

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Tosilato de talazoparibe para câncer de mama localmente avançado ou metastático, HER2 negativo, com mutação germinativa BRCA 1 e 2 (UAT 97)

No dia 13 de junho de 2023, na 17ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Tosilato de talazoparibe para câncer de mama localmente avançado ou metastático, HER2 negativo, com mutação germinativa BRCA 1 e 2*.

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

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente WYETH INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA seguida da apresentação de contrapontos por representantes da Unimed do Brasil e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

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

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

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

- Manifestaram posicionamento favorável à incorporação da proposta: CNS, Fundação Procon SP, NUDECON RJ, Federação Brasileira de Hemofilia e CFM;
- A AMB endossou a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia SBOC e é favorável à incorporação da tecnologia;
- Unimed do Brasil, UNIDAS, ABRAMGE e FENASAÚDE se posicionaram contra a incorporação do medicamento, visto parecer trazer benefício marginal em SLP, sem benefício em SG, sem benefício adicional em segurança e a custo muito acima dos limiares preconizados em muitos países e também no Brasil (CONITEC);
- Federação Brasileira de Hospitais – FBH manifestou posicionamento desfavorável à incorporação.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

17ª Reunião Técnica da Cosaúde

Talazoparibe (Talzenna®) para o tratamento do câncer de mama localmente avançado ou metastático HER2- com mutação do gene de suscetibilidade ao câncer de mama de linha germinativa (BRCA1/2), tratados previamente com quimioterapia em ambiente neoadjuvante ou adjuvante e que progrediram ao tratamento prévio da doença avançada

Paulo Vernaglia

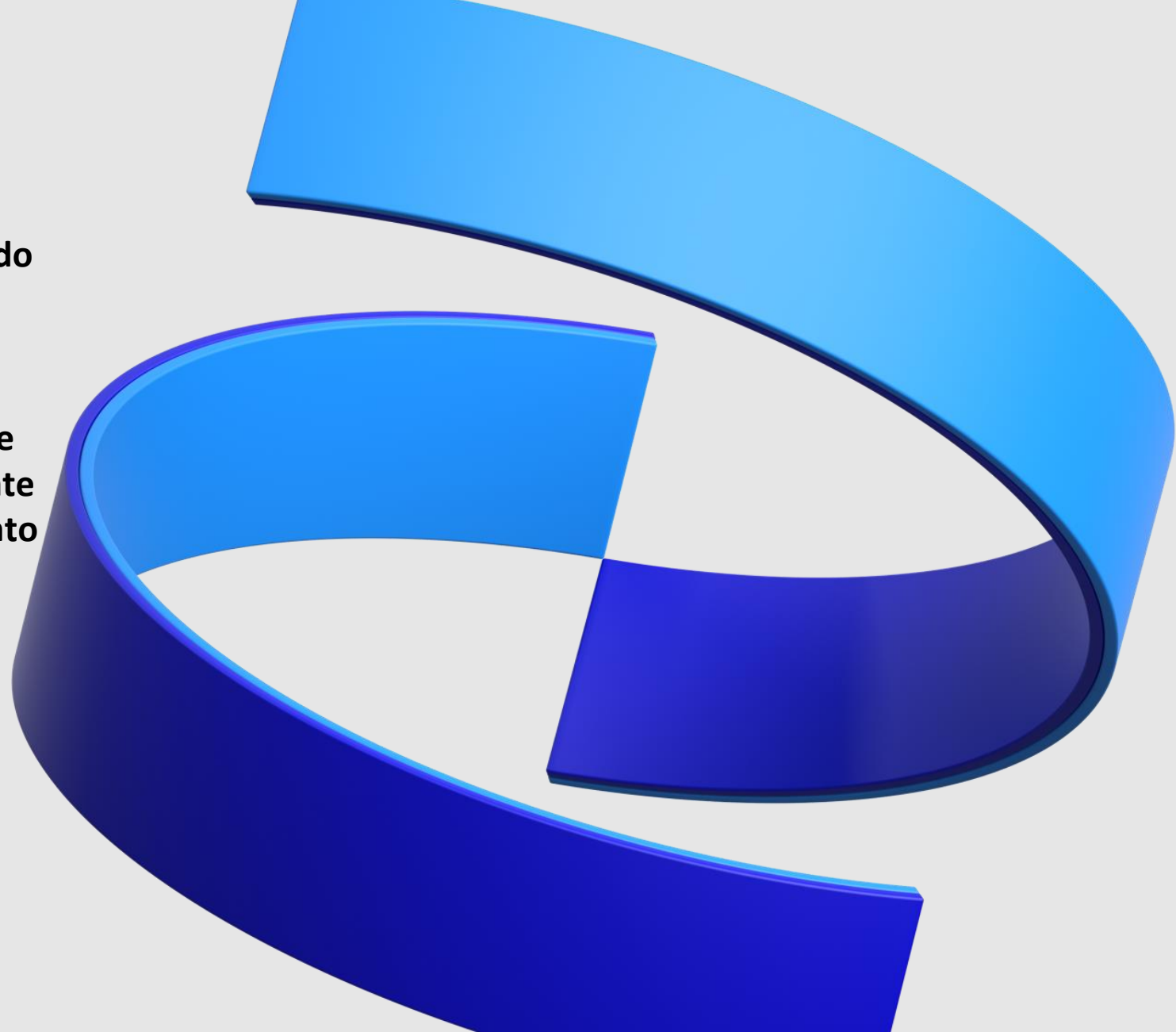
Gerente Médico da Área de Oncologia - Pfizer Brasil

Paulo Henrique Almeida

Gerente de Farmacoeconomia - Pfizer Brasil

Rodrigo Alexandre

Gerente Sênior de Farmacoeconomia e preço - Pfizer Brasil



An abstract 3D graphic composed of several overlapping, curved, blue and purple planes that create a sense of depth and movement, resembling a stylized wave or a series of connected segments. The lighting is soft, highlighting the edges and creating subtle gradients of color.

Aspectos Clínicos

Introdução – Dados epidemiológicos do câncer de mama no Brasil

- O câncer de mama é responsável por **10,5%** de todos os casos de câncer, e o mais prevalente entre as mulheres. De acordo com o INCA , **73.610 novos casos são esperados ao ano para o triênio de 2023 a 2025¹**
- Idade média ao diagnóstico público: 53,7 anos-41,8% brancas x 58,2% não brancas²
- Idade média ao diagnóstico privado: 54,2 anos-88,7% brancas x 11,3% não brancas²
- Estima-se que 45 mil mulheres vivam com doença metastática de mama no Brasil,26 mil delas RH+/HER2- e 7.200 com tumores triplo negativos^{3,4}
- A prevalência de 41 mulheres/100.000 na população brasileira⁵
- 58% delas com câncer metastático HR+/HER2- e 16% Triplo negativas. Entre as HER2- 9,7% com gBRCAmut

Idade^{1*}

- O risco aumenta rapidamente após os 50 anos de idade

Etnia^{2*}

- Ascendência étnica associada com alta frequência de mutações deletérias(p.e., Judias Ashkenazi)

Histórico familiar^{1,3*}

- Histórico familiar com parentes afetados
- Podendo ser responsável por 5% a 10% dos casos

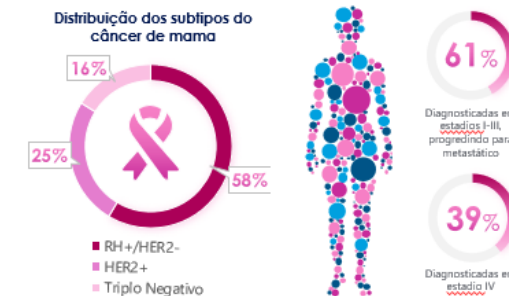
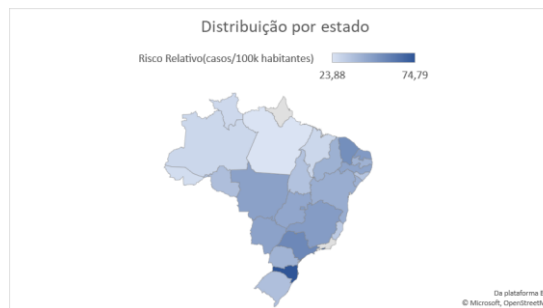
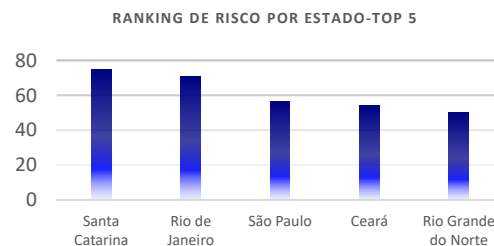
Dieta e Estilo de Vida

- Condições hormonais ou reprodutivas (nuliparidade, gravidez tardia, menor amamentação),obesidade(excesso de gordura corporal), tabagismo, ingestão de bebidas alcóolicas, sedentarismo, ocupacionais (trabalho noturno, exposição à radiação ionizante)

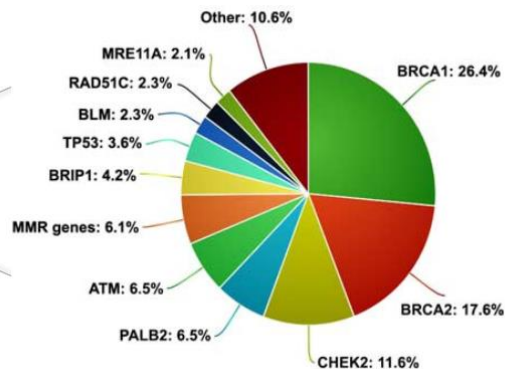
Fatores genéticos[†]

- Famílias com mutações detectadas em BRCA 1 e BRCA 2
- Histórico pessoal ou familiar de diagnóstico antes dos 40 anos, antes dos 50 anos ou com dois tumores primários de mama (bilateral ou ipsilateral),diagnóstico em qualquer idade, com 2 familiares próximos com diagnóstico de câncer de mama e/ou ovário, familiar do sexo masculino com câncer de mama ou história pessoal de câncer de ovário

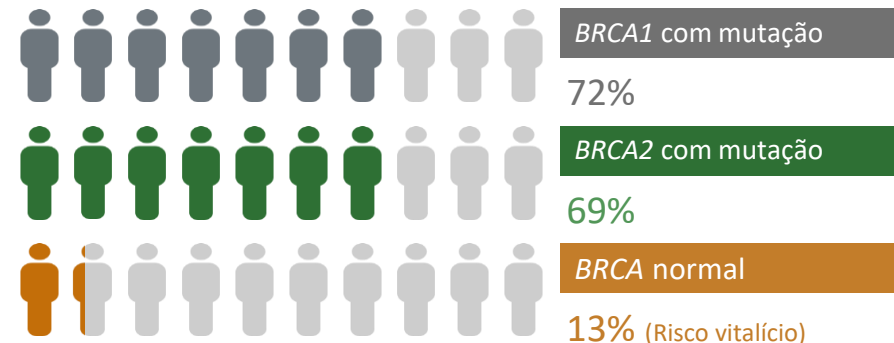
Região	Taxa de Incidência/habitantes
Nordeste	61,16/100.000
Centro-Oeste	60,97/100.000
Sudeste	52,41/100.000
Norte	38,88/100.000
Sul	33,94/100.000



Introdução – Câncer de mama Hereditário-evolução biológica



Risco de câncer de mama até a idade de 80, por mutação¹



O câncer de mama *BRCAm* é caracterizado por um fenótipo *mais agressivo* em relação à doença esporádica.¹



As pacientes são mais jovens ao diagnóstico²



Tumores *BRCAm* têm maior grau em relação a tumores esporádicos.³



Há mais metástases no SNC em pacientes com CM *BRCAm*⁴

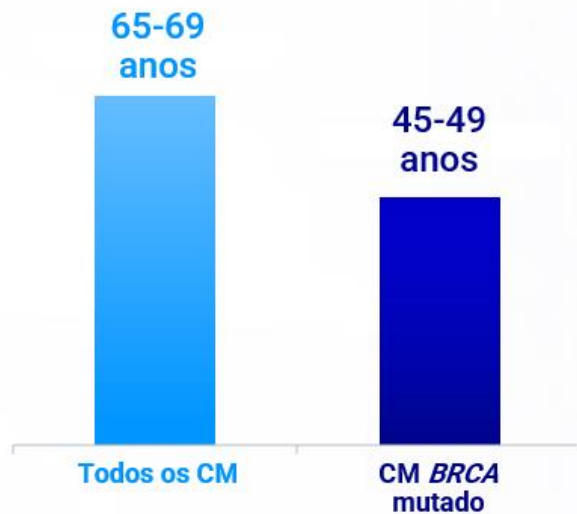


Maior risco de doença contralateral/ ipsilateral⁵

BRCA: gene do câncer de mama; *BRCAm*: mutação no gene *BRCA*; CM: câncer de mama.

Introdução – Estudo de Mundo Real-Impacto social da doença “não mutada” versus “mutada”

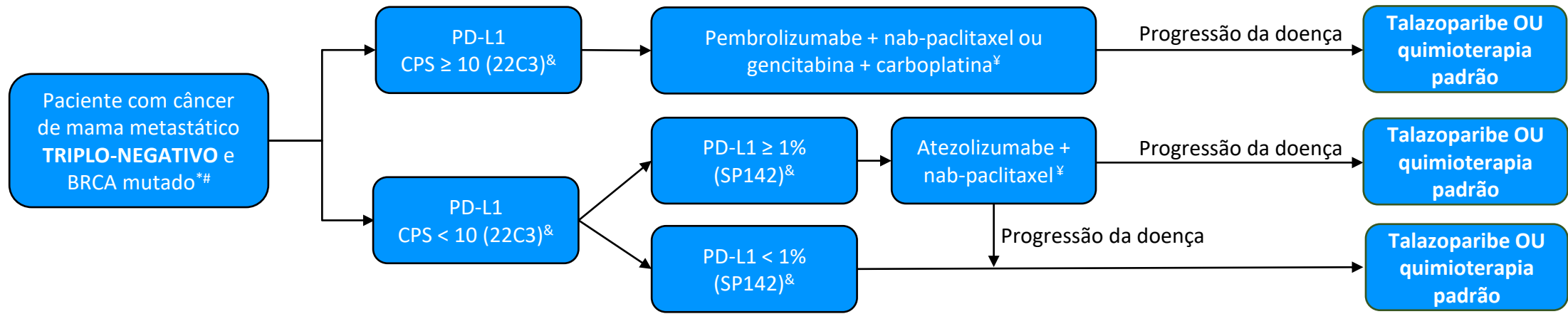
Mediana de idade durante o diagnóstico¹



Produtividade no trabalho e comprometimento da atividade²

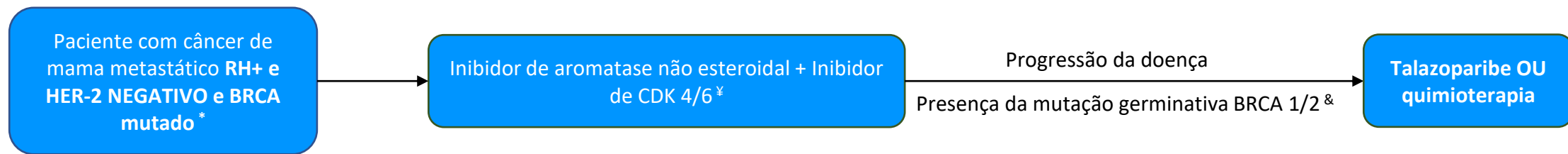


Introdução – Tratamento atual e futuro



Triplo-negativo: Pacientes com câncer de mama metastático com a mutação germinativa do BRCA1 ou BRCA2 – cenário futuro na ANS

*Considerando-se que todas as pacientes foram tratadas previamente no cenário neoadjuvante ou adjuvante; # Na doença metastática, o tratamento prévio ao talazoparibe vai depender do resultado da expressão de PD-L1; & Testes de cobertura obrigatória; ¥ Medicamentos de cobertura obrigatória; CPS: *Combined Positive Score*



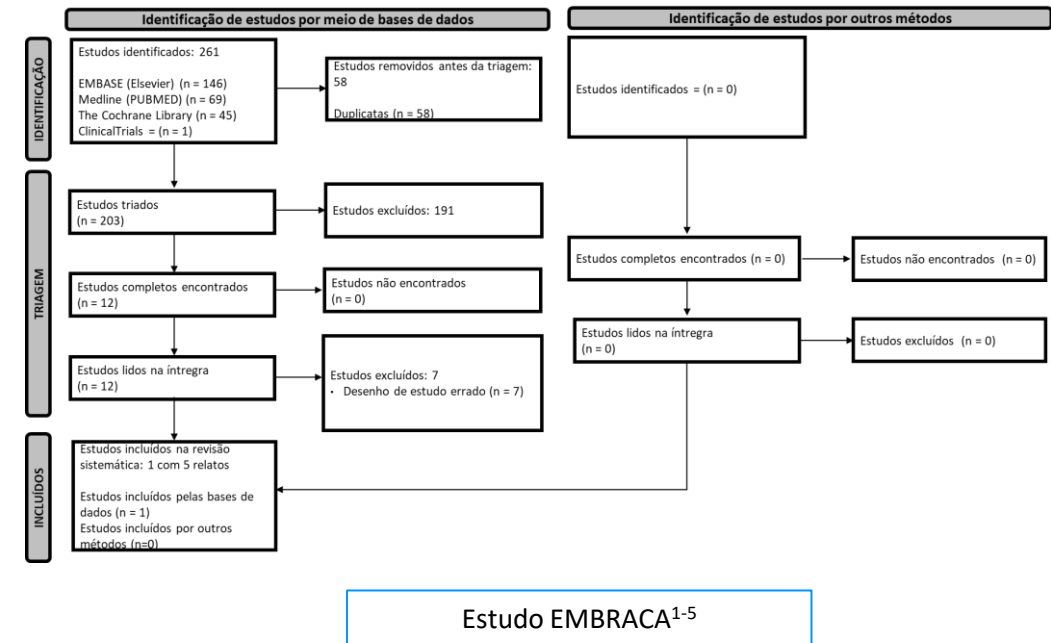
Receptor hormonal positivo e HER2 negativo: Pacientes com câncer de mama metastático com a mutação germinativa do BRCA1 ou BRCA2 – cenário futuro na ANS

*Considerando-se que todas as pacientes foram tratadas previamente no cenário neoadjuvante ou adjuvante; ¥ Medicamentos de cobertura obrigatória; & Teste de cobertura obrigatória

Método – Revisão sistemática

Pergunta de pesquisa PICOS: Qual a eficácia e a segurança do talazoparibe no tratamento do câncer de mama localmente avançado ou metastático HER2 negativo com mutação germinativa no gene BRCA, que já tenham sido tratados com quimioterapia na neoadjuvância ou adjuvância e que progrediram ao tratamento prévio da doença avançada, em comparação ao tratamento com quimioterapia padrão

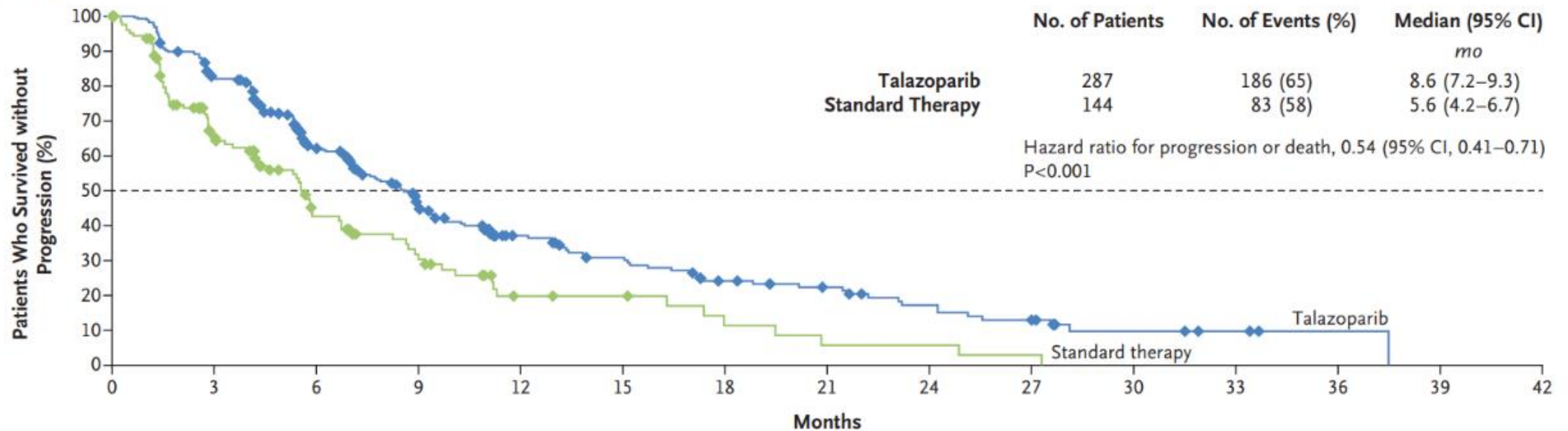
P - População	Pacientes adultas com câncer de mama localmente avançado ou metastático HER2 negativo com mutação germinativa no gene BRCA deletéria ou suspeitamente deletéria, que já tenham sido tratados com quimioterapia na neoadjuvância ou adjuvância e que progrediram ao tratamento prévio da doença avançada.
I - Intervenção	Talazoparibe
C - Comparação	Quimioterapia padrão
O – Desfechos (outcomes)	Primários
	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida Global Sobrevida livre de progressão
Desenho de estudo (study)	Secundários
	<ul style="list-style-type: none"> Taxa de resposta objetiva Qualidade de vida Desfechos relatados pelos pacientes Eventos adversos graves e não graves
Desenho de estudo (study)	Ensaio clínico randomizado



— Sobrevida livre de progressão – Revisão sistemática

- Talazoparibe promoveu redução de 46% no risco de progressão da doença em comparação à quimioterapia padrão, ou seja, HR: 0,54 (IC95%: 0,41–0,71)¹
- Ao todo, 37% dos pacientes do grupo talazoparibe e 20% dos pacientes do grupo de quimioterapia padrão não apresentaram progressão da doença ou morte em um ano¹

Progression-free Survival

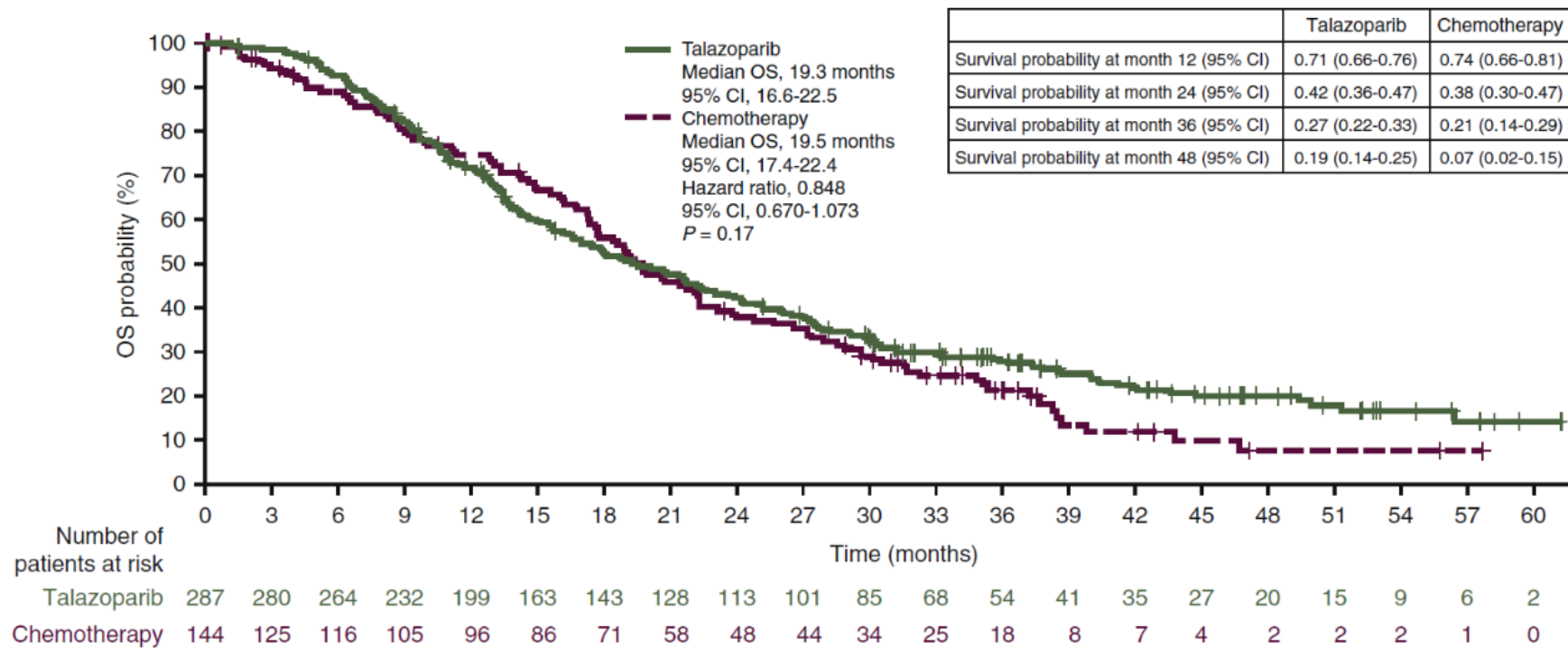


No. at Risk (events/cumulative events)

Talazoparib	287 (0/0)	229 (50/50)	148 (53/103)	91 (34/137)	55 (17/154)	42 (9/163)	29 (9/172)	23 (2/174)	16 (5/179)	12 (4/183)	5 (2/185)	3 (0/185)	1 (0/185)	0 (1/186)	0 (0/186)
Standard therapy	144 (0/0)	68 (41/41)	34 (20/61)	22 (8/69)	9 (7/76)	8 (0/76)	4 (3/79)	2 (2/81)	2 (0/81)	1 (1/82)	0 (1/83)	0 (0/83)	0 (0/83)	0 (0/83)	0 (0/83)

Sobrevida global – Revisão sistemática

- Apesar da SG não ter apresentado significância estatística, talazoparibe promoveu uma redução de 15% no risco de morte em comparação à quimioterapia padrão¹
- O HR da SG com talazoparibe vs. quimioterapia padrão foi de 0,848 (IC95%: 0,670-1,073)¹



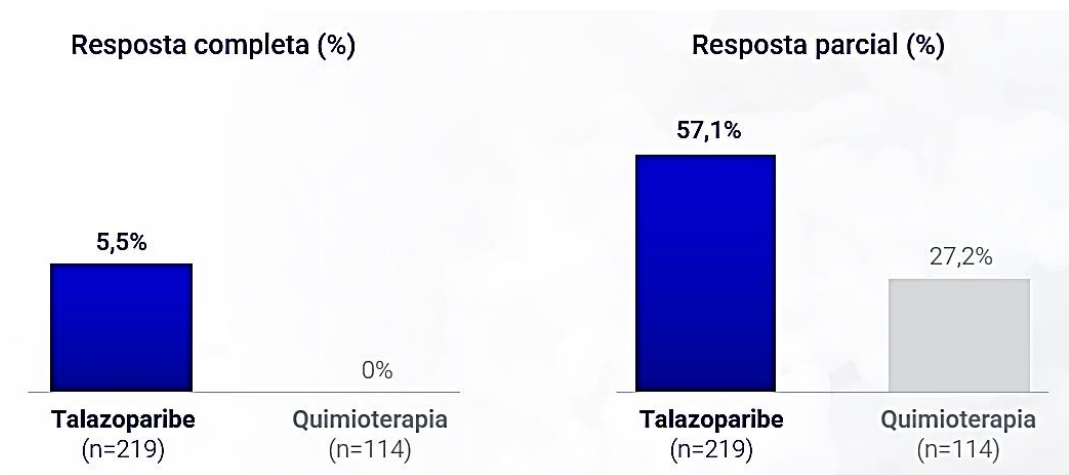
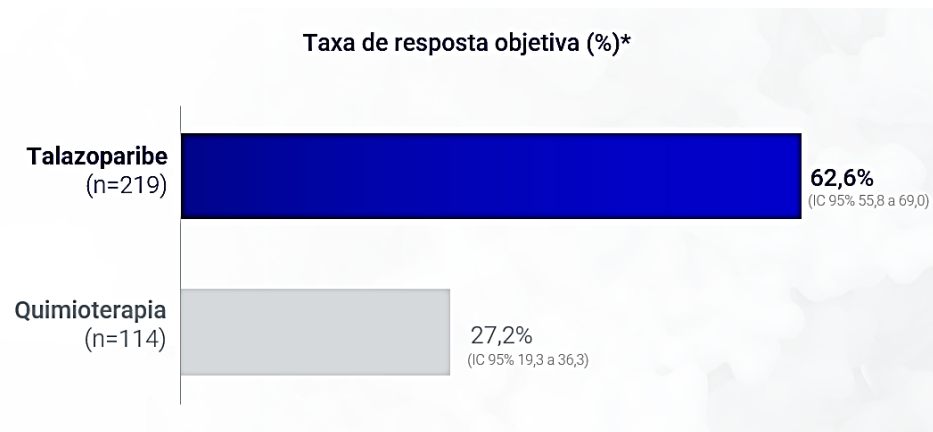
19,3 meses (IC 95% 16,6 a 22,5) vs. 19,5 meses (IC95% 17,4-22,4)¹



¹Litton et al., (2020). DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098.

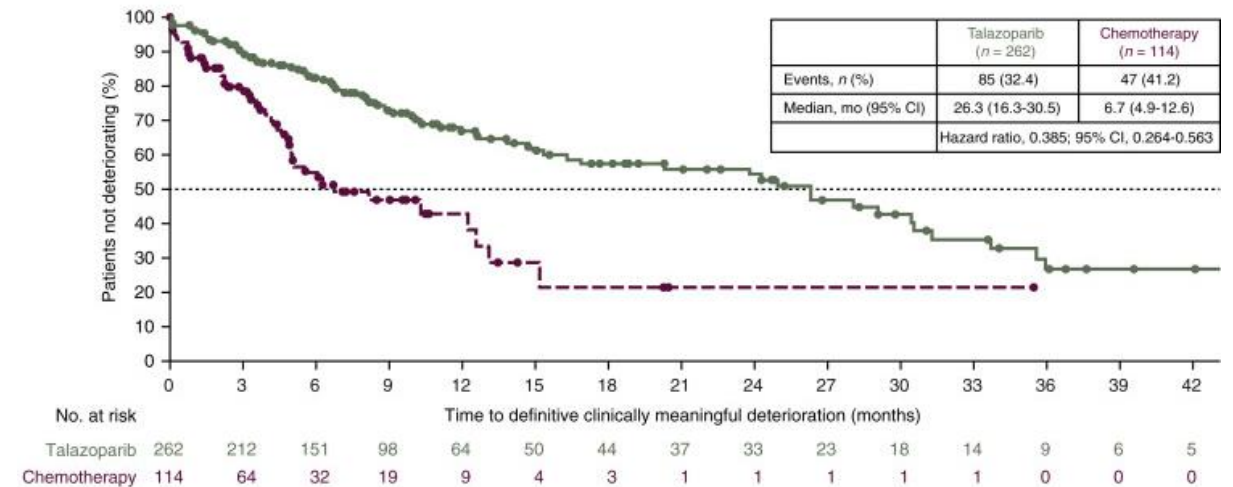
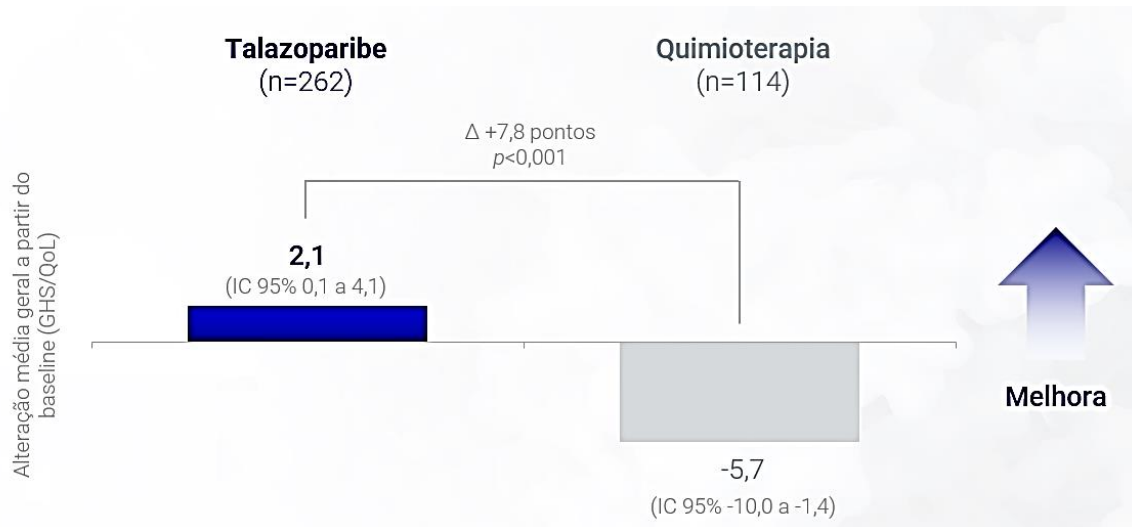
Taxa de resposta objetiva – Revisão sistemática

- O grupo de pacientes tratados com obteve mais que o dobro de TRO em comparação à quimioterapia padrão, ou seja, OR: 5,0 (2,9–8,8)¹
- Uma maior porcentagem de pacientes tratadas com talazoparibe obtiveram resposta completa e resposta parcial em comparação à quimioterapia padrão¹



Desfechos reportados pelos pacientes – Revisão sistemática

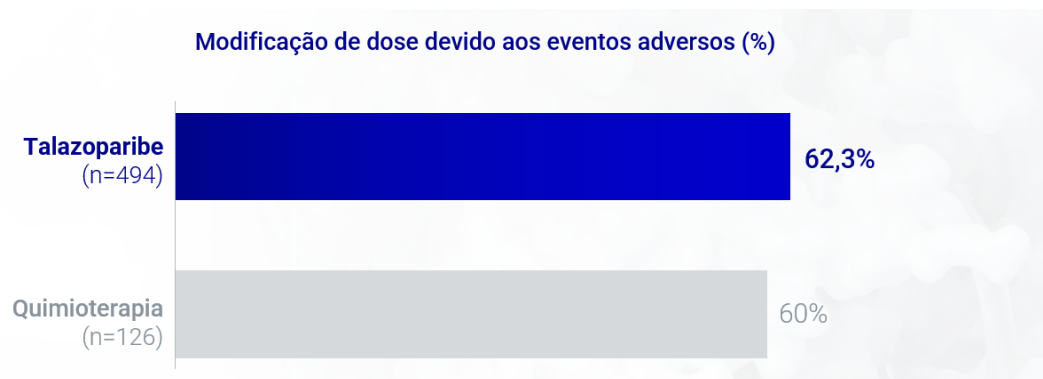
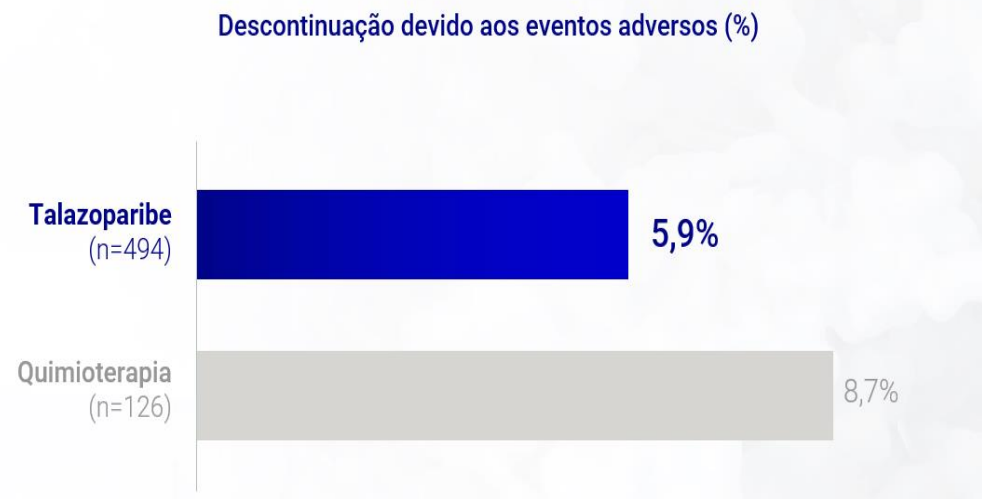
- Houve melhora significativa na mudança geral estimada desde a linha de base nos escores de estado geral de saúde/qualidade de vida (EORTC-QLQ-30) observada no grupo talazoparibe, enquanto houve deterioração significativa no grupo de quimioterapia padrão 2,1 (IC95% 0,1 a 4,1) vs. -5,7 (IC95% -10,0 a -1,4)¹
- Houve também uma melhora significativa na alteração geral estimada desde o início dos sintomas da mama (EORTC QLQ-BR23) no grupo talazoparibe, com alteração não significativa no grupo quimioterapia padrão (-4,9 [IC 95% -6,5 a -3,2] vs. 0,1 [IC95% -3,2 a 3,5])¹
- As pacientes tratadas com talazoparibe relataram melhora significativa da qualidade de vida e retardo em 61% no tempo para a deterioração do status global de saúde e da qualidade de vida¹



Eventos adversos – Revisão sistemática

- Do ponto de vista da segurança, com base na frequência total de eventos adversos de qualquer natureza em cada grupo de tratamento, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados com talazoparibe vs. quimioterapia padrão (OR*: 1,71; IC95%: 0,37-7,79)¹

Evento adverso n (%)	Talazoparibe (n=286) ¹			Quimioterapia (n=126) ¹		
	Graus 1–4	Grau 3	Grau 4	Graus 1–4	Grau 3	Grau 4
Anemia	157 (54,9)	113 (39,5)	2 (0,7)	24 (19,0)	5 (4,0)	1 (0,8)
Neutropenia	103 (36,0)	53 (18,5)	11 (3,8)	54 (42,9)	25 (19,8)	19 (15,1)
Trombocitopenia	81 (28,3)	32 (11,2)	10 (3,5)	10 (7,9)	2 (1,6)	0
Leucopenia	55 (19,2)	19 (6,6)	2 (0,7)	17 (13,5)	8 (6,3)	3 (2,4)
Linfopenia	23 (8,0)	11 (3,8)	0	4 (3,2)	0	1 (0,8)



— Síntese da evidência – Revisão sistemática

Fonte	Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos	Tamanho do efeito (IC95%)	Qualidade da evidência	Direção do efeito
Litton <i>et al.</i> , (2018) ¹	Talazoparibe	SLP	HR: 0,54 (0,41 -0,71)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorável ao Talazoparibe
	Quimioterapia padrão				
Litton <i>et al.</i> , (2020) ²	Talazoparibe	SG	HR: 0,84 (0,67-1,07)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	NS
	Quimioterapia padrão				
Litton <i>et al.</i> , (2018) ¹	Talazoparibe	TRO	OR: 5,0 (2,9–8,8)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorável ao Talazoparibe
	Quimioterapia padrão				
Litton <i>et al.</i> , (2020) ²	Talazoparibe	Desfechos reportados pelos pacientes¥	DM: 2,1 (0,4 -4,1)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Favorável ao Talazoparibe
	Quimioterapia padrão				
Hurvitz <i>et al.</i> , (2020) ³	Talazoparibe	EAs	OR: 1,71 (0,37-7,79)*	⊕⊕⊕⊕ ALTA	NS
	Quimioterapia padrão				

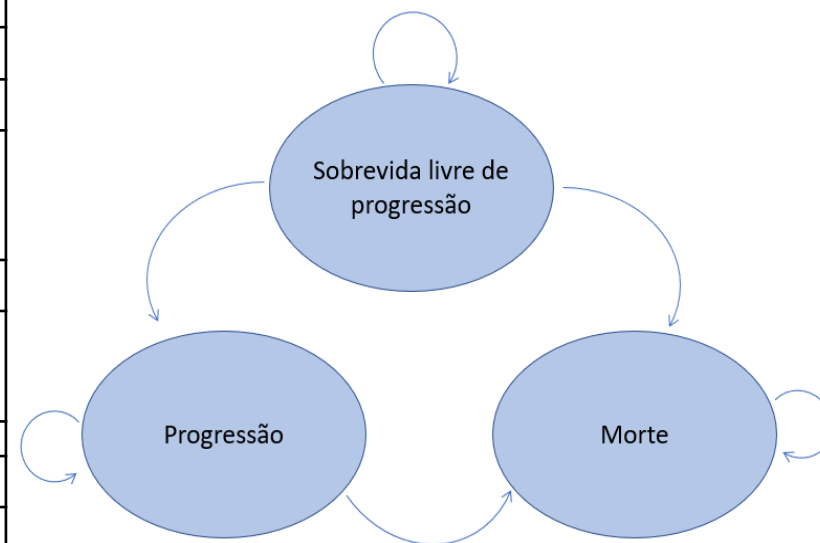
Legenda: SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global, TRO: taxa de resposta objetiva, IC: intervalo de confiança, HR: Hazard ratio, OR: Odds ratio, DM: diferença de médias, NS: Não significativa.*Cálculo baseado na frequência total de eventos adversos de qualquer natureza em cada grupo de tratamento, ¥EORTC QLQ-C30.

An abstract 3D graphic composed of several overlapping, curved, blue and purple planes that create a sense of depth and movement, resembling a stylized wave or a series of connected segments. The lighting is soft, highlighting the edges and creating subtle gradients of color.

Aspectos Econômicos

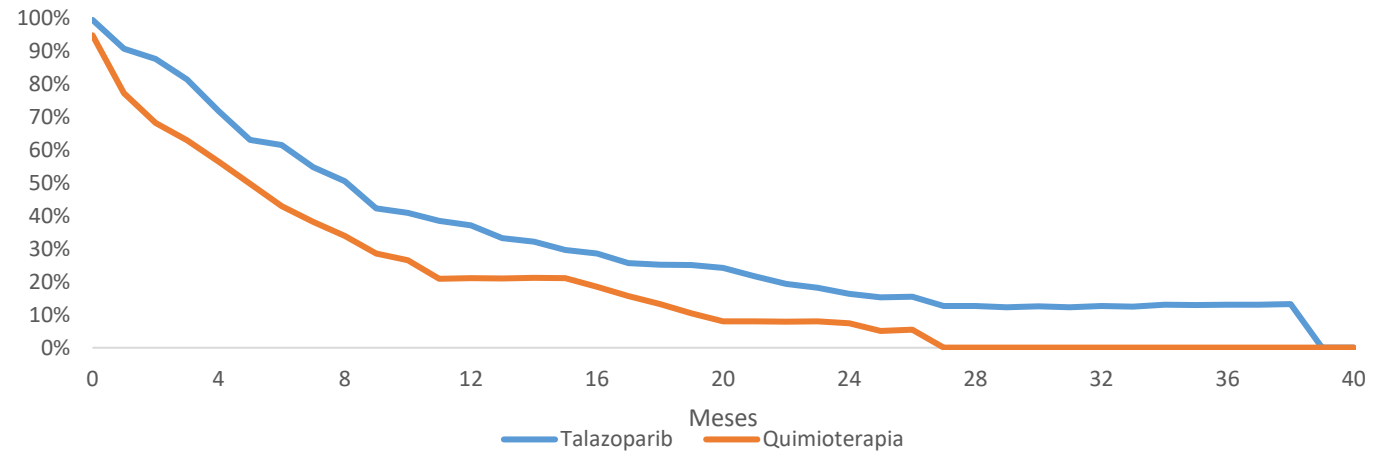
— Método – Análise de custo-utilidade

População-alvo	Pacientes adultas com câncer de mama localmente avançado ou metastático HER2 negativo com mutação germinativa no gene BRCA deletéria ou suspeitamente deletéria, que já tenham sido tratados com quimioterapia na neoadjuvância ou adjuvância e que progrediram ao tratamento prévio da doença avançada.
Perspectiva da análise	Sistema suplementar de saúde
Intervenção	Talazoparibe
Comparadores	Quimioterapia padrão (capecitabina, eribulina, gencitabina e vinorelbina)
Horizonte temporal	20 anos
Medidas de efetividade	Anos de vida ganhos (AVG) Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Anos de vida livre de progressão (AVLP)
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos
Estimativa dos custos	Macrocusteio (<i>top-down</i>) Custos médicos diretos (medicamentos, administração, acompanhamento pré e pós-progressão e morte).
Moeda	Reais (R\$)
Tipo de modelo	Análise de custo-utilidade
Tipo de modelagem	Markov com abordagem de sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística
Premissas do modelo	<ul style="list-style-type: none"> Estado do paciente (livre de progressão, progressão e morte) em cada estratégia em comparação é definido pelas curvas de SLP e SG do estudo EMBRACA¹, com ajuste paramétrico para extrapolação da curva de SG Ciclos do modelo de 3 semanas, seguindo a posologia da quimioterapia Consumo de tratamento ao longo do tempo derivado de curvas de KM de tempo em tratamento Considerada fração de pacientes com redução de dose no cálculo dos custos de tratamento



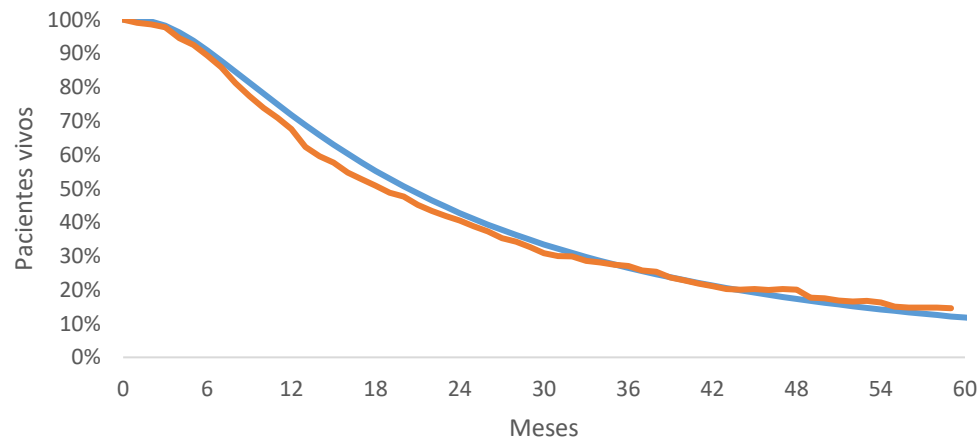
Método – Análise de custo-utilidade

Sobrevida Livre de Progressão

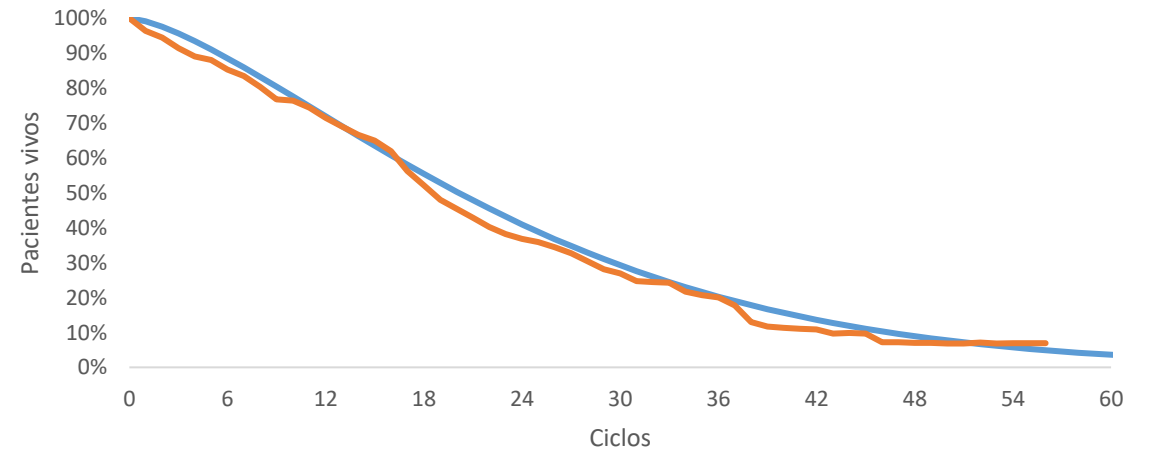


Estudo EMBRACA¹

Sobrevida Global do Talazoparibe – Log-normal



Sobrevida Global da Quimioterapia - Weibull



Sobrevida Estimada Sobrevida Real

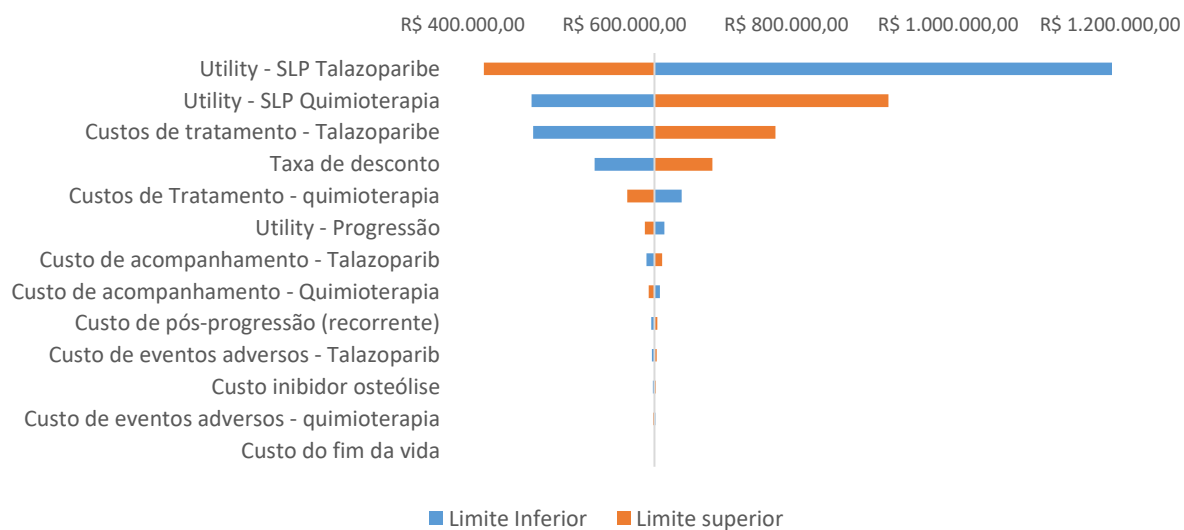
Distribuições paramétricas do estudo EMBRACA¹

Sobrevida Estimada Sobrevida Real

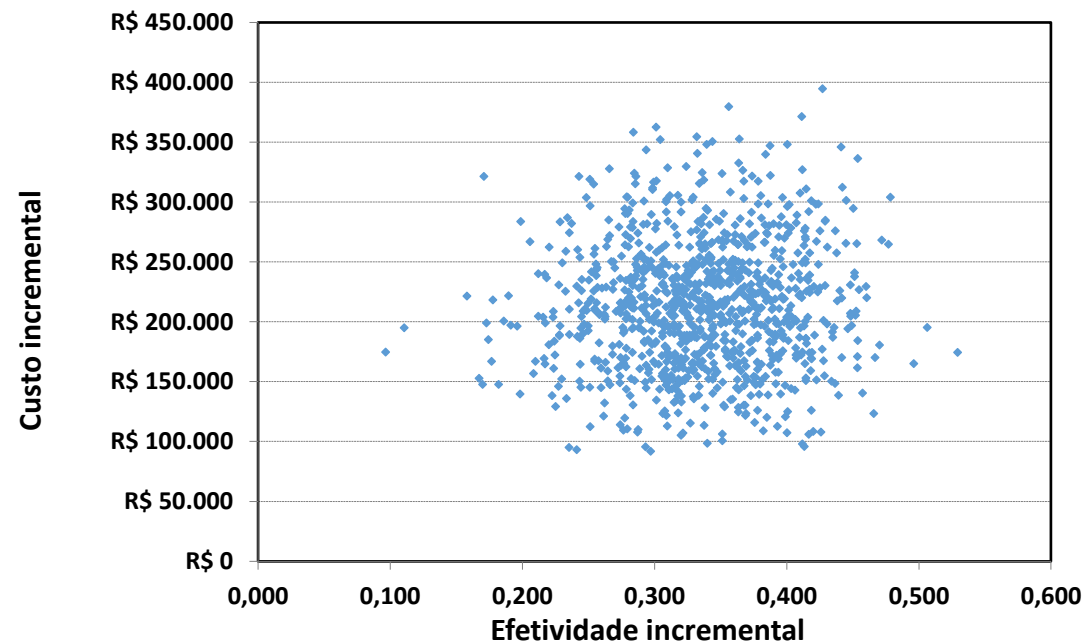
¹Litton et al., (2018). DOI: 10.1056/NEJMoa1802905.

Resultados – Análise de custo-utilidade

Tecnologias avaliadas	Custo total	Efetividade			Incremental				RCEI		
		AVG	AVLP	QALY	Custo	AVG	AVLP	QALY	AVG	AVLP	QALY
Quimioterapia padrão	R\$ 226.431,27	1,86	0,67	1,12	-	-	-	-	-	-	-
Talazoparibe	R\$ 438.678,27	2,28	1,03	1,45	R\$ 212.247,00	0,42	0,36	0,33	R\$ 492.496,49	R\$ 578.911,59	R\$ 619.877,03



DSA: Os dados de utility e custo de tratamento com talazoparibe foram as variáveis com maior impacto em relação ao resultado da RCEI/QALY em relação ao caso base..



PSA: A RCEI por QALY média das simulações foi de R\$ 610.391,78.

— Método – Análise de impacto orçamentário

População-alvo	Pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático negativo para HER2, com mutação germinativa BRCA 1/2 e previamente tratados com quimioterapia em ambiente neoadjuvante ou adjuvante e que progrediram ao tratamento prévio da doença avançada.
Perspectiva da análise	Sistema suplementar de saúde
Intervenção	Talazoparibe
Comparadores	Quimioterapia padrão (capecitabina, eribulina, gemcitabina e vinorelbina)
Horizonte temporal	Cinco anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa dos custos	Macrocusteio (<i>top-down</i>) Médicos diretos (medicamentos, administração, acompanhamento pré e pós-progressão e morte) advindos da análise de custo-utilidade.
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo estático
Análise de sensibilidade	Em cenários e análise de sensibilidade determinística
Premissas do modelo	<ul style="list-style-type: none">• O modelo considera que o tempo de tratamento é, em média, de menos de um ano, não havendo acúmulo de pacientes em tratamento ao longo do tempo, dados os valores da sobrevida livre de progressão obtidos do ensaio clínico EMBRACA¹.• Essas premissas estão explicadas no relatório.

— Método – Análise de impacto orçamentário

População	2023	2024	2025	2026	2027
Mulheres com câncer de mama metastático com a mutação BRCA 1/2, HER2 negativo a serem atendidas na saúde suplementar	247	263	279	296	312

Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027
Quimioterapia padrão*	100%	100%	100%	100%	100%
Talazoparibe	0%	0%	0%	0%	0%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tecnologias avaliadas	2023	2024	2025	2026	2027
Quimioterapia padrão*	80%	70%	60%	50%	40%
Talazoparibe	20%	30%	40%	50%	60%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027
Quimioterapia padrão*	198	184	167	148	125
Talazoparibe	49	79	112	148	187
Total	247	263	279	296	312

*capecitabina, eribulina, gemcitabina e vinorelbina

— Método – Análise de impacto orçamentário

Cenário 1 (base): Custos do ano 1 da análise de custo-utilidade

Componente do custo – ano 1	Talazoparibe	Quimioterapia
Tratamento	R\$ 177.691,86	R\$ 50.452,42
Sobrevida livre de progressão	R\$ 10.524,37	R\$ 9.511,85
Progressão	R\$ 22.394,75	R\$ 35.066,72
Morte	R\$ 5.566,48	R\$ 5.584,09
Eventos adversos	R\$ 4.913,73	R\$ 2.492,47
Inibidor de osteólise	R\$ 8.929,65	R\$ 7.820,35
Total	R\$ 230.020,84	R\$ 110.927,90

Cenário 2 (alternativo 1): Custos dos anos 1 ao 5 da análise de custo-utilidade

Componentes do custo	Ano 1		Ano 2		Ano 3		Ano 4		Ano 5	
	Talazoparibe	Quimioterapia	Talazoparibe	Quimioterapia	Talazoparibe	Quimioterapia	Talazoparibe	Quimioterapia	Talazoparibe	Quimioterapia
Tratamento	R\$ 180.931,31	R\$ 50.960,54	R\$ 50.345,01	R\$ 5.492,87	R\$ 15.922,41	R\$ 691,52	R\$ 4.430,49	R\$ 74,54	R\$ 1.360,75	R\$ 9,23
Sobrevida livre de progressão	R\$ 10.729,30	R\$ 9.636,26	R\$ 3.918,00	R\$ 2.321,80	R\$ 1.773,49	R\$ 200,65	R\$ 171,81	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Progressão	R\$ 23.673,45	R\$ 36.971,52	R\$ 29.766,32	R\$ 41.862,62	R\$ 23.785,73	R\$ 29.832,19	R\$ 19.998,30	R\$ 13.623,33	R\$ 14.179,40	R\$ 5.877,82
Morte	R\$ 5.853,05	R\$ 5.843,57	R\$ 6.159,52	R\$ 6.507,14	R\$ 3.634,80	R\$ 4.632,32	R\$ 1.939,58	R\$ 2.380,36	R\$ 1.174,92	R\$ 1.148,44
Eventos adversos	R\$ 4.913,73	R\$ 2.492,47	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Inibidor de osteólise	R\$ 9.186,25	R\$ 8.049,12	R\$ 5.427,95	R\$ 4.821,91	R\$ 3.469,26	R\$ 2.709,68	R\$ 2.073,05	R\$ 1.191,63	R\$ 1.391,94	R\$ 514,13
Total	R\$ 235.287,09	R\$ 113.953,48	R\$ 95.616,80	R\$ 61.006,35	R\$ 48.585,70	R\$ 38.066,36	R\$ 28.613,23	R\$ 17.269,86	R\$ 18.107,01	R\$ 7.549,63

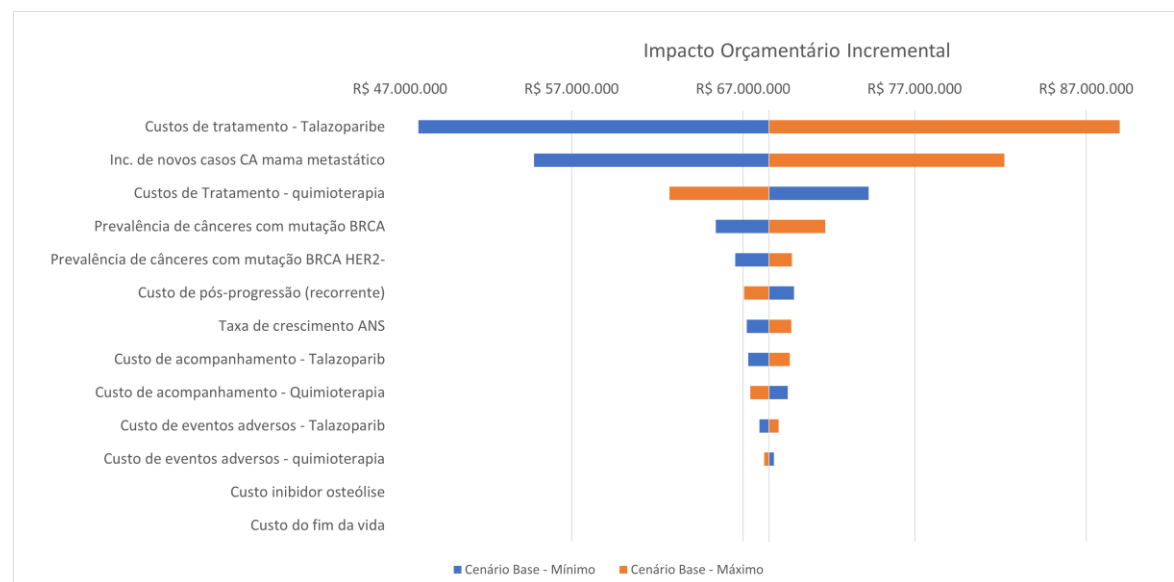
Cenário 3 (alternativo 2): Custos diretos de tratamento (talazoparibe e quimioterapia)

	Talazoparibe	Quimioterapia
Mediana de duração de tratamento (meses)	6,9	3,9
Ciclos por tratamento completo	9,9	5,6
Custo por ciclo	R\$ 17.011,95	R\$ 6.616,25
Custo de tratamento em cada ano		
2023	R\$ 167.689,20	R\$ 36.861,94
2024	R\$ 167.689,20	R\$ 36.861,94
2025	R\$ 167.689,20	R\$ 36.861,94
2026	R\$ 167.689,20	R\$ 36.861,94
2027	R\$ 167.689,20	R\$ 36.861,94

Resultados – Análise de impacto orçamentário

Cenário 1 (base): Custos do ano 1 da análise de custo-utilidade

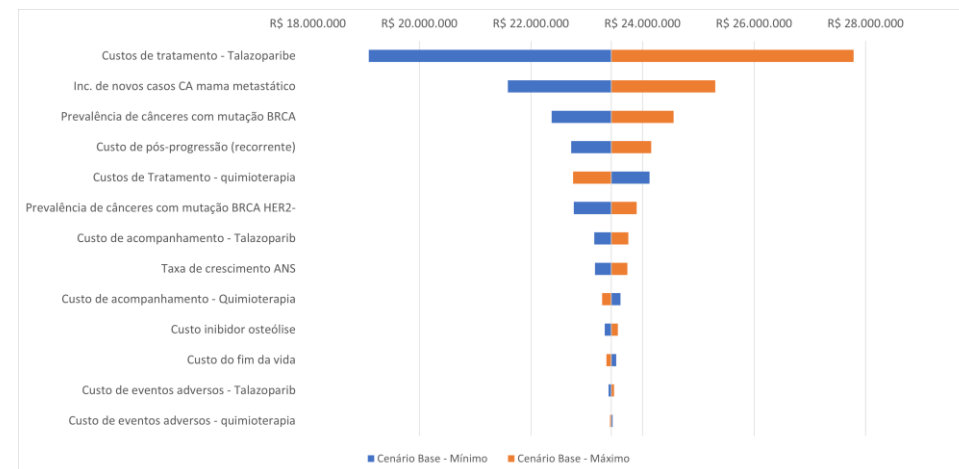
Cenários	Cenário sem talazoparibe	Cenário com talazoparibe	Incremental
2023	R\$ 27.433.784,59	R\$ 33.324.403,94	R\$ 5.890.619,35
2024	R\$ 29.164.967,50	R\$ 38.558.479,44	R\$ 9.393.511,94
2025	R\$ 30.948.787,79	R\$ 44.239.518,98	R\$ 13.290.731,19
2026	R\$ 32.817.482,66	R\$ 50.434.018,38	R\$ 17.616.535,72
2027	R\$ 34.641.254,28	R\$ 56.955.905,28	R\$ 22.314.651,00
Total	R\$ 155.006.276,82	R\$ 223.512.326,02	R\$ 68.506.049,20



Resultados – Análise de impacto orçamentário

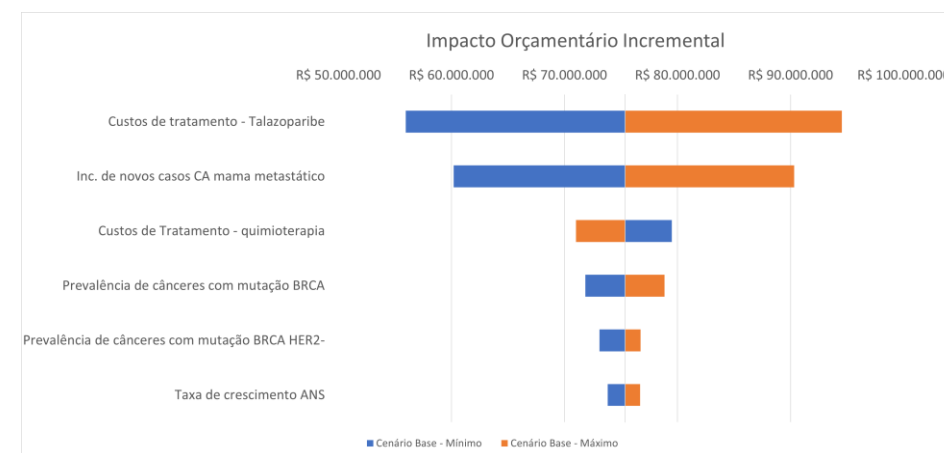
Cenário 2 (alternativo 1): Custos dos anos 1 ao 5 da análise de custo-utilidade

Cenários	Cenário sem talazoparibe	Cenário com talazoparibe	Incremental
2023	R\$ 28.182.046,74	R\$ 34.183.494,95	R\$ 6.001.448,21
2024	R\$ 31.127.275,26	R\$ 35.569.105,66	R\$ 4.441.830,40
2025	R\$ 30.043.082,06	R\$ 32.567.066,32	R\$ 2.523.984,26
2026	R\$ 18.739.080,63	R\$ 23.138.723,70	R\$ 4.399.643,07
2027	R\$ 10.549.549,47	R\$ 16.622.493,44	R\$ 6.072.943,97
Total	R\$ 118.641.034,15	R\$ 142.080.884,07	R\$ 23.439.849,92



Cenário 3 (alternativo 2): Custos diretos de tratamento (talazoparibe e quimioterapia)

Cenários	Cenário sem talazoparibe	Cenário com talazoparibe	Incremental
2023	R\$ 9.116.395,00	R\$ 15.587.421,63	R\$ 6.471.026,64
2024	R\$ 9.691.676,44	R\$ 20.010.738,37	R\$ 10.319.061,93
2025	R\$ 10.284.449,57	R\$ 24.884.726,79	R\$ 14.600.277,22
2026	R\$ 10.905.426,98	R\$ 30.257.733,60	R\$ 19.352.306,62
2027	R\$ 11.511.476,16	R\$ 36.024.806,98	R\$ 24.513.330,82
Total	R\$ 51.509.424,14	R\$ 126.765.427,37	R\$ 75.256.003,23



— Considerações finais

- O ensaio clínico EMBRACA mostrou benefício clínico importante nos desfechos de SLP, TRO, desfechos reportados pelos pacientes (EORTC-QLQ-C30);
- Do ponto de vista de EAs, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados com talazoparibe vs. quimioterapia padrão;
- Quando comparado com a quimioterapia padrão, o talazoparibe aumentou a mediana de SLP (8,6 meses vs. 5,6 meses; HR: 0,54; IC95%: 0,41-0,71), sendo a SLP o desfecho primário do EMBRACA¹;
- A TRO obtida com talazoparibe, superior a 60%, está bastante acima do esperado com tratamentos quimioterápicos convencionais no câncer de mama metastático. Isso deve ser enfatizado, pois maiores respostas levam a menos complicações decorrentes do tumor, como dor, risco de fraturas ósseas e complicações clínicas decorrentes da localização das metástases, o que pode economizar recursos ao longo da jornada de tratamento;
- O modelo econômico indicou ganhos de QALY em relação à quimioterapia padrão;
- Os achados do presente modelo são importantes, pois a melhoria da qualidade de vida das pacientes é um dos objetivos do tratamento, principalmente no caso do câncer de mama com mutação BRCA, que é muito agressivo e responsável por mortes precoces em mulheres jovens;
- O impacto orçamentário incremental no cenário do caso base (R\$ 68,5 milhões em cinco anos) considera um maior tempo das pacientes em exposição ao talazoparibe; portanto, parte do incremento de custo é devido ao maior tempo sem progressão da doença (SLP), sendo demonstrado no EMBRACA¹.



Obrigado!

TALZENNA® (talazolaparibe) no tratamento de pacientes com câncer de mama.

ROL – ANS
Junho de 2023

Unimed
Belo Horizonte

Declaração de possíveis conflitos de interesses

Mariana Michel Barbosa- Representante da Unimed do Brasil

Consultoria	Ministério da Saúde CONITEC – Avaliação de Tecnologias – OPAS CMED-ANVISA - Precificação - OPAS
Financiamento para pesquisa	CNPq/MS - Caracterização do acesso aos medicamentos no estado de minas gerais: uma análise dos serviços farmacêuticos municipais no sistema único de saúde. CNPq/MS- Revisão sistemática de avaliações econômicas sobre a atenção domiciliar na rotatividade de leitos hospitalares.
Palestras e conferências	Nenhum
Outras fontes de remuneração	UNIMED Belo Horizonte

Declaração de possíveis conflitos de interesses

Karina de Castro Zocrato - Representante da Unimed do Brasil

Consultoria	Nenhum
Financiamento para pesquisa	Nenhum
Palestras e conferências	Nenhum
Outras fontes de remuneração	UNIMED Belo Horizonte Preceptora da nefrologia pediátrica da Santa Casa de Belo Horizonte

Propostas de DUT apresentadas pelos solicitantes

Proposta— Tratamento do câncer de mama localmente avançado ou metastático HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) negativo, RH (receptor hormonal) positivo ou triplo negativo, com mutação do gene de suscetibilidade ao câncer de mama de linha germinativa (BRCA1/2), tratados previamente com quimioterapia em ambiente neoadjuvante ou adjuvante e que progrediram ao tratamento prévio da doença avançada.

Mecanismo de ação – é potente inibidor das enzimas PARP, PARP1 e PARP2. As enzimas PARP estão envolvidas nas vias de sinalização de resposta a danos no DNA celular, tais como reparo de DNA, transcrição gênica, regulação do ciclo celular e morte celular.

Indicação de bula ANVISA

INDICAÇÕES

Talzenna® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama metastático ou localmente avançado negativo para receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), não suscetível a radiação curativa ou cirurgia, com uma mutação do gene de suscetibilidade a o câncer de mama de linha germinativa (BRCA1/2), deletéria ou suspeitamente deletéria, que foram previamente tratados com quimioterapia em ambiente neoadjuvante, adjuvante, localmente avançado ou metastático, a menos que sejam considerados inadequados para esses tratamentos.

Acesso em 05/06/2023

Quadro - Pergunta PICO

P - População	Pacientes com CA de mama localmente avançado ou metastático, HER2 negativo com mutação no gene BRCA.
I – Intervenção	Talazoparibe
C – Comparador	Quimioterapia escolhida pelo oncologista
O – Desfechos	Primário: SG e SLP Secundários: EA, qualidade de vida
Desenho de estudo (study)	Revisões sistemáticas e Ensaios Clínicos Randomizados

Estudos enviados pelo solicitante

	Título e ano	Tipo de estudo	Incluído
1.	Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. 2018	ECR fase III (EMBRACA)	SIM
2.	Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. 2018		SIM
3.	Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups From the EMBRACA Study: Talazoparib vs Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. 2019		SIM
4.	Talazoparib in Patients with a Germline BRCA -Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. 2020		SIM
5.	Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. 2020		SIM

Estudo 1

NCT01945775 EMBRACA

Tipo de estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados: HR (IC95%)
ECR fase 3, <i>open-label</i> e multicêntrico (362 centros em 16 países)	431 adultos com ca de mama localmente avançado sem possibilidade de terapia curativa ou câncer de mama metastático	Talazoparibe 1 mg/dia (n = 287)	Controle (n = 144) Capecitabina (44%); eribulina (40%); gemcitabina, (10%); vinorelbina (7%)	SG: mediana 19,3 m versus 19,5 m (0,84 (0,67-1,07); p = 0,17) SLP: mediana 8,6 m vs. 5,6 m (0,54 (0,41 a 0,71); p <0,001). TRC: 5,5% vs. 0% TBC em 24 semanas: 68,6% vs. 36,1% (definida como a taxa de resposta completa, resposta parcial ou doença estável em 24 semanas ou mais) EA ≥ grau 3: 25,5% vs. 25,4% GHS/QoL: DM= 8,4 (4,6-12,3); p < 0,0001

Análise crítica: Heterogeneidade de respostas de SLP nos diferentes subgrupos.

A **maioria** dos pacientes tinha **ECOG 0** e receberam **tratamentos sistêmicos subsequentes**, o que pode refletir na sobrevida. A avaliação da taxa de resposta foi realizada pelos **próprios investigadores**, sendo que, **19 pacientes** do grupo controle (**16,7%**) não tiveram as taxas de resposta avaliadas.

Os escores basais foram **semelhantes** entre os braços.

Estudo 1

NCT01945775 EMBRACA

Tipo de estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados
ECR fase 3, <i>open-label</i> e multicêntrico (362 centros em 16 países)	431 adultos com ca de mama localmente avançado sem possibilidade de terapia curativa ou câncer de mama metastático	Talazoparibe 1 mg/dia (n = 287)	Controle (PCT) (n = 144) capecitabina (44%); eribulina (40%); gemcitabina, (10%); vinorelbina (7%)	EAs associados à morte: 6(2,1%) talazoparibe e 4 (3,2%) pacientes PCT. Transfusão de hemácias: 38,1% talazoparibe vs 5,6% PCT. Maior exposição a talazoparibe pode estar associada a maior risco de anemia. 66% dos pacientes que receberam talazoparibe tiveram EA ≥ 1 -> modificação da dose.

Análise crítica:

O comparador do estudo foi **heterogêneo** (diversas terapias).

Maior número de transfusões (mediana de 2 TX/paciente) na intervenção.

O impacto das reduções de dose, do talazoparibe, na PFS usando modelos de regressão de Cox evidenciaram **uma tendência a um resultado pior na SLP.**

Estudos recuperados na busca

	Título e ano	Tipo de estudo	Incluído
1.	Effect and Safety of Therapeutic Regimens for Patients With Germline BRCA Mutation-Associated Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. 2021	Metanálise em rede	SIM

Estudo 2

Tipo de estudo	Crítérios de inclusão	Comparadores	Resultados (HR: IC 95%)
Metanálise de rede	<p>População: Pacientes com CA de mama com mutações BRCA.</p> <p>Terapias: Qt ou imunoterápicos.</p> <p>Desfechos: PFS, OS pCR ou ORR</p>	Atezolizumabe (Ate), Talazoparibe, Olaparibe, Veliparibe (Vel), Bevacizumabe (Beva) e agentes de platina, incluindo Carboplatina e Cisplatina	17 artigos SG: 1ª análise: Ate+Qt, Qt, olaparibe, agente de platina e talazoparibe, nenhuma diferença significativa foi identificada por comparações pareadas. 2ª análise: Platina+Qt, Vel+Qt e Vel+agente de platina+qt. Vel+Qt foi inferior ao agente de platina+Qt (HR: 1,48; IC: 1,03 - 2,13), e Vel+agente de platina+Qt foi significativamente melhor do que Vel+Qt (HR: 1,68; IC 1,10-2,56)

Análise crítica: Não há evidência de benefício em SLP para pacientes que receberam platina anteriormente, apenas para as Qt sem platina.

Há diferenças nos grupos, alguns resultados de subgrupos foram divididos em duas partes.

Pacientes com modificações epigenéticas de BRCA não foram analisados. Modificação epigenética e os níveis de expressão podem mudar com o desenvolvimento e tratamento da doença não foram analisados.

Avaliação de eficiência

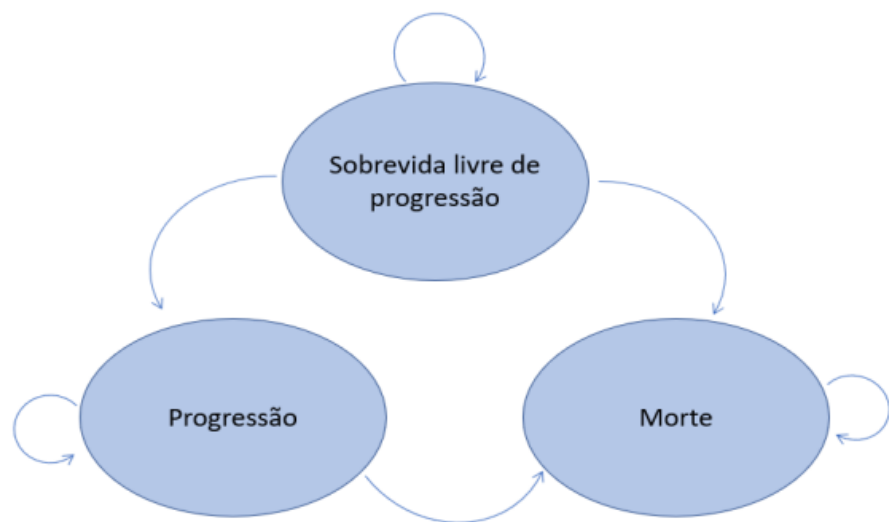
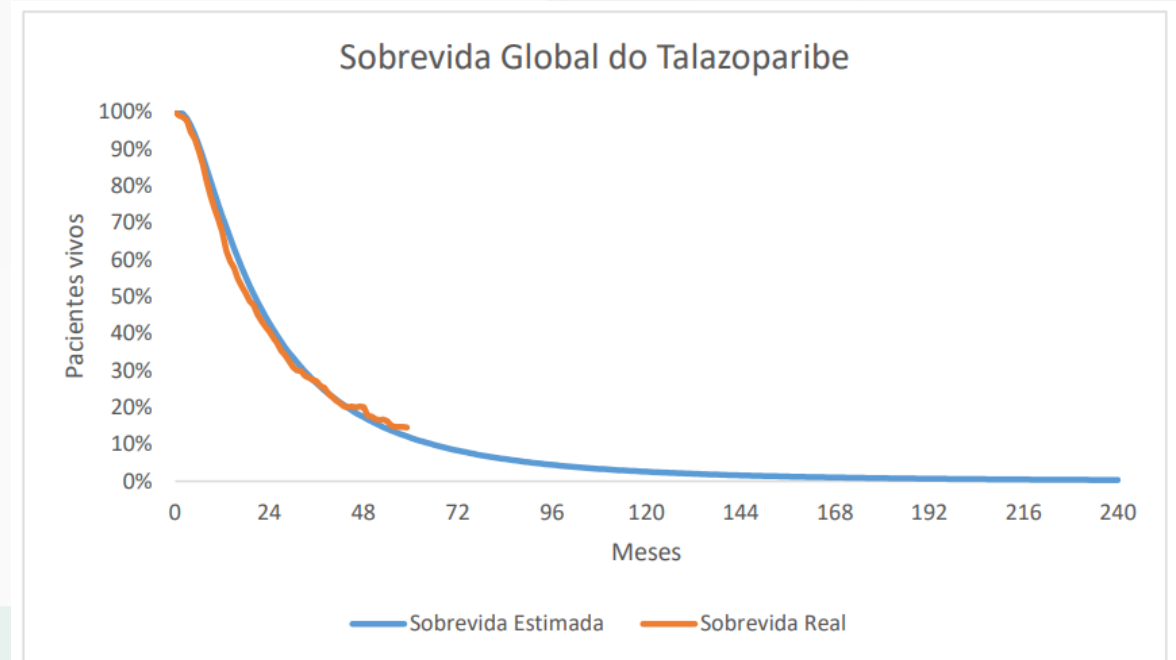
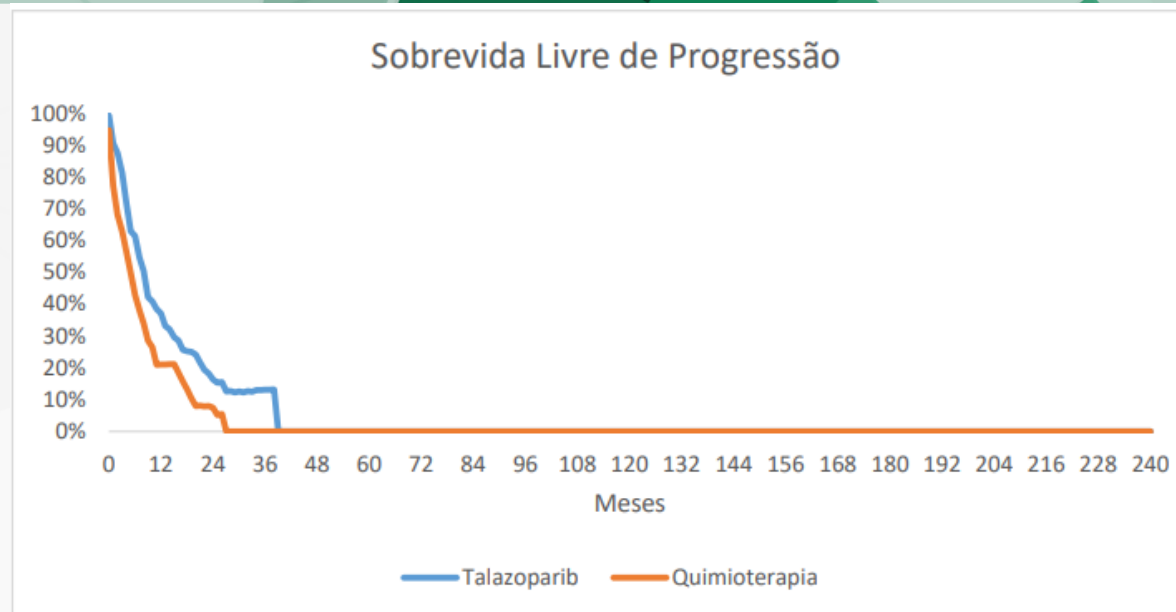


Figura 1. Diagrama do modelo de Markov com abordagem de sobrevida particionada

Valores de utilidade de um estudo de 2006 que não leva em consideração o uso do medicamento, apenas o estado de transição.

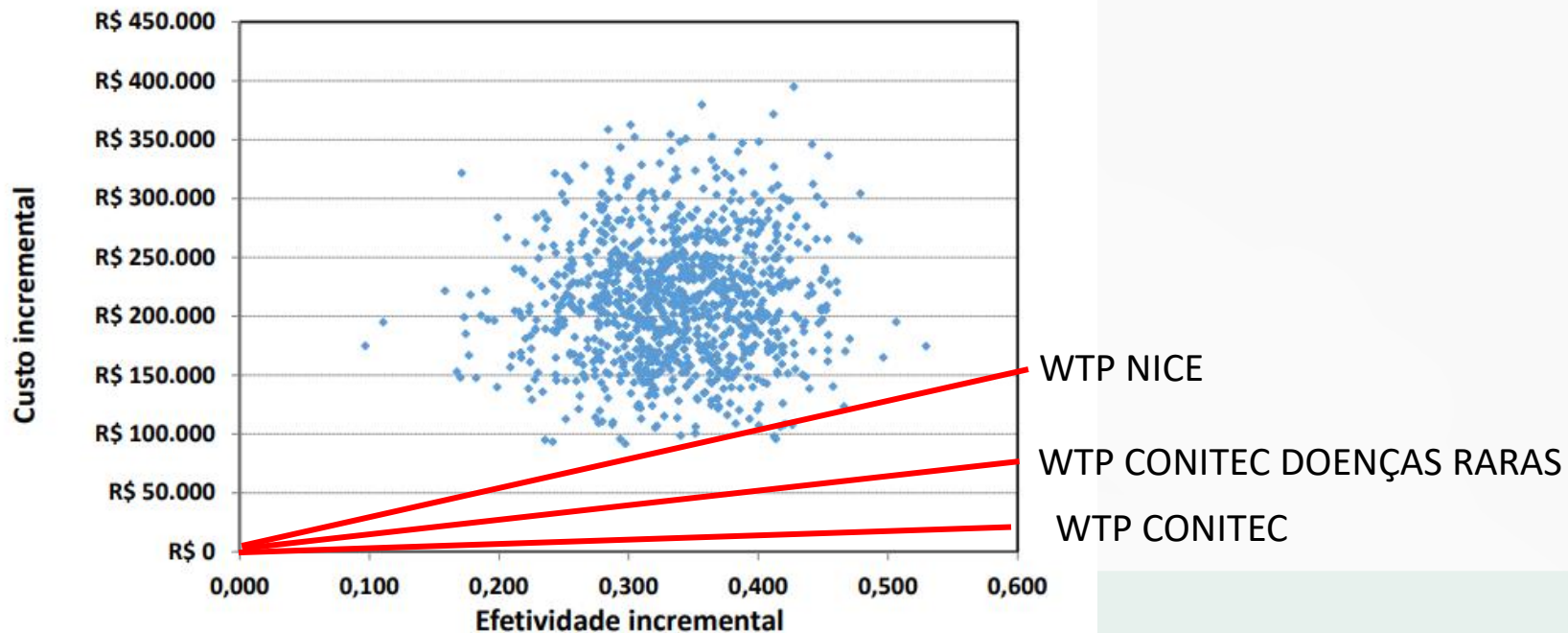


Avaliação de eficiência

Quadro 18. Resultados da análise de custo-efetividade e custo-utilidade no caso base do talazoparibe em relação à quimioterapia para o tratamento do câncer de mama com a mutação germinativa BRCA em mulheres tratadas na neoadjuvância ou adjuvância e que progrediram ao tratamento prévio da doença avançada.

Tecnologia	Custo total	Efetividade			Custo	Incremental			RCEI/		
		AVG	AVLP	QALY		AVG	AVLP	QALY	AVG	AVLP	QALY
Quimioterapia	R\$ 226.431,27	1,86	0,67	1,12	-	-	-	-	-	-	-
Talazoparibe	R\$ 438.678,27	2,28	1,03	1,45	R\$ 212.247,00	0,42	0,36	0,33	R\$ 492.496,49	R\$ 578.911,59	R\$ 619.877,03

Nota: AVG: anos de vida ganhos; AVLP: anos de vida livres de progressão; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.



Análise de sensibilidade

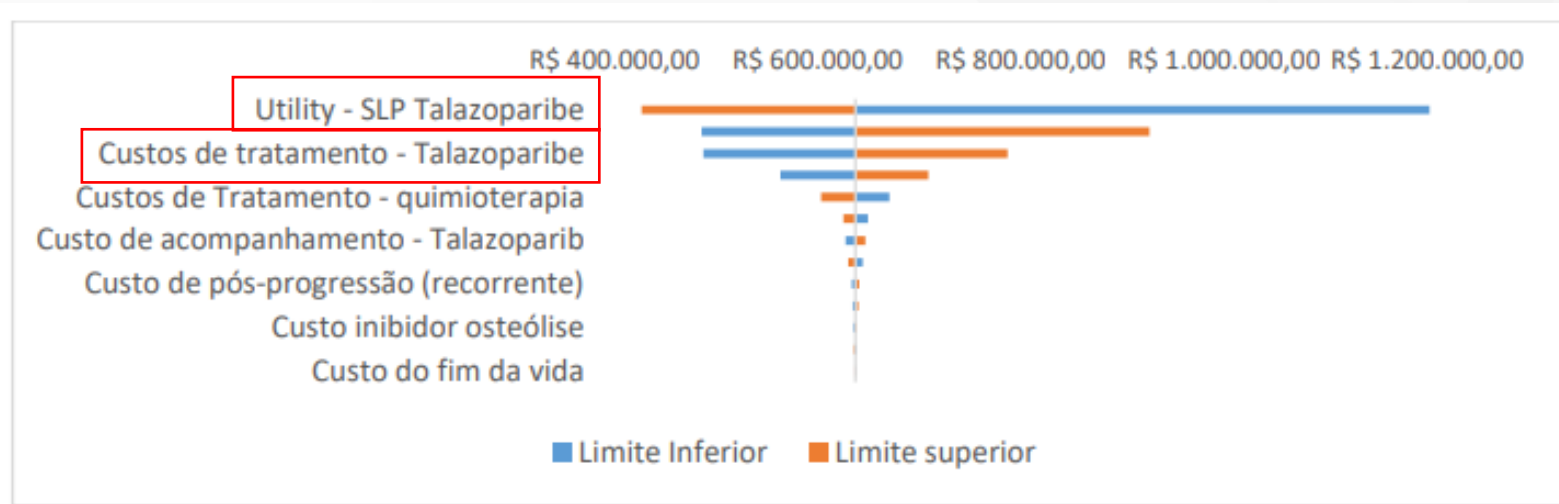


Figura 5. Análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ – talazoparibe *versus* quimioterapia.

Impacto orçamentário

Quadro 7. Participação do mercado dos medicamentos usados no tratamento do câncer de mama metastático com a mutação germinativa BRCA HER2-, no cenário com talazoparibe.

Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027
Quimioterapia padrão*	80%	70%	60%	50%	40%
Talazoparibe	20%	30%	40%	50%	60%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

*capecitabina, eribulina, gemcitabina e vinorelbina

Quadro 9. Número de novos pacientes em cada medicamento usado no tratamento do tratamento do câncer de mama metastático com a mutação germinativa BRCA HER2-, no cenário com talazoparibe.

Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027
Quimioterapia padrão*	198	184	167	148	125
Talazoparibe	49	79	112	148	187
Total	247	263	279	296	312

*capecitabina, eribulina, gemcitabina e vinorelbina

Quadro 10. Custos do tratamento do câncer de mama metastático com a mutação germinativa BRCA HER2-, considerando-se os custos do ano 1 da análise de custo-utilidade.

Componente do custo – ano 1	Talazoparibe	Quimioterapia
Tratamento	R\$ 177.691,86	R\$ 50.452,42

Impacto orçamentário

Cenário 1 (base): Custos do ano 1 da análise de custo-utilidade

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Total
Cenário sem talazoparibe	R\$ 27.433.785	R\$ 29.164.968	R\$ 30.948.788	R\$ 32.817.483	R\$ 34.641.254	R\$ 155.006.277
Cenário com talazoparibe	R\$ 33.324.404	R\$ 38.558.479	R\$ 44.239.519	R\$ 50.434.018	R\$ 56.955.905	R\$ 223.512.326
Incremental	R\$ 5.890.619	R\$ 9.393.512	R\$ 13.290.731	R\$ 17.616.536	R\$ 22.314.651	R\$ 68.506.049

Cenário 3 (alternativo): Custos diretos de tratamento (talazoparibe e quimioterapia)

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Total
Cenário sem talazoparibe	R\$ 9.116.395	R\$ 9.691.676	R\$ 10.284.450	R\$ 10.905.427	R\$ 11.511.476	R\$ 51.509.424
Cenário com talazoparibe	R\$ 15.587.422	R\$ 20.010.738	R\$ 24.884.727	R\$ 30.257.734	R\$ 36.024.807	R\$ 126.765.427
Incremental	R\$ 6.471.027	R\$ 10.319.062	R\$ 14.600.277	R\$ 19.352.307	R\$ 24.513.331	R\$ 75.256.003



Figura 3. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística – Cenário 1: custos do ano 1 do modelo de custo-utilidade.

Agências internacionais

NICE
National Institute for
Health and Care Excellence

Talazoparib for treating HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer with germline BRCA1/2-mutations [ID1342]

In development [GID-TA10366] Expected publication date: 13 September 2023



Submission Type:

Non Submission

Recommendation Type:

CADTH is unable to recommend reimbursement as a submission was not filed by the manufacturer



A evidência é proveniente de um único estudo fase III.



ECR com curto tempo DE EXPOSIÇÃO → incertezas



Em agosto de 2019, a ANS recomendou a não incorporação do OLAPARIBE (mesma classe, inibidor PARP) para câncer de mama



Análise de Custo-utilidade considera utilidades não relacionadas ao medicamento.



O TALAZOPARIBE apresenta uma RCUI 15 vezes mais alta que o WTP da CONITEC



Impacto orçamentário alto para atender poucos pacientes



Agências internacionais ainda em análise do produto.

Recomendação

Ganho apenas de SLP, sem ganho de SG e segurança. Desfavorável à inclusão do talazoparibe no Rol da ANS.

Obrigada

Unimed
Belo Horizonte

UAT 97

TALAZOPARIBE PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER MAMA AVANÇADO

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

17ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

13/06/2023

- **Protocolo:** 2023.2.000123
- **Proponente:** WYETH INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA
- **Nº UAT:** 97
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Talazoparibe
- **Indicação de uso:** Tratamento do câncer de mama localmente avançado ou metastático HER2 negativo com mutação do gene de suscetibilidade ao câncer de mama de linha germinativa (BRCA1/2), tratados previamente com quimioterapia em ambiente neoadjuvante ou adjuvante e que progrediram ao tratamento prévio da doença avançada.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol para a mesma indicação de uso:** A depender do subgrupo de pacientes HER2 negativo (receptor hormonal positivo ou câncer de mama triplo negativo), quimioterapia, imunoterapia, inibidores de ciclina (abemaciclibe, palbociclibe, ribociclibe).

PERGUNTA DE PESQUISA

O Talazoparibe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático HER2 negativo com mutação germinativa no gene BRCA deletéria ou suspeitamente deletéria que já tenham sido tratados com quimioterapia na neoadjuvância ou adjuvância e que progrediram ao tratamento prévio da doença avançada?

P (população)	Pacientes adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático HER2 negativo com mutação germinativa no gene BRCA deletéria ou suspeitamente deletéria que já tenham sido tratados com quimioterapia na neoadjuvância ou adjuvância e que progrediram ao tratamento prévio da doença avançada.
I (intervenção)	Talazoparibe
C (comparadores)	Quimioterapia
O (desfecho)	Primários: sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos graves. Secundários: quaisquer eventos adversos, taxa de resposta completa e qualidade de vida.
T (tipos de estudos)	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência deles, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

Entre os pacientes com CA de mama avançado HER2 negativo, há dois subgrupos a serem considerados: os pacientes com receptor hormonal positivo e os com câncer triplo negativo (receptores hormonais e HER2 negativos).

A figura ao lado apresenta uma proposta de fluxograma de tratamento, segundo o proponente da tecnologia.

Pacientes com câncer de mama metastático com a mutação germinativa do BRCA1 ou BRCA2 – cenário futuro na ANS Triplo-negativo

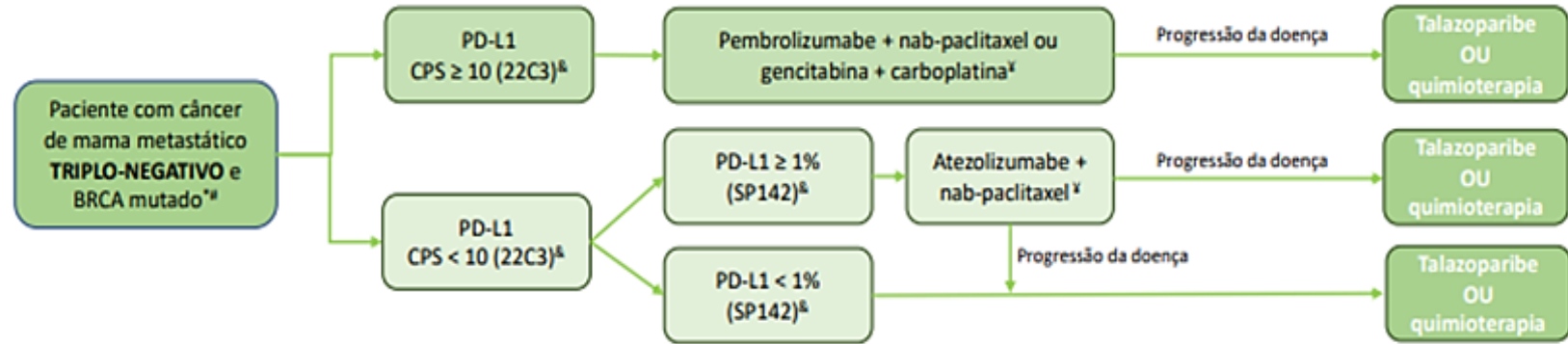


Figura. Fluxograma de tratamento medicamentoso do câncer de mama metastático com a mutação germinativa BRCA 1/2 – cenário futuro na ANS
 NOTA: *Considerando-se que todas as pacientes foram tratadas previamente no cenário neoadjuvante ou adjuvante; ‡ Na doença metastática, o tratamento prévio ao talazoparibe vai depender do resultado da expressão de PD-L1; § Testes de cobertura obrigatória; † Medicamentos de cobertura obrigatória; CPS: Combined Positive Score

Pacientes com câncer de mama metastático com a mutação germinativa do BRCA1 ou BRCA2 – cenário futuro na ANS Receptor hormonal positivo e HER2-

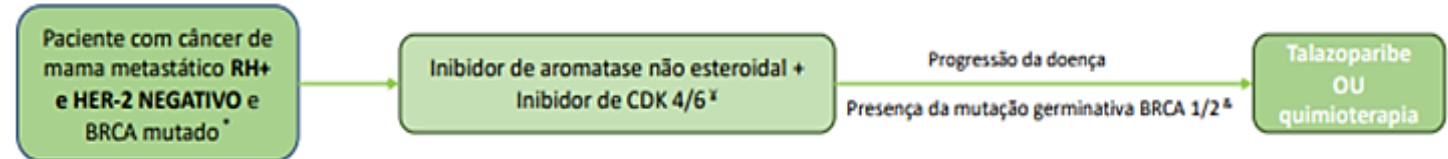


Figura. Fluxograma de tratamento medicamentoso do câncer de mama metastático com a mutação germinativa BRCA 1/2 – cenário futuro na ANS
 NOTA: *Considerando-se que todas as pacientes foram tratadas previamente no cenário neoadjuvante ou adjuvante; ‡ Medicamentos de cobertura obrigatória; § Teste de cobertura obrigatória

- Foi selecionado um ECR, de fase III, o EMBRACA *trial* (5 publicações).

Estudo (Autor, ano)	Litton 2018 (Estudo EMBRACA)
País	16 países
População de interesse (n)	<ul style="list-style-type: none"> Adultas (≥ 18 anos) com diagnóstico confirmado de câncer de mama localmente avançado sem possibilidade de terapia curativa ou câncer de mama metastático. Mutação germinativa BRCA 1/2 detectada pelo teste central com BRACAnalysis (Myriad Genetics). 431 participantes.
Intervenção (n)	Talazoparibe (1 mg/dia, oral, contínuo) (n=287)
Comparadores (n)	Quimioterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina ou vinorelbina em ciclos contínuos de 21 dias) (n=144)
Desfechos e <i>time point</i> de avaliação (conforme relatado pelo estudo)	Primário <ul style="list-style-type: none"> Sobrevida livre de progressão
	Secundários <ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Taxa de resposta objetiva (RECIST) Eventos adversos graves Qualquer evento adverso Qualidade de vida (EORTC QLQ-C30) <p>Os participantes foram avaliados a cada 6 a 12 semanas.</p>
Financiamento	Pfizer

❑ Segundo o RAC:

▪ Talozaparibe x quimioterapia (capecitabina, eribulina, gencitabina ou vinorelbina):

- ❖ SLP: A mediana da sobrevida livre de progressão de doença foi de 8,6 meses no grupo talazoparibe e 5,6 meses no grupo controle. HR 0,54; IC 95% 0,41 a 0,71; n = 431; 1 ECR. Talazoparibe provavelmente aumenta o tempo livre de progressão (redução do risco de progressão em 46%), certeza da evidência moderada.
- ❖ SG: A mediana da sobrevida global foi de 22,3 meses no grupo talazoparibe e 19,5 meses no grupo controle. HR 0,76; IC 95% 0,55 a 1,06; n = 431; 1 ECR. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Certeza da evidência baixa.
- ❖ Quaisquer eventos adversos: RR 1,01; 95% CI 0,98 a 1,04; n=412; 1 ECR (282/286 eventos no grupo talazoparibe e 123/126 eventos no grupo controle). Talazoparibe provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos, certeza da evidência moderada.
- ❖ Eventos adversos graves: RR 1,08; 95% CI 0,79 a 1,49; n=412; 1 ECR (91/286 eventos no grupo Talazoparibe e 37/126 eventos no grupo controle). É incerto o efeito do talazoparibe na incidência de eventos adversos graves, certeza da evidência muito baixa.
- ❖ Taxa de resposta completa: 5,5% (12/219) apresentaram resposta completa no grupo talazoparibe versus nenhum participante no grupo quimioterapia. Talazoparibe pode resultar em aumento da incidência de respostas completas, certeza da evidência baixa.
- ❖ Qualidade de vida: EORTC QLQ-C30 (questionário para avaliação da qualidade de vida em pacientes com câncer), diferença de média = 8,4 (IC 95% = 4,6 a 12,3); n = 431; 1 ECR. Talazoparibe pode resultar em melhora da qualidade de vida, certeza da evidência baixa.

Desfechos	Resultados
Sobrevida livre de progressão	<p>A mediana da sobrevida livre de progressão de doença foi de 8,6 meses no grupo talazoparibe e 5,6 meses no grupo controle.</p> <p>HR 0,54; IC 95% 0,41 a 0,71; n = 431; 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 29% a 69% do risco de progressão da doença com o uso de talazoparibe comparado à quimioterapia.</p>
Sobrevida global	<p>A mediana da sobrevida global foi de 22,3 meses no grupo talazoparibe e 19,5 meses no grupo controle.</p> <p>HR 0,76; IC 95% 0,55 a 1,06; n = 431; 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 45% e aumento de 6% no risco de morte com o uso de talazoparibe comparado à quimioterapia.</p>
Eventos adversos graves	<p>RR 1,08; 95% CI 0,79 a 1,49; n=412; 1 ECR (91/286 eventos no grupo talazoparibe e 37/126 eventos no grupo controle).</p> <p>IC 95% compatível com redução de 21% e aumento de 49% no risco de eventos adversos graves com o uso de talazoparibe comparado à quimioterapia.</p>
Quaisquer eventos adversos	<p>RR 1,01; 95% CI 0,98 a 1,04; n=412; 1 ECR (282/286 eventos no grupo talazoparibe e 123/126 eventos no grupo controle).</p> <p>IC 95% compatível com redução de 2% e aumento de 4% no risco de quaisquer eventos adversos com o uso de talazoparibe comparado à quimioterapia.</p>
Taxa de resposta completa	<p>5,5% (12/219) apresentaram resposta completa no grupo talazoparibe versus nenhum participante no grupo quimioterapia.</p>
Qualidade de vida (0 a 100; valores maiores indicam maior benefício)	<p>EORTC GHS/QoL: Diferença de média = 8,4 (IC 95% = 4,6 a 12,3); n = 431; 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com aumento de 4,6 a 12,3 na escala de 0-100 de qualidade de vida.</p>

- Quanto à qualidade metodológica do estudo (avaliada pelo RoB versão 1): o parecerista apontou para alto risco de viés em alguns domínios, como mascaramento e dados incompletos de desfechos (quadro completo disponível no RAC).
- Em sua descrição, o estudo EMBRACA aponta como uma limitação a não inclusão de uma quimioterapia baseada em platina entre os comparadores. Ademais, é relevante apontar que menos de 20% dos pacientes do estudo foram submetidos a uma quimioterapia baseada em platina previamente.

Talazoparibe para câncer de mama localmente avançado ou metastático HER2 negativo com mutação germinativa no gene BRCA

População: mulheres com câncer de mama localmente avançado ou metastático HER2 negativo com mutação germinativa no gene BRCA

Contexto: ambulatorial

Intervenção: talazoparibe

Comparação: quimioterapia

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	No de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com quimioterapia	Risco com talazoparibe				
Sobrevida global	Mediana de 19,5 meses	Mediana de 22,3 meses	HR 0,76 (0,55 a 1,06)	431 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	Talazoparibe pode aumentar a sobrevida global (redução do risco de morte de 24%).
Sobrevida livre de progressão	Mediana de 5,6 meses	Mediana de 8,6 meses	HR 0,54 (0,41 a 0,71)	431 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	Talazoparibe provavelmente aumenta o tempo livre de progressão (redução do risco de progressão em 46%).
Eventos adversos graves	294 por 1.000	317 por 1.000 (232 a 438)	RR 1,08 (0,79 a 1,49)	431 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{d,e}	É incerto o efeito do talazoparibe na incidência de eventos adversos graves.
Quaisquer eventos adversos	976 por 1.000	901 por 1.000 (957 a 1.000)	RR 1,00 (0,98 a 1,04)	431 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^f	Talazoparibe provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos de maneira substancial.
Taxa de resposta completa	0%	5,5%	Não estimável	431 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{c,g}	Talazoparibe pode resultar em aumento da incidência de respostas completas.

TESTE PARA DETECÇÃO DA MUTAÇÃO GERMINATIVA DE BRCA

- ❑ Atualmente, a pesquisa da mutação germinativa do BRCA está prevista no Rol, conforme item 110.7 da Diretriz de Utilização – DUT vinculada ao procedimento “ANÁLISE MOLECULAR DE DNA” (Anexo II da Resolução Normativa nº 465/2021), que tem como objeto os cânceres de mama e ovário hereditários. No entanto, para fins de determinação da elegibilidade ao tratamento com Talazoparibe, é entendimento da área técnica da ANS que os atuais critérios estabelecidos no item 110.7 só garantem a cobertura da pesquisa da mutação germinativa de BRCA para parte dos pacientes com câncer de mama avançado que poderiam ser elegíveis à utilização do medicamento.
- ❑ Nesse sentido, caso o Talazoparibe seja incorporado, será necessário ampliar os atuais critérios para elegibilidade ao teste no âmbito da saúde suplementar (o que também poderá ocorrer por meio da inclusão de um novo procedimento no Rol).

- O PBAC não recomendou reembolso, considerando o impacto incerto do Talazoparibe na sobrevida global e o RCEI elevado. Tópicos também abordados na avaliação do PBAC: a não utilização de uma quimioterapia baseada em platina entre os comparadores e os custos associados ao teste de mutação BRCA.
- NICE (Reino Unido) está avaliando a tecnologia (finalização prevista para setembro 2023).
- CADTH (Canadá), Conitec (Brasil) e SMC (Escócia) não avaliaram, até o momento, esta tecnologia.

- ❑ Há incertezas relacionadas às limitações metodológicas e imprecisão das estimativas de efeito. No entanto, evidências de certeza muito baixa a moderada apontam que no cenário em análise, em comparação à quimioterapia, o Talazoparibe:
 - Provavelmente resulta em redução do risco de progressão da doença (46%) (certeza da evidência moderada);
 - Provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos (baixa certeza da evidência) e é incerto seu efeito na incidência de eventos adversos graves (muito baixa certeza da evidência); e
 - Pode resultar em aumento da incidência de respostas completas e na melhora da qualidade de vida (evidências de baixa certeza).

- **Tipo de estudo:** Custo-utilidade
- **Comparador:** Quimioterapia padrão
- **Razão de custo-utilidade incremental (RCUI):** R\$ 619.877,03 por QALY

- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:**
 - Há limitações associadas à imprecisão nos parâmetros de eficácia e segurança da tecnologia.
 - Vale ressaltar que não há alternativa ao talazoparibe constante no Rol da ANS para a população analisada neste relatório.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:


- **População-alvo:** 279,4 pessoas de média anual.
- **Comparadores:** Quimioterapia padrão
- **Difusão:** Cenário com incorporação progressiva de talazoparibe com 100% de participação no 5º ano.
- **Impacto orçamentário incremental:** Média anual de R\$ 22.784.875,60

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:


- **População-alvo:** 279,4 pessoas de média anual para o talazoparibe e 22.542 de média anual para o teste.
- **Comparadores:** Quimioterapia padrão
- **Difusão:** Cenário com incorporação progressiva de talazoparibe com 100% de participação no 5º ano.
- **Impacto orçamentário incremental:** Média anual de R\$ 48.370.499,60







 DISQUE ANS
0800 701 9656

 Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

 Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)  [@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)  [company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)  [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)  [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)



17ª Reunião Técnica da COSAÚDE

13/06/2023

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	AMANDA NOGUEIRA PEDRO	IPSEN
2	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
3	ANETE MARIA GAMA	ANS
4	ANNA PAULA N. DE SOUSA	ANS
5	ANNE KARIN BORGES	ANS
6	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
7	CARLA VALETIA MARTINS RODRIGUES	ANS
8	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
9	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
10	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
11	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
12	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
13	CRISTINA NOBUKO ONO	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
14	DANIELE ASSAD SUZUKI	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLINICA
15	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
16	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	ANS
17	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
18	FLÁVIA CORDEIRO BIESBROECK	ANS
19	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
20	KARINA DE CASTRO ZOCRATO	UNIMED BH
21	LEONARDO MOTTA SOARES	AGENCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
22	LIGIA FERNANDE YOSHIDA	BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTICA
23	LINDALIA TORRES VIEIRA	HULL ASSOCIATES - TELEFLEX

24	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA - ABRALÉ
25	LUCIANA HOLTZ DE CAMARGO BARROS	ONCOGUIA
26	LUIS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
27	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
28	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS
29	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
30	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH
31	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
32	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
33	PABLO MIBIELLI FREDERICO	PABLO MIBIELLI FREDERICO
34	PATRICIA CUNHA	PATRICIA CUNHA
35	PAULO HENRIQUE RIBEIRO FERNANDES ALMEIDA	PFIZER BRASIL
36	PAULO ROGÉRIO WINKLER VERNAGLIA	PFIZER BRASIL
37	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
38	PRISCILA TORRES DA DILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAUDE
39	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
40	RENATA DE CAMPOS LOPES SILVA	GGRAS/DIPRO/ANS
41	RENATO SAMPAIO TAVARES	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR
42	RICARDO LUÍS VITA NUNES	SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA
43	RILDO PINTO DA SILVA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDUSTRIA
44	SARAH RAMALHO RODRIGUES	SARAH RAMALHO RODRIGUES
45	SILVANA M B KELLES	UNIMED BH/ UNIMED BRASIL
46	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
47	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
48	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE