG. Além disso, o proponente não justifica como foi obtida a curva de SG para o olaparibe, haja vista que a informação do estudo SOLO 1 é de sobrevida global interina e não apresentada em curva de kaplan-meier. Se essa foi estimada a partir dos dados de SLP, não foi explicitado. Utiliza dados de eventos adversos com classificação diferente, devido a forma como foi relatado pelos estudos. Essa atitude acaba sendo conservadora, pois os EAs mais graves foram considerados no grupo olaparibe e, não necessariamente, nos grupos controle e bevacizumabe. Entretanto, os autores fizeram análise de sensibilidade para lidar com isso.
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	NA	Resultado de efetividade dado em AVLP, não considera utilidade.
Métodos analíticos de apoio	Não	Não foram exibidas as variáveis que foram incluídas no modelo de análise de sensibilidade probabilística e nem como essas variam (limites inferior e superior). Ademais, não foi apresentada análise de sensibilidade determinística.
Método de modelagem	Parcial	Os autores utilizaram modelo de sobrevida particionado. No entanto, várias incertezas estão presentes: 1) Como foi obtida a curva de SG para o olaparibe se esta não está divulgada no estudo utilizado? 2) se essa foi projetada (a curva de SG para o olaparibe) como isso foi feito? 3) Porque se utilizou dados potencialmente selecionados e que favoreceriam o olaparibe, que foram aqueles de SLP para o controle advindos do estudo GOG0218? Quais as variáveis, fontes de obtenção, limites inferiores e superiores e distribuição estatística utilizadas na análise de sensibilidade probabilística? Porque não se fez análise de sensibilidade determinística que pudesse servir como escopo para eleição de variáveis para o modelo probabilístico?
Parâmetros do estudo	Parcial	Os autores divulgam as fontes de dados de eficácia e de custo, no entanto, não divulgam estimativas de variação, apesar de terem feito análise de sensibilidade probabilística.

Conflito de interesse	Não	Não declara
Caracterização da incerteza	Parcial	Relata resultado de análise de sensibilidade probabilística, sem relatar quais foram as variáveis imputadas, como essas foram variadas no modelo (intervalos mínimo e máximo) e qual distribuição foi utilizada.

ANEXO 8

ANÁLISE DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Lynparza™ (olaparibe) para o tratamento de carcinoma epitelial de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometriose, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina.

Tabela 25. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade da avaliação econômica, referente a 2ª pergunta.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.			x		1 e 2
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.			x		1 e 2
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.			x		8 e 9
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.			x		10
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.			x		10
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			

Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x	10
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x	11
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x	10
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x	11
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	x	11
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	x	13 a 18
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.	x	
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	x	20 a 23
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.	x	
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	x	12 e 13

Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.	x	
Resultados				
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	x	13 a 18
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	x	21 a 23
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x	28 a 30
Discussão				
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.	x	31 e 32
Outros				
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x	
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x	33 e 34

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde. 2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
1	Parcial	O título identifica a proposta como uma análise econômica em saúde, mas não especifica o tipo de análise apresentada. Ademais, identifica apenas a intervenção de interesse, sem explicitar os comparadores.
2	Parcial	Foi apresentada a instituição responsável pela proposta, bem como seu ano de realização. Os autores da análise, entretanto, não foram identificados.
3	Parcial	O proponente apresentou um sumário executivo que não informa os objetivos da análise, o contexto ou descreve a metodologia da análise.
4	Parcial	No corpo da proposta não foi apresentado um contexto sobre a condição e os tratamentos disponíveis. Também não foi apresentado um racional que justificasse a realização da análise de custo-efetividade. A pergunta norteadora da avaliação foi apresentada apenas no sumário estruturado.
5	Parcial	Houve definição da população de interesse, com uma análise de subgrupo não justificada.
6	Não	O proponente apenas definiu qual seria o sistema de saúde considerado, mas não apresentou nenhuma informação sobre ele.
8	Parcial	As estratégias sob comparação foram definidas, mas não houve justificativa da escolha dos comparadores.
10	Parcial	O proponente relatou o horizonte temporal considerado, mas não apresentou justificativa quanto à sua adoção.
12	Parcial	Os parâmetros de efetividade foram obtidos a partir de estudos sobre as três tecnologias. O proponente não informa quais métodos foram empregados para obtenção, seleção e síntese dos materiais. Sabe-se que os estudos para olaparibe foram obtidos a partir da revisão sistemática apresentada. Entretanto, para os comparadores, não há informação.
17	Não	O proponente não apresentou qualquer informação a métodos analíticos de apoio ou análises de sensibilidade.

18	Parcial	O proponente apresentou as curvas de sobrevida utilizadas para estimativa dos parâmetros de efetividade, mas não apresentou os valores que foram utilizados para popular o modelo.
20	Parcial	O proponente apresentou apenas análise de sensibilidade probabilística, mas não caracterizou o efeito de incertezas em parâmetros individuais por meio de análises de sensibilidade determinísticas.
21	Parcial	O proponente não apresentou uma seção específica para discussão. Em suas considerações finais, entretanto, apresentou uma descrição sumarizada da análise econômica e de seus resultados, mas não houve qualquer tipo de discussão sobre as limitações e generalização dos achados.
22	Não	O proponente não apresentou declaração de conflitos de interesses.

ANEXO 9

ANÁLISE DE ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Análise de impacto orçamentário – Lynparza™(olaparibe) para terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, seroso e endometrióide, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágios III ou IV), com mutação BRCA e resposta (completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

Tabela 26. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade da análise de impacto orçamentário, referente a 1ª pergunta.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág. nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.			X		7-8
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.			X		9
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.			X		9
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.			X		7

Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X	9
Cenários a serem avaliados				
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	X	9-10
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	X	10-12
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X	11-12
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	X	12
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).	X	
População-alvo				
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	X	7-9
Definição de subgrupos				
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.	X	NA

Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.	X	NA
Custos				
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	X	NA
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	X	NA
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	X	NA
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).		X
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).		X
Impacto orçamentário estimado e discussão				
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	X	11-12
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X	11-12

Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X	11-12
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.	X	13-14
Outros				
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	X	NA
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X	15-17

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	Parcial	Cita a população, mas não detalha.

Identificação da tecnologia	Parcial	Cita as tecnologias e seus custos anuais totais. No entanto não define, claramente, as doses, posologia, tempo de tratamento
Identificação de comparador	Parcial	Cita as tecnologias e seus custos anuais totais. No entanto não define, claramente, as doses, posologia, tempo de tratamento
Perspectiva da análise	Parcial	Cita que a perspectiva é a da saúde suplementar, mas não acrescenta um parâmetro sequer que corrobore para essa afirmação (origem de dados de custo não informados). Apenas cita que a população é aquela com acesso ao SSS
Quotas de mercado	Parcial	Apenas cita as quotas, sem, no entanto, explicar a origem dos dados ou racional para aquela estimativa.
Necessidade de restrição	Não	Não cita o motivo e nem mesmo as taxas que poderiam eventualmente explicar o custo zero para olaparibe e bevacizumabe nos anos 3-5 do modelo. Não justifica as quotas de mercado adotadas.
Caracterização das restrições	Não	Não cita o motivo e nem mesmo as taxas que poderiam eventualmente explicar o custo zero para olaparibe e bevacizumabe nos anos 3-5 do modelo. Não justifica as quotas de mercado adotadas.
Componentes e fontes (intervenção)	Parcial	Cita apenas que o custo se refere à aquisição dos medicamentos, mas não informa, de forma clara, como chegou aquele valor (dose, posologia, tempo de uso, etc.)
Componentes e fontes (comparadores)	Parcial	Cita apenas que o custo se refere à aquisição dos medicamentos, mas não informa, de forma clara, como chegou aquele valor (dose, posologia, tempo de uso, etc.)
Discussão	Parcial	Fornece considerações finais, porém sem discutir as limitações do modelo.
Custos associados	Parcial	Cita apenas que o custo se refere à aquisição dos medicamentos, mas não informa, de forma clara, como chegou aquele valor (dose, posologia, tempo de uso, etc.)

ANEXO 10

ANÁLISE DE ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Lynparza™ (olaparibe) para o tratamento de carcinoma epitelial de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometriose, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina.

Tabela 27. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade da análise de impacto orçamentário, referente a 2ª pergunta.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.			x		7
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				7
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				7
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				11
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.			x		12
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				12
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				12
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	

População-alvo				
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x	7 a 10
Definição de subgrupos				
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.	x	
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.	x	
Custos				
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x	11
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.		x Documento ACE
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).		x
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).		x
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).		x
Impacto orçamentário estimado e discussão				
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	x	
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x	13
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x	13
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		x 15
Outros				
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x	

Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x	16
-------------	----	--	---	----

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
1	Parcial	O proponente relatou o problema de saúde considerado, embora não tenha apresentado informações adicionais sobre a condição. Entretanto, considerando-se que ela foi definida em outros documentos submetidos pelo proponente, não se considerou uma falta grave.
6	Parcial	O proponente apresentou as quotas de mercado, mas não forneceu qualquer informação sobre a fonte destes valores ou o racional que o levou a adotá-las.
12 e 13	Não	O proponente incluiu um subgrupo de pacientes com mutações de BRCA, mas assim como na ACE, não houve justificativa para esta análise de subgrupo.
15	Parcial	O proponente relatou as categorias de custo consideradas, mas não apresentou no documento. Entretanto, considerando que foram descritas no documento de ACE apresentado, não se considerou uma falta grave.
19	Não	O proponente não descreveu o método utilizado para desenvolvimento do impacto orçamentário.
22	Parcial	A discussão apresentada pelo proponente não contempla discussão sobre as limitações da análise e de que modo elas poderiam interferir nos resultados obtidos.
23	Não	O proponente não apresentou declaração de conflitos de interesses.

ANEXO 11

Documentos: 1) Dossiê ANS – Lynparza™ (olaparibe) para terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, seroso e endometrióide, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágios III ou IV), com mutação BRCA e resposta (completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

2) Dossiê ANS – Lynparza™ (olaparibe) para o tratamento de carcinoma epitelial de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometrióide, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina.