

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Olaparibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com mutação nos genes BRCA1 e/ou BRCA2, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal (UAT 193)

No dia 25 de fevereiro de 2026, na 48ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Olaparibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com mutação nos genes BRCA1 e/ou BRCA2, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal*.

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

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente Astrazeneca do Brasil Ltda, seguida da apresentação de contrapontos por representantes da FenaSaúde. Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

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:

- A Associação Médica Brasileira (AMB) e Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) e Federação Brasileira de Hospitais (FBH) endossam a posição da Sociedade Brasileira de Urologia SBU e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica SBOC e são favoráveis à incorporação da tecnologia UAT 193;
- A Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde) não recomenda, no momento, a incorporação de olaparibe para tratamento de pacientes com CPRCm em primeira linha BRCA 1/2 mutados após falha com novo agente hormonal. A evidência apresentada para análise da eficácia da tecnologia possui fragilidades no que diz respeito a população incluída, visto que um terço dos pacientes não correspondem à DUT proposta. Além disso, o estudo contempla como comparadores somente enzalutamida e abiraterona e inexistem evidências (diretas ou indiretas) que façam a comparação com quimioterapia ou radiofármacos. Na análise econômica, os demais tratamentos disponíveis também não foram considerados no resultado. Ainda, a extrapolação de curvas de sobrevida e incertezas acerca da utilidade apresentada trouxeram viés importante ao resultado apresentado. Por fim, o cálculo da AIO possui

limitações por não considerar o custo do teste e a demanda reprimida de pacientes com CPRCm apresentando um resultado subestimado em relação ao impacto orçamentário incremental;

- União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) não concorda com a incorporação do olaparibe nos moldes da UAT 193, pois não existem estudos *head to head* com os comparadores já incorporados e nem resultados em longo prazo; EAs dariam impacto assistência e operacional; existem incertezas no modelo de análise econômica apresentado; a RCUI é elevada e o impacto orçamentário terá que ser recalculado;
- O Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) e Núcleo de Defesa do Consumidor da Defensoria Pública do RJ (NUDECON/RJ) são favoráveis à incorporação da UAT 193;
- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) - acompanhamos manifestação desfavorável inicialmente, acompanhando Fenasaúde, aguardando novos dados e atualizações durante a participação social ampliada;
- O Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) manifesta-se preliminarmente desfavorável à incorporação do olaparibe para o tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração com mutação BRCA1/2. A soma do custo da testagem em massa ao alto valor de aquisição do medicamento resulta em uma razão de custo-efetividade desfavorável e projeta um impacto orçamentário insustentável para o sistema, não justificando a sua incorporação neste momento;
- Confederação Nacional da Indústria (CNI) - Recomenda-se favoravelmente a incorporação do olaparibe no Rol da ANS, para uso em primeira linha em pacientes adultos com CPRCm e mutações BRCA1/2, condicionada à manutenção rigorosa dos critérios de elegibilidade molecular e ao acompanhamento do impacto orçamentário pós-incorporação;
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) - acompanhamos manifestação desfavorável preliminarmente;
- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) manifesta posição desfavorável, acompanhando as conclusões do contraponto da Fenasaúde;
- A Unimed do Brasil apoia preliminarmente a recomendação da FenaSaúde pela não incorporação de olaparibe nessa nova indicação oncológica. Aguardamos que a CP traga contribuições importantes quanto a incorporação do inibidor de PARP nesse nicho especial de pacientes;
- Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco) opina contrariamente à incorporação.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

UAT 193 - Lynparza (Olaparibe)

para o tratamento, em primeira linha, de adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com mutação nos genes BRCA1 e/ou BRCA2, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal

Pamela Santana, MSc: Ger. Estratégia de Valor Sr. - AstraZeneca

Dr. André Paternò: Oncologista Clínico - HIAE (CRM 162345-SP; RQE: 85958)

Esta atividade é promovida/ financiada/ apoiada pela AstraZeneca Brasil



BR-47332. Janeiro-2026. Material destinado a profissionais relacionados a área da saúde. Esta apresentação é de propriedade exclusiva da AstraZeneca Brasil. A reprodução, distribuição, ou qualquer forma de uso não autorizado do conteúdo aqui apresentado é estritamente proibida. Para obter permissão, entre em contato com a AstraZeneca Brasil. Todos os direitos reservados.

Conflitos de Interesse

Pamela Santana, MSC

Funcionária AstraZeneca
Líder de Estratégia de Valor para
tumores Geniturinários,
Ginecológicos e Câncer de Mama

Dr. André Paternò

Em conformidade com as disposições contidas na RDC nº 96/2008 da ANVISA e nas Resoluções CFM nº 1.931/2009, nº 2.217/2018 e nº 2.170/2017, declaro vínculos de patrocínio para participação em estudos clínicos, conferências ou atividades de consultoria com as seguintes indústrias farmacêuticas:

- J&J, AstraZeneca, Ipsen, Bayer, Adium, Merck, Novartis, BSM, Astellas e Dr. Reddy's



Sumário Executivo

TECNOLOGIA PROPOSTA: Lynparza® (Olaparibe)

CLASSE TERAPÊUTICA: inibidor de PARP (Poli(ADP-ribose) polimerase)¹

INDICAÇÕES QUE JÁ CONSTAM NO ROL:



Ovário: Tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, com mutação BRCA, sensível à quimioterapia baseada em platina (resposta completa ou parcial)²



Ovário: 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 platina²



Ovário: Em associação a bevacizumabe, para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado (estágio FIGO III-IV) de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) com status HRD positivo e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina³



Mama: Tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo, com mutação BRCA, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante⁴

NOVA INDICAÇÃO PROPOSTA (DUT):



Próstata: Tratamento, em primeira linha, de adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com mutação nos genes BRCA1 e/ou BRCA2, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal.



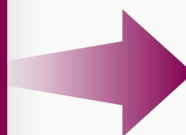
O teste BRCA já está disponível no ROL da ANS¹

DUT 156¹

156. BRCA1 E BRCA2, PESQUISA DE MUTAÇÃO SOMÁTICA

(Incluído pela RN 542/2022, em vigor a partir de 01/09/2022)

1. Cobertura obrigatória para o diagnóstico de elegibilidade de pacientes com indicação de uso de medicação em que a **bula ou a diretriz de utilização** determine a análise de presença/mutação dos genes para o início do tratamento.



BULA DE OLAPARIBE²

LYNPARZA COMPRIMIDOS é indicado como monoterapia para:

Tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e **com mutação de genes BRCA1/2** e/ou ATM envolvidos na recombinação homóloga (germinativa e/ou somática), cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal.



Contexto da doença

O câncer de próstata é o tumor mais incidente e a principal causa de morte por câncer entre homens no Brasil¹⁻²

Brasil

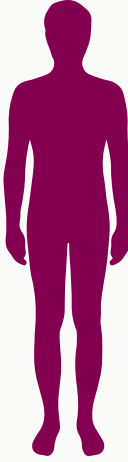
Mortalidade¹

15,3
por 100.000 hab
(2020)

Incidência¹

67,86
por 100.000 hab
(2023-2025)

Cânceres mais incidentes estimados para 2023-2025, exceto pele não melanoma, no Brasil¹

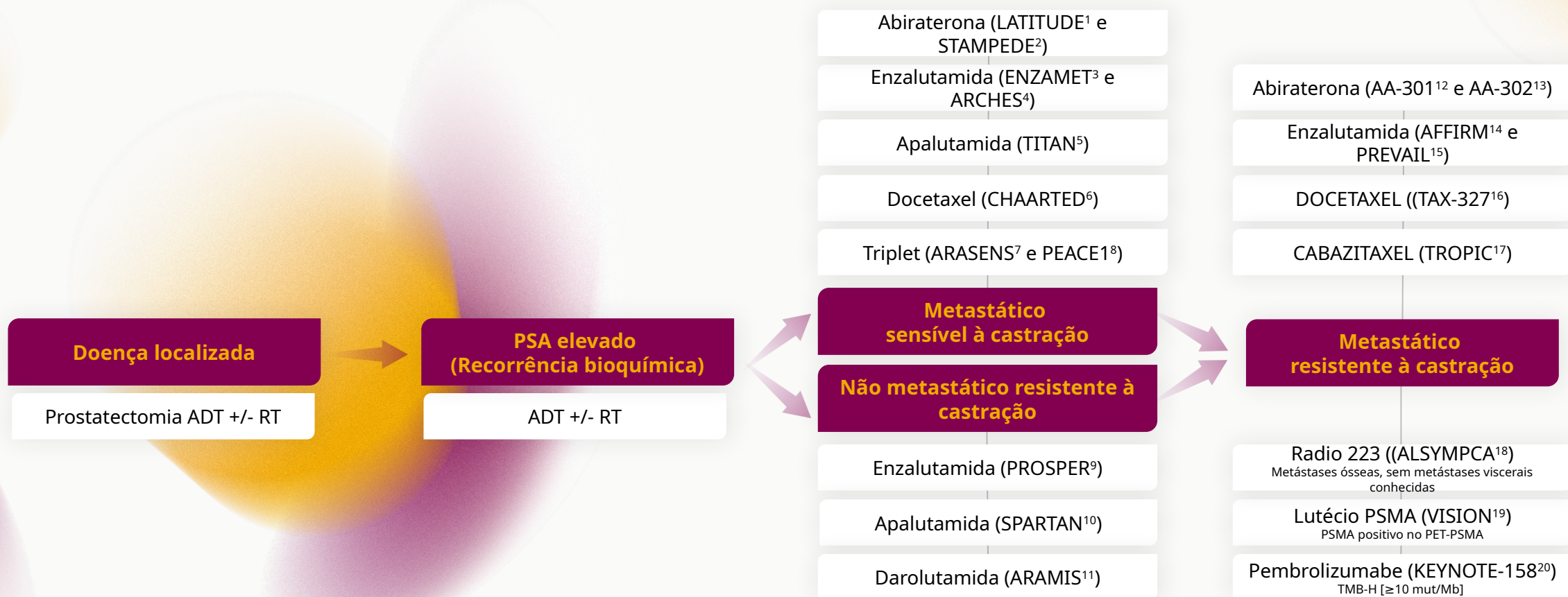
Localização primária	Casos	%	Homens
Próstata	71.730	30%	
Cólon e reto	21.970	9,2%	
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%	
Estômago	13.340	5,6%	
Cavidade oral	10.900	4,6%	
Esôfago	8.200	3,4%	
Bexiga	7.870	3,3%	
Laringe	6.570	2,7%	
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%	
Fígado	6.390	2,7%	

Idade média dos pacientes com câncer de próstata:
70,5 anos²



A história natural do câncer de próstata evolui desde uma doença localizada até a fase metastática resistente à castração, a forma mais agressiva da doença¹⁻⁵

Medicamentos para câncer de próstata com cobertura obrigatória na saúde suplementar



ADT: terapia de deprivação androgênica; CPM: câncer de próstata metastático resistente à castração; PSA: antígeno específico da próstata; QT: quimioterapia; RT: radioterapia. 1. Fizazi K et al. Lancet Oncol. 2019;20(5):686-700; 2. James ND et al. N Engl J Med. 2017; 377: 338-351 3. Armstrong AJ. J Clin Oncol. 2019; 37(32):2974-2986. 4. Boegemann M. Urologe A. 2020 Jan;59(1):78-79 5. Chi KN et al. J Clin Oncol. 2021; 39(20):2294-2303 6. Sweeney CJ et al. N Engl J Med. 2015;373(8):737-46; 7. Smith MR et al. N Engl J Med 2022; 386:1132-1142 8. Fizazi K et al. N Lancet. 2022; 399(10336):1695-1707; 9. Hussain M et al. N Engl J Med. 2018; 378(26):2465-2474 10. James ND et al. N Engl J Med. 2017; 377: 338-351 11. Smith MR et al. N Engl J Med. 2018; 378(15):1408-1418 12. de Bono JS et al. N Engl J Med 2011;364:1995-2005; 13. Tannock IF et al. N Engl J Med 2004;351:1502-12 14. Armstrong AJ et al. Cancer 2017;123:2303-11; 15. Beer TM et al. Eur Urol 2017;71:151-4 16. Ryan CJ et al. Lancet Oncol 2015;16:152-160; 17. de Bono JS et al. Lancet 2010;376:1147-54; 18. Hoskin P et al. Lancet Oncol 2014;15:1397-1406 19. Sartor O et al. N Engl J Med 2021;385:1091-1103 20. Marabelle A et al. Lancet Oncol. 2020; 21(10):1353-1365



Pacientes com CPRCm apresentam uma sobrevida mediana 3,5 vezes menor comparativamente a estágios iniciais¹

Curva de Kaplan-Meier da sobrevida do câncer de próstata de acordo com o estágio da doença, categorizado através do AJCC¹

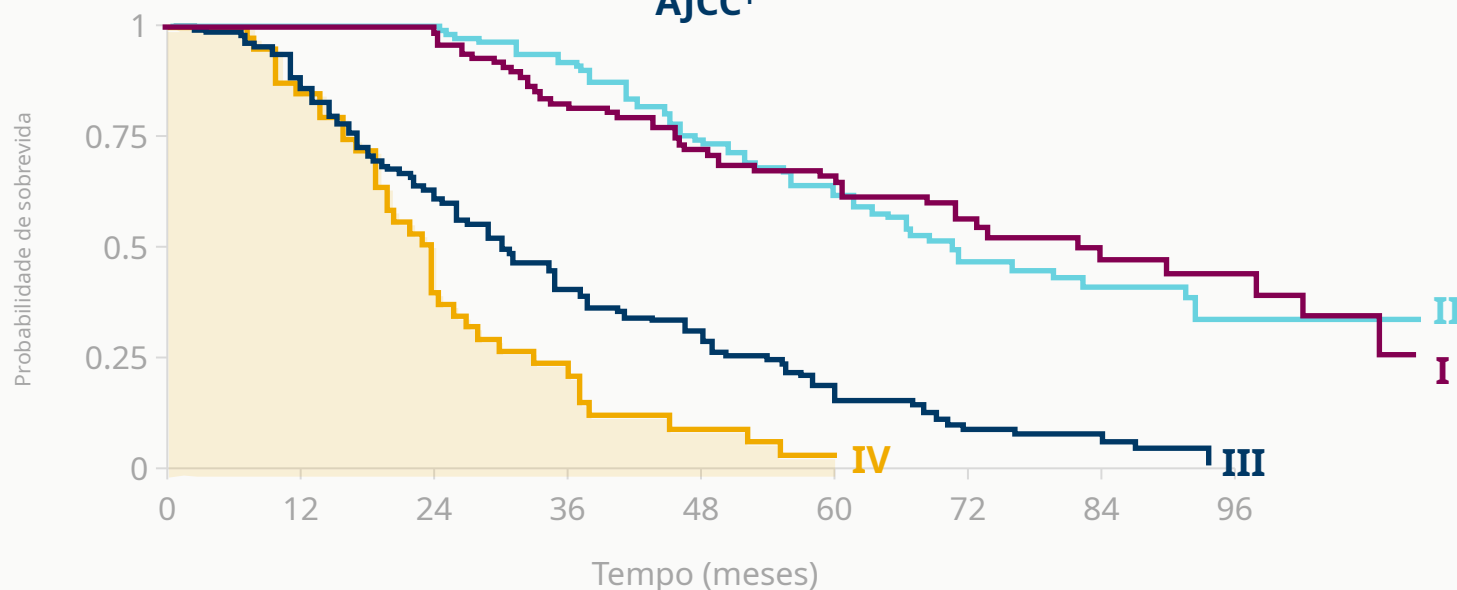


Figura adaptada de Rasouli et al 2021¹



A progressão da doença afeta diretamente o seu prognóstico e **quanto maior o estadiamento do câncer de próstata, menor a sobrevida¹**

Sobrevida relativa de 5 anos por estágio²

Estágio I

~100%

Estágio II

~100%

Estágio III

~95%

Estágio IV (metástases)

~30%



A identificação de alterações BRCA é primordial no cenário do câncer de próstata¹⁻³

Aproximadamente **13,2%** dos pacientes com CPRCm apresentam uma alteração no gene

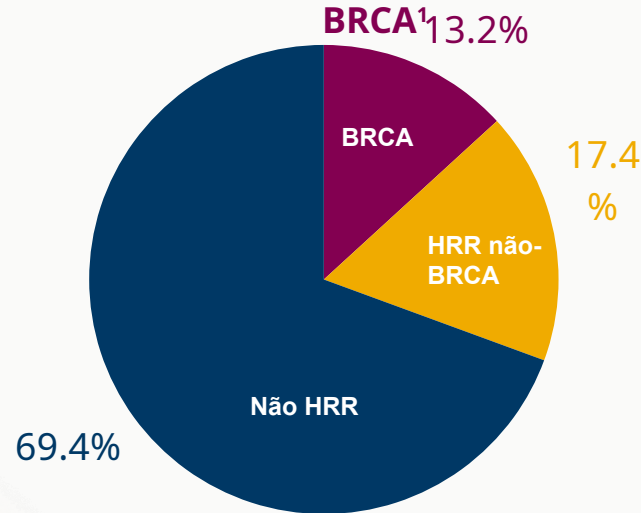


Figura adaptada de Olmos et al 2024¹



Risco maior de desenvolver câncer de próstata:²

BRCA1m - risco 35% maior

(OR 1,35; IC 95% 1,03 a 1,76)

BRCA2m - risco quase três vezes maior

(OR 2,64; IC 95% 1,03–3,42)



BRCAm: quadros clínicos mais graves:³

- Escore de Gleason elevado
- Diagnóstico em estágio avançado
- Envolvimento de linfonodos
- Maior incidência de metástases

ESTUDO DE MUNDO REAL

1L CPRCm: resultados do tratamento com NHAs ou taxanos por subgrupos¹

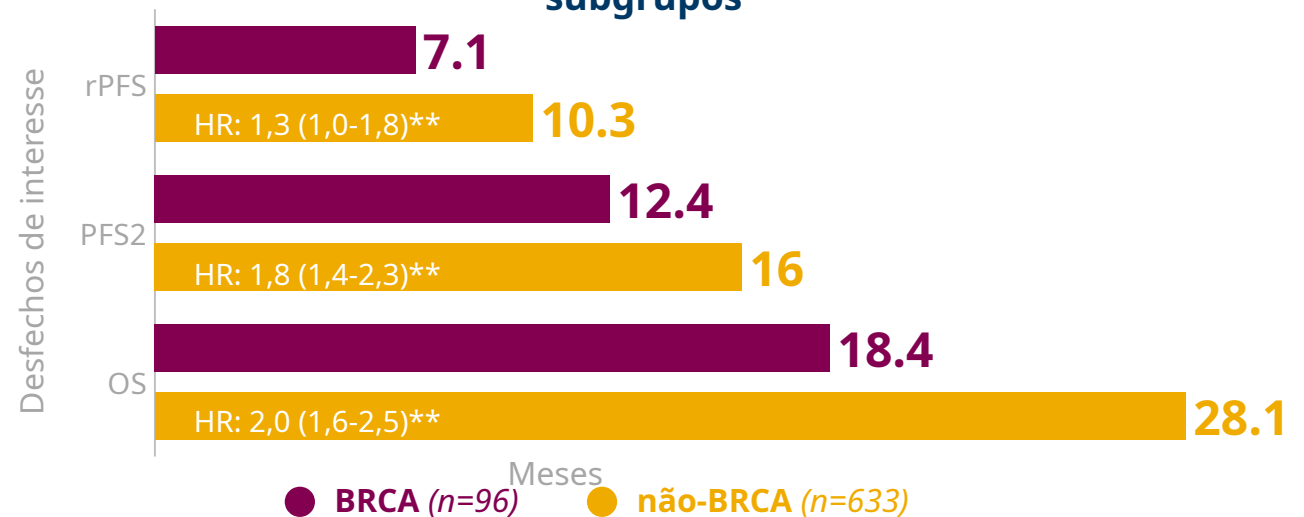


Figura adaptada de Olmos et al 2024¹

1. Olmos D, Lorente D, Alameda D, et al. Treatment patterns and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with and without somatic or germline alterations in homologous recombination repair genes. Ann Oncol. 2024;35(5):458-472. doi:10.1016/j.annonc.2024.01.011 2. Leongamornlert, D. et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. British Journal of Cancer, v. 106, n. 10, p. 1697-1701, 2012. DOI: 10.1038/bjc.2012.146 3. Edwards SM et al. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. Br J Cancer. 2010 Aug 24;103(6):918-924. doi: 10.1038/sj.bjc.6605822



Nenhuma das terapias disponíveis no ROL contempla, de maneira específica e direcionada, a população BRCAm¹⁻⁷

Esquema	Critérios de elegibilidade	Preço da apresentação (PF 18%) ⁸
Enzalutamida ¹	 Pacientes com CPRCm que receberam docetaxel prévio ou que são assintomáticos/levemente sintomáticos após falha de TPA	 R\$ 15.091
Abiraterona + prednisolona ²	 Pacientes com CPRCm que receberam docetaxel prévio ou que são assintomáticos/levemente sintomáticos após falha de TPA	 R\$ 12.425
Docetaxel + prednisolona ³	 Pacientes com CPRCm	 R\$ 4.210
Cabazitaxel + prednisolona ⁴	 Pacientes com CPRCm previamente tratados com um regime à base de docetaxel	 R\$ 24.241
Lutécio-PSMA ⁵	 Pacientes adultos com CPRCm, PSMA+ previamente tratados com ARPI e QT à base de taxano	 R\$ 139.353
Rádio-223 ⁶	 Pacientes com CPRCm que apresentam metástases ósseas, sem metástases viscerais conhecidas	 R\$ 27.300
Pembrolizumab e ⁷	 Pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos irresssecáveis ou metastáticos, TMB-H (≥10 mut/Mb), pós progressão ao tx prévio, sem opções terapêuticas alternativas satisfatórias	 R\$ 20.386



A medicina de precisão pode ajudar a evitar o desperdício, pois permite tratamentos mais direcionados e eficazes para determinada subpopulação⁹

ARPI = Androgen Receptor Pathway Inhibitor (inibidor da via do receptor de andrógeno); CPRCm: câncer de próstata metastático, resistente à castração; QT: quimioterapia; TMB-H = Tumor Mutational Burden High (Alta carga mutacional tumoral); TPA: terapia de privação androgênica; tx = tratamento. 1. Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda., Xtandi (enzalutamida) [bula]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Xtandi> Acessado em Dezembro de 2025; 2. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., Zytiga (acetato de abiraterona) [bula] 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Zytiga> Acessado em Dezembro de 2025 3. Accord Farmacêutica Ltda., docetaxel [bula] 2023. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=155370101> Acessado em Setembro de 2025. 4. Accord Farmacêutica Ltda., cabazitaxel [bula] 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=155370053> Acessado em Setembro de 2025; 5. Novartis Biociências SA, Pluvicto® [bula] 2025. Disponível em <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2024/02/Bula-PLUVICTO-Solucao-Injetavel-Medico.pdf> Acessado em Setembro de 2025; 6. Bayer S.A., Xofigo® [bula] 2023. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=170560104> Acessado em Setembro de 2025 7. MSD, KEYTRUDA® (Pembrolizumabe): Bula do Medicamento 2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Keytruda> Acessado em Dezembro de 2025; 8. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, Lista de preços de medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Acessado em Dezembro de 2025 9. Jeff Lagasse , Precision medicine has potential to reduce wasteful ineffective treatments, study says. Disponível em <https://www.healthcarefinancenews.com/news/precision-medicine-has-potential-reduce-wasteful-ineffective-treatments-study-says> Acessado em Dezembro de 2025



Evidências clínicas

Revisão Sistemática da Literatura de eficácia e segurança de olaparibe para o tratamento de CPRCm com BRCAm incluiu 5 publicações¹⁻⁵

Pergunta de pesquisa:



Olaparibe é eficaz e seguro no tratamento de primeira linha, de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com mutação nos genes BRCA1 e/ou BRCA2, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal?

PICOT	Descrição
P- População	Pacientes adultos com CPRCm com BRCAm cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal
I - Intervenção	Olaparibe
C- Comparadores	Novos agentes hormonais (enzalutamida ou abiraterona + prednisona), quimioterápicos (cabazitaxel ou docetaxel), radiofármacos (lutécio-PSMA ou rádio-223) ou imunoterápicos (pembrolizumabe)
O - Desfechos	SLP SG Tempo até progressão de dor Qualidade de vida (escore FACT-P) TRO Eventos adversos de qualquer gravidade Eventos adversos graus ≥ 3
T - Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados de fase 3 Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados

RESULTADO:

A revisão sistemática inclui 5 publicações:

Artigo	Característica
de Bono, 2020 ¹	Estudo PROfound: primeira publicação
Hussain, 2020 ²	Estudo PROfound: análise de sobrevida global
Mateo, 2023 ³	Estudo PROfound: análise específica para a população BRCAm
Roubaud, 2022 ⁴	Estudo PROfound: análise adicional de segurança
Thiery-Vuillemin, 2022 ⁵	Estudo PROfound: análise de qualidade de vida

CPRCm: câncer de próstata metastático resistente à castração; CPRCnm: câncer de próstata não metastático resistente à castração; CPHSm: câncer de próstata metastático sensível a hormônios; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FACT-P: The Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate; PSMA: Prostate-Specific Membrane Antigen = Antígeno de Membrana Específico da Próstata; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva. 1. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020;382(22):2091-2102; 2. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020;383(24):2345-2357; 3. Mateo J, de Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for the Treatment of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Alterations in BRCA1 and/or BRCA2 in the PROfound Trial. Journal of Clinical Oncology 2024;42:571-83. <https://doi.org/10.1200/JCO.2023.00339>. 4. Roubaud G, Özgüroğlu M, Penel N, et al. Olaparib tolerability and common adverse-event management in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Further analyses from the PROfound study. Eur J Cancer. 2022;170:73-84. 5. Thiery-Vuillemin A, de Bono J, Hussain M, Roubaud G, Procopio G, Shore N, et al. Pain and health-related quality of life with olaparib versus physician's choice of next-generation hormonal drug in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with homologous recombination repair gene alterations (PROfound): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23:393-405. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00017-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00017-1).



PROfound: estudo clínico de fase III, randomizado e controlado de olaparibe vs novo agente hormonal em CPRCm com mutação BRCA ou ATM¹⁻³

População de pacientes

CPRCm diagnosticado;
Presença de mutação qualitativa de HRR no tecido tumoral;
Progressão durante o tratamento com Enzalutamida ou Abiraterona, relatada pelo investigador, para CPHSm, CPRCnm ou CPRCm;
ECOG PS 0-2
Sem tratamento prévio com inibidor de PARP ou qualquer quimioterapia citotóxica para CP;
Uso permitido de quimioterapia anterior com taxano.

Fatores de estratificação

Uso prévio de taxano (sim ou não)
Doença mensurável na linha de base (sim ou não)

COORTE A BRCA 1/2 ou ATM

2:1

Olaparibe 300mg
via oral de 12/12 horas (n = 162)

Enzalutamida
ou Abiraterona (controle) (n = 83)

COORTE B Outros HRRm

2:1

Olaparibe 300mg
via oral de 12/12 horas (n = 94)

Enzalutamida
ou Abiraterona (controle) (n = 48)

Desfecho primário

SLPr por BICR na Coorte A, usando critérios de RECIST 1.1 (tecido mole) e PCWG3 (osso)

Desfechos secundários

TRO confirmada por BICR (Coorte A)
SLPr por BICR (Coorte A+B)
Tempo até progressão da dor (Coorte A)
Sobrevida global (Coorte A)
Segurança e tolerabilidade



O tratamento foi continuado até a progressão da doença ou até a ocorrência de efeitos tóxicos inaceitáveis. Os pacientes que foram designados para o grupo de controle eram elegíveis para receber o tratamento com olaparibe após progressão.

ATM: ataxia-telangiectasia mutada; BICR: Blinded Independent Central Review = Revisão Central Independente Cega; BRCA: Breast Cancer gene 1 e 2; CP: câncer de próstata; CPRCm: câncer de próstata metastático resistente à castração; CPRCnm: câncer de próstata não metastático resistente à castração; CPHSm: câncer de próstata metastático sensível a hormônios; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HRR: gene de reparo de recombinação homóloga; HRRm: mutação no gene de reparo de recombinação homóloga; PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3; QT: quimioterapia; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumours = Critério de avaliação de resposta em tumores sólidos; SLPr: Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica. 1. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020;382(22):2091-2102; 2. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020;383(24):2345-2357; 3. Roubaud G, Özgüroğlu M, Penel N, et al. Olaparib tolerability and common adverse-event management in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Further analyses from the PROfound study. Eur J Cancer. 2022;170:73-84.



PROfound - População BRCA mutada: olaparibe resultou uma redução de 78% no risco de progressão ou morte e 37% no risco de morte¹

Olaparibe apresenta um benefício de sobrevida global significativo para a população de DUT

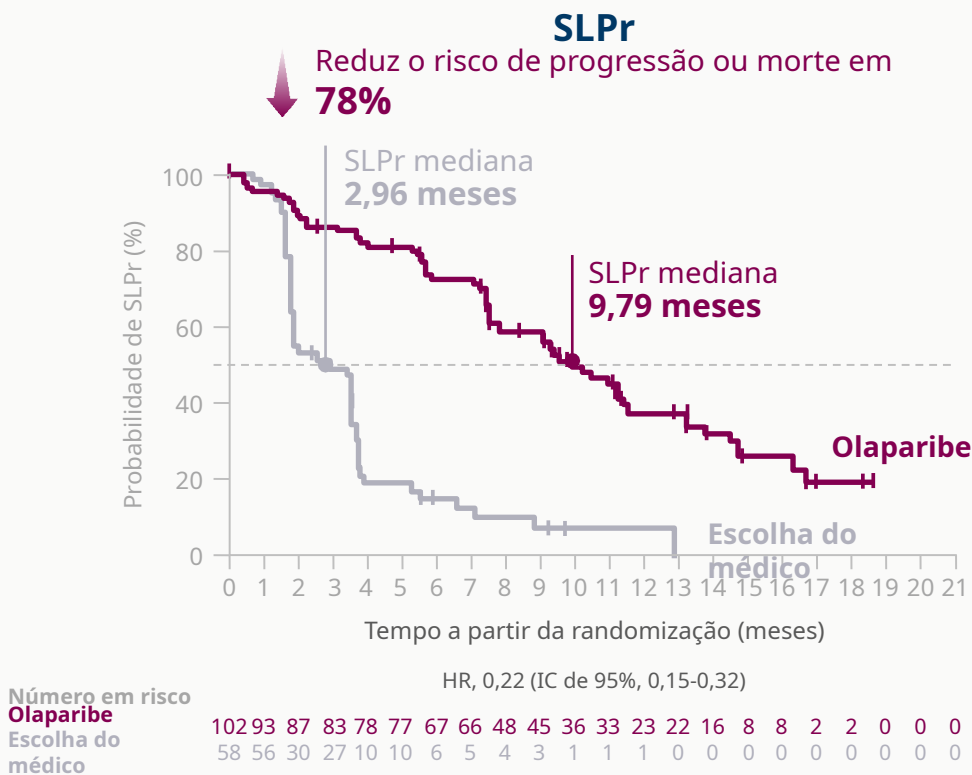


Figura adaptada de Mateo et al 2024¹

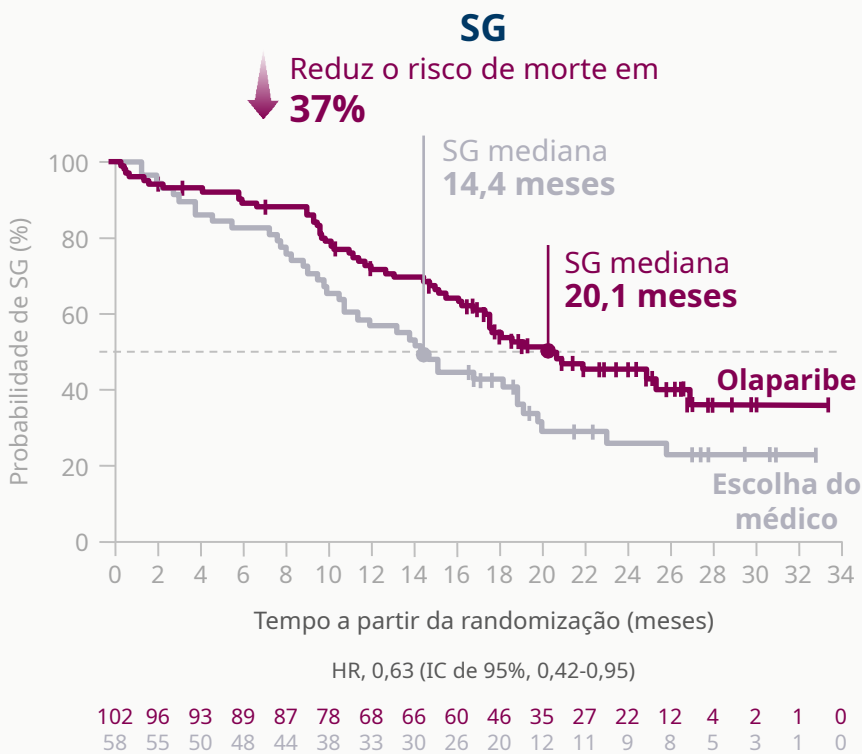


Figura adaptada de Mateo et al 2024¹



69%
dos pacientes
BRCAm do braço
controle fizeram
cross-over para
olaparibe após
progressão
confirmada¹

Escolha do médico = enzalutamida ou abiraterona. BRCA: Breast Cancer gene 1 e 2; DUT: diretriz de utilização; HR: Harzard ratio = razão de risco; SLPr: Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica; SG: sobrevida global. 1. Mateo J, de Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for the Treatment of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Alterations in BRCA1 and/or BRCA2 in the PROfound Trial. Journal of Clinical Oncology 2024;42:571-83. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00339>



PROfound - População BRCA mutada: após métodos de ajuste para cross-over, a redução do risco de morte chegou a 73%^{1,2}

Análises de sensibilidade com Rank-Preserving Structural Failure Time Models (RPSFTM) para olaparibe vs. Controle:

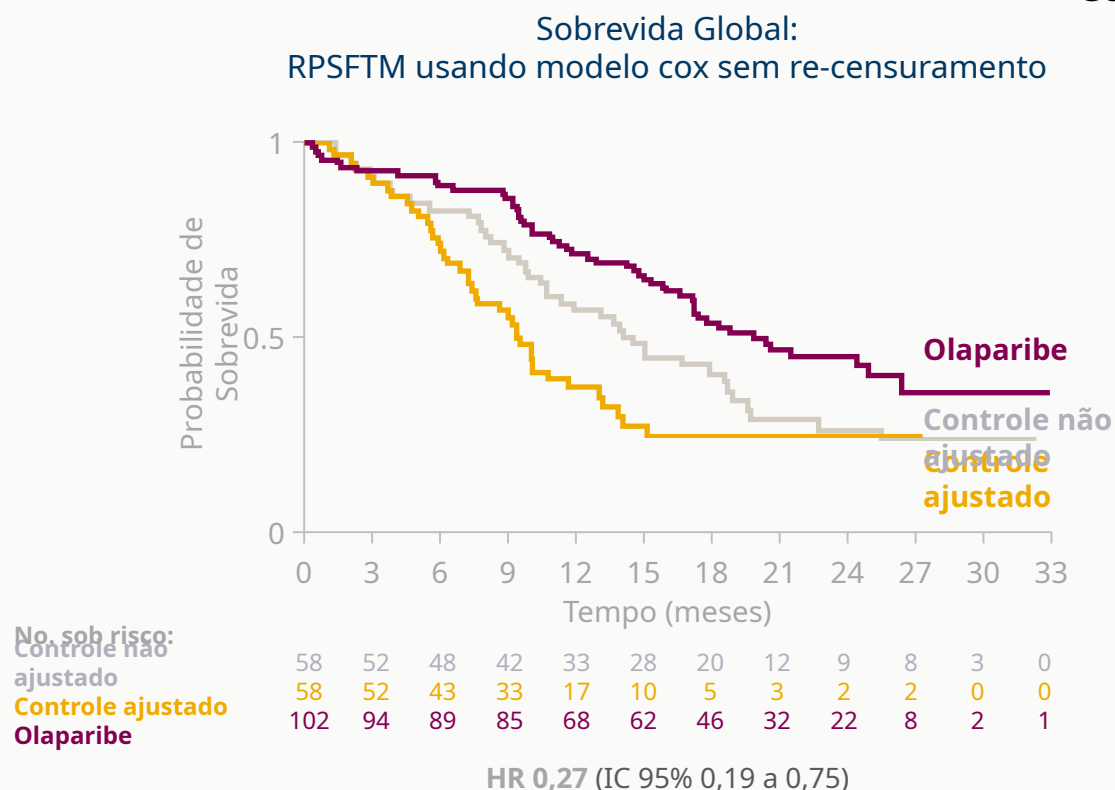


Figura adaptada de Mateo et al 2023¹

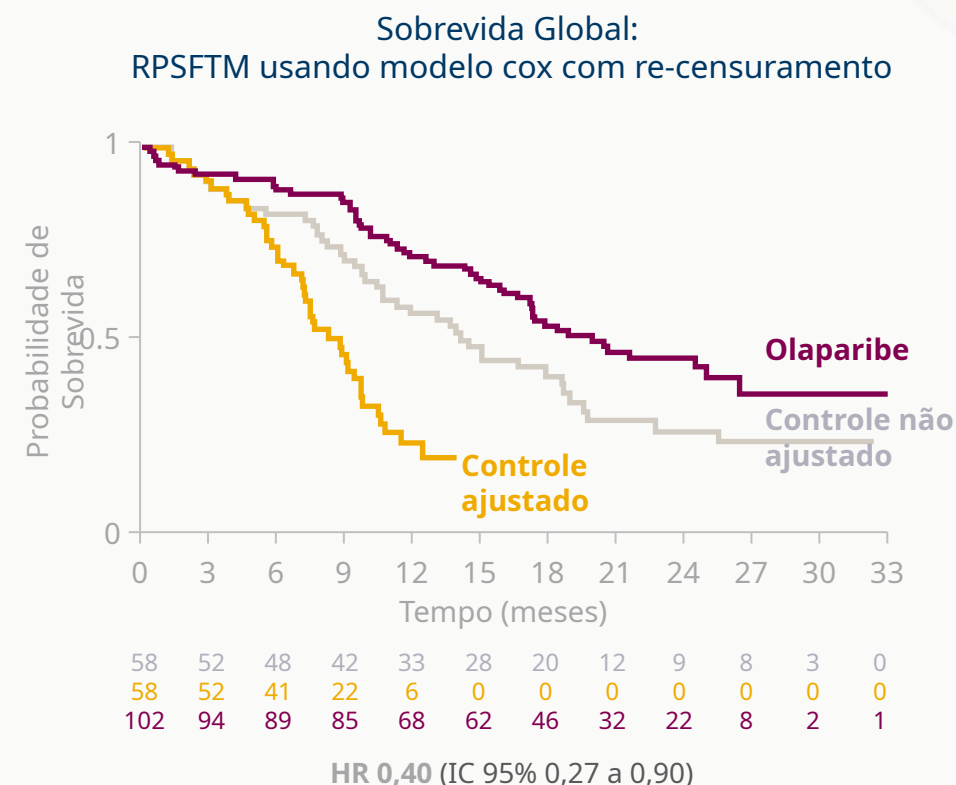


Figura adaptada de Mateo et al 2023¹



PROfound: olaparibe foi bem tolerado e apresenta um perfil de segurança consistente e conhecido em outras indicações aprovadas¹

Eventos adversos mais comuns (todas as causalidades), ocorridos em >10% dos pacientes em qualquer um dos grupos de tratamento (classificados pelo CTCAE v4.03)

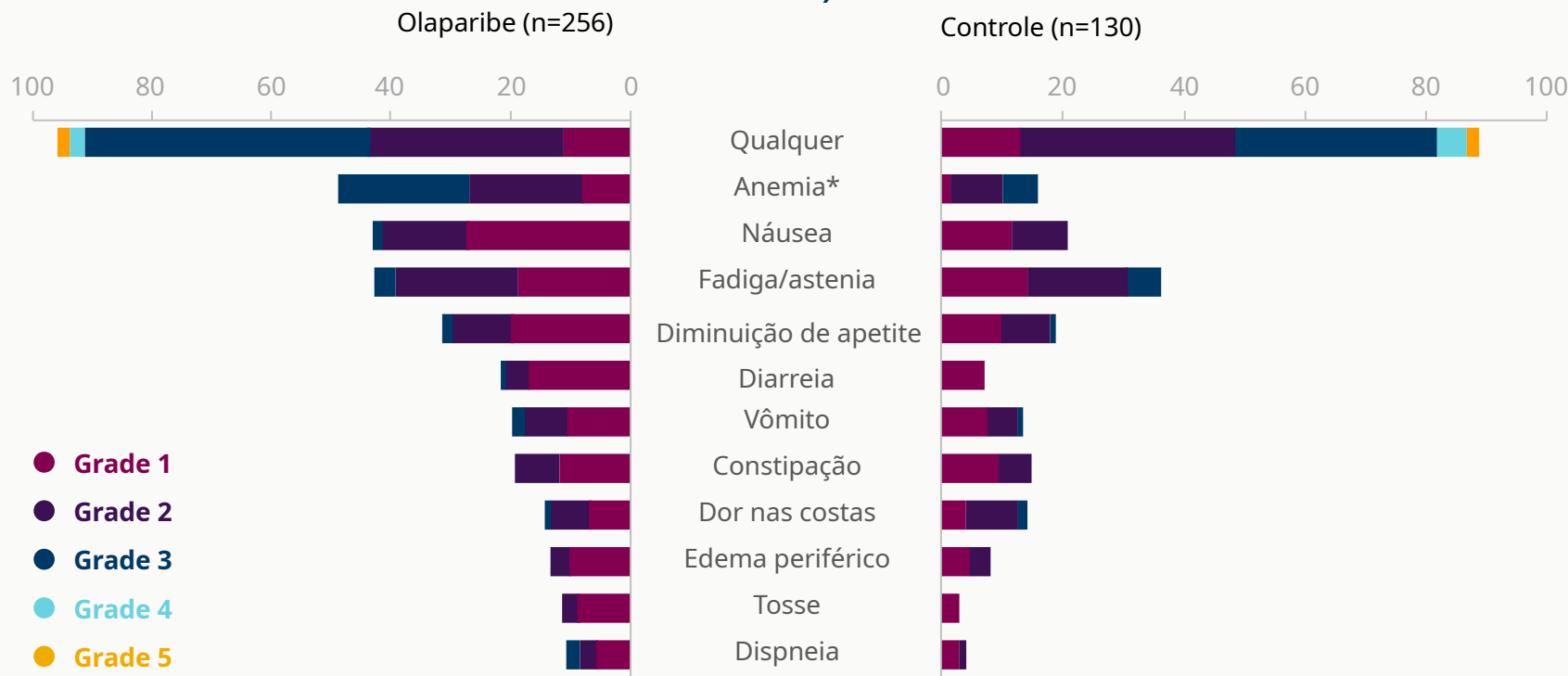


Figura adaptada de Roubaud et al 2022¹

Os quatro **eventos adversos mais comuns** observados no estudo PROfound foram, em geral, **maneáveis, não exigindo descontinuação do tratamento**, o que permitiu que os pacientes permanecessem em tratamento enquanto houvesse benefício clínico

O **tempo médio de início** dos eventos adversos mais comuns foi de **2 meses** e foram normalmente **resolvidos dentro de 6 meses**

Entre os eventos adversos mais frequentes (>10%), no grupo olaparibe foi observado um evento adverso de Grau 4 (anemia), sem ocorrência de eventos de Grau 5. No grupo controle, não foram observados eventos adversos acima de Grau 3. *A anemia é reportada como um 'termo agrupado', com base nos termos preferenciais do MedDRA, e inclui anemia, redução dos níveis de hemoglobina, diminuição da contagem de hemácias, redução do hematócrito, eritropenia, anemia macrocítica, anemia normocrômica, anemia normocrômica normocrômica e anemia normocrômica. 1. Roubaud G, Özgüroğlu M, Penel N, et al. Olaparib tolerability and common adverse-event management in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Further analyses from the PROfound study. Eur J Cancer. 2022;170:73-84



PROfound - Coorte A (BRCA + ATM): olaparibe foi associado a uma melhor QoL ao longo do tempo vs. comparador ¹

O escore total do FACT-P sugere que a qualidade de vida foi similar entre os grupos no baseline e favoreceu olaparibe ao longo do tratamento na Coorte A¹. Além disso, mais pacientes no braço olaparibe reportaram melhora da QoL vs. comparador.

Coorte A

Média do escore total FACT-P e IC 95% ao longo do tempo¹

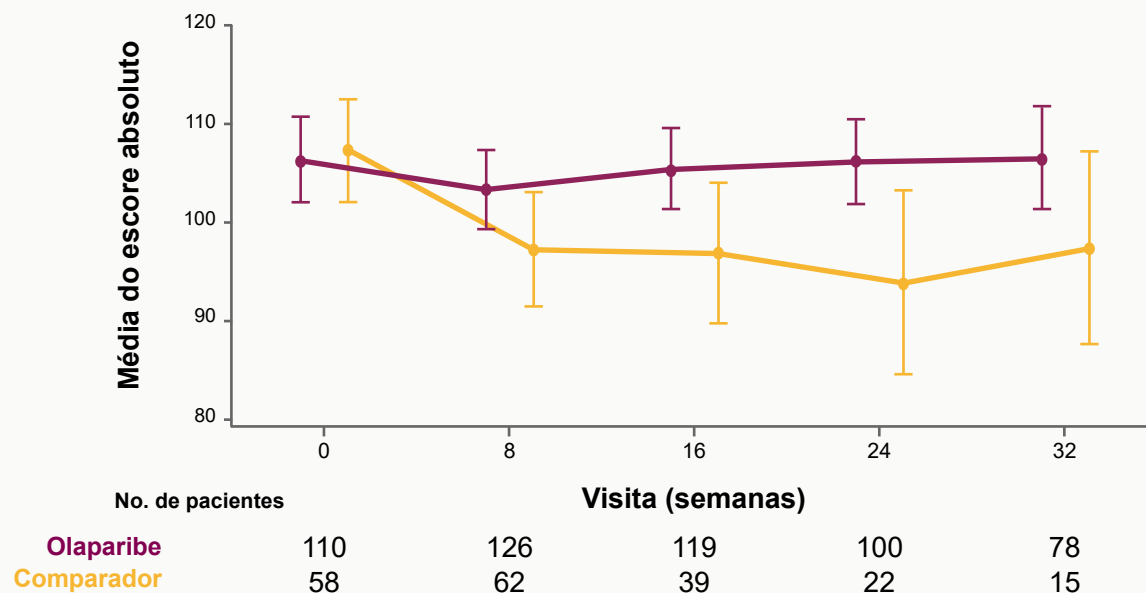


Figura adaptada de Thiery-Vuillemin A et al 2024¹

Coorte A:

Melhora da QoL relatada pelo paciente após o tratamento com olaparibe vs. comparador ¹

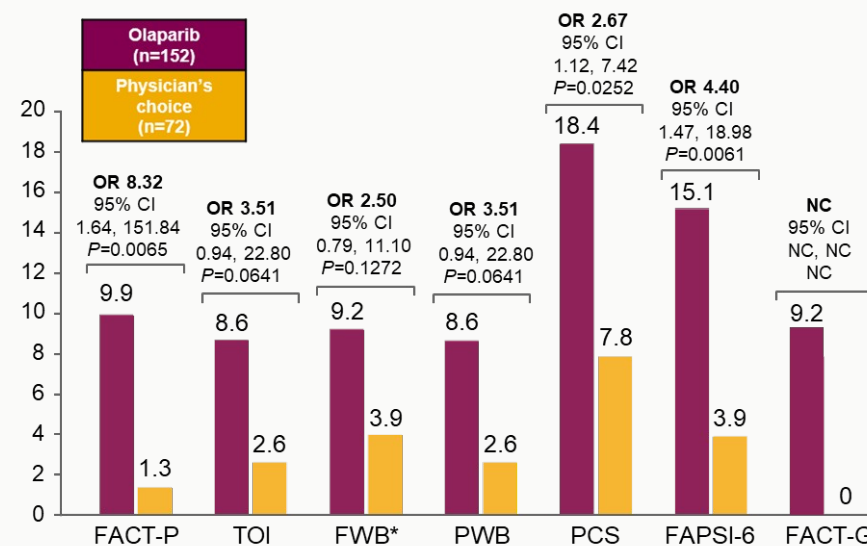


Figura adaptada de Thiery-Vuillemin A et al 2024¹



Olaparibe é recomendado por todas as diretrizes clínicas nacionais e internacionais para CPRCm com BRCAm¹⁻⁶

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)¹

American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁵

European Association of Urology (EAU)²

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁶
Regime preferencial

European Society for Medical Oncology (ESMO)^{3,4}

O escore ESMO-MCBS é uma escala que varia de 1 a 5.⁷

3
Score

Indication Details

Control Arm	Enzalutamide or abiraterone (crossover allowed)
EMA Therapeutic Indication	Olaparib for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and BRCA1/2-mutations (germline and/or somatic) who have progressed following prior therapy that included a new hormonal agent.
FDA Therapeutic Indication	Olaparib for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic homologous recombination repair (HRR) gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), who have progressed following prior treatment with enzalutamide or abiraterone.
Tumour Type	Genitourinary cancers
Tumour Sub-type	Prostate cancer
Tumour Stage	Metastatic
Tumour Sub-group	Patients with ≥1 alteration in BRCA1, BRCA2 or ATM (Cohort A)
Trial Name	PROfound
NCT Number	NCT02987543
Trial Phase	Phase III

Fonte: ESMO Scorecards⁷

ASCO: American Society of Clinical Oncology; BRCA: Breast Cancer gene 1 e 2; CPRCm: câncer de próstata metastático resistente à castração; ESMO: European Society of Medical Oncology; EUA: European Association of Urology; MCBS: Magnitude of Clinical Benefit Scale; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; SBOC: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 1. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos - Próstata: doença avançada 2025. <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2025/pdf/Diretrizes-SBOC-2025---Prostata-avancado-v6-FINAL.pdf> (accessed July 17, 2025). 2. European Association of Urology (EAU). EAU - Prostate Cancer 2025. https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2025_2025-03-24-120144_rinw.pdf (accessed July 21, 2025). 3. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2020;31:1119–34. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>. 4. Fizazi K, Gillessen S. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. Annals of Oncology 2023;34:557–63. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.015>. 5. Garje R, Riaz I Bin, Naqvi SAA, Rumble RB, Taplin M-E, Kungel TM, et al. Systemic Therapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology 2025;43:2311–34. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00007>. 6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Prostate Cancer v2.2026 (accessed november, 2026). 7. ESMO-MBC Scorecards. Disponível em: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards>. Acessado em novembro de 2025



Evidências econômicas

O modelo de custo-utilidade foi estruturado para cálculo do RCUI de olaparibe versus novos agentes hormonais



Característica	Descrição
Perspectiva	Sistema de Saúde Suplementar
Resultados	AVGs AVAQs
Horizonte temporal	40 anos
Tipo de modelo	Modelo do tipo sobrevida particionada
Duração do ciclo	28 dias
População	Pacientes adultos com CPRCm e BRCAm, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal
Tratamento	Olaparibe
Comparadores	Novos agentes hormonais (enzalutamida ou abiraterona + prednisona)



O valor de custo-efetividade de olaparibe é menor do que a mediana de oncológicos já incorporados na ANS¹

Resultado de custo-utilidade (PF 0%)

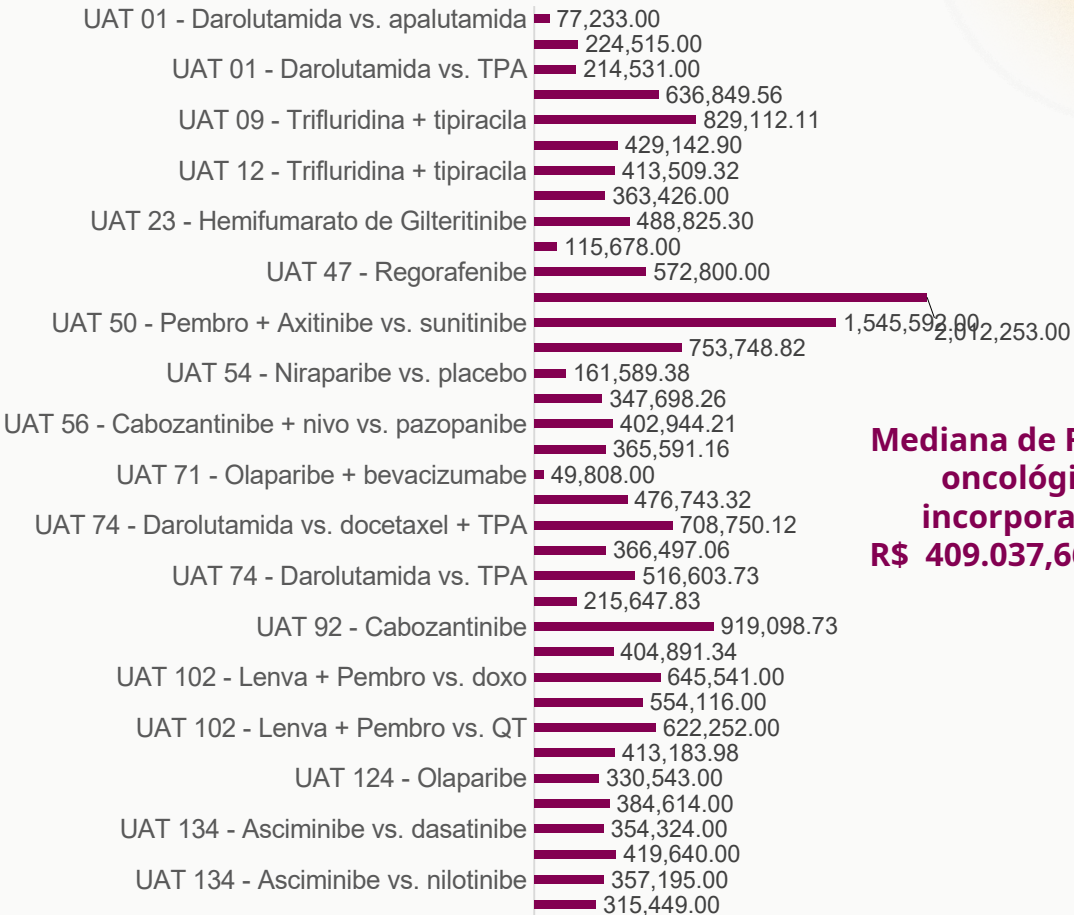
Tratamento	Tratamento padrão	Olaparibe	Incremental
AVGs	0,85	2,82	1,96
AVAQs	0,60	1,97	1,37
Custo total	R\$ 219.458	R\$ 494.122	R\$ 274.663
RCEI - custo / AVG			R\$ 139.911
RCUI - custo / AVAQ			R\$ 200.823

Resultado de custo-utilidade (PF 18%)

Tratamento	Tratamento padrão	Olaparibe	Incremental
AVGs	0,85	2,82	1,96
AVAQs	0,60	1,97	1,37
Custo total	R\$ 252.464	R\$ 586.549	R\$ 334.085
RCEI - custo / AVG			R\$ 170.179
RCUI - custo / AVAQ			R\$ 244.270

Cenário mais provável –PF 0%: 25 das 27 unidades da federação aderiram ao convênio CONFAZ 132/2021

Resultados da razão incremental de custo-efetividade (RCEI) dos oncológicos incorporados na ANS (2022-2025)



Mediana de RCEI dos oncológicos incorporados:
R\$ 409.037,66¹/AVAQ

AVGs: Anos de vida ganhos AVAQs: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-efetividade incremental. 1. Agência Nacional de Saúde (ANS). Painel de Informações do Rol. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoieYmM0ZmVkJUtNmQwYi00NjYxLTk4MjYtMmQxYTZhNDc3ZTZhIiwidCI6IjlkYmE0ODBiLTNmYTctNDJmNC1iYmEzLTBmYjEzNzVmYmU1Zij9.> Acessado em: janeiro de 2026 2. CONVÊNIO ICMS Nº 132, DE 3 DE SETEMBRO DE 2021. Disponível em: <https://app1.sefaz.mt.gov.br/sistema/legislacao/legislacaotribut.nsf/7c7b6a9347c50f55032569140065ebbf/3f4e9e1b1d01369a0425874a0049ed87?OpenDocument> Acessado em Dezembro de 2025



As análises de sensibilidade evidenciam a **robustez** do modelo econômico

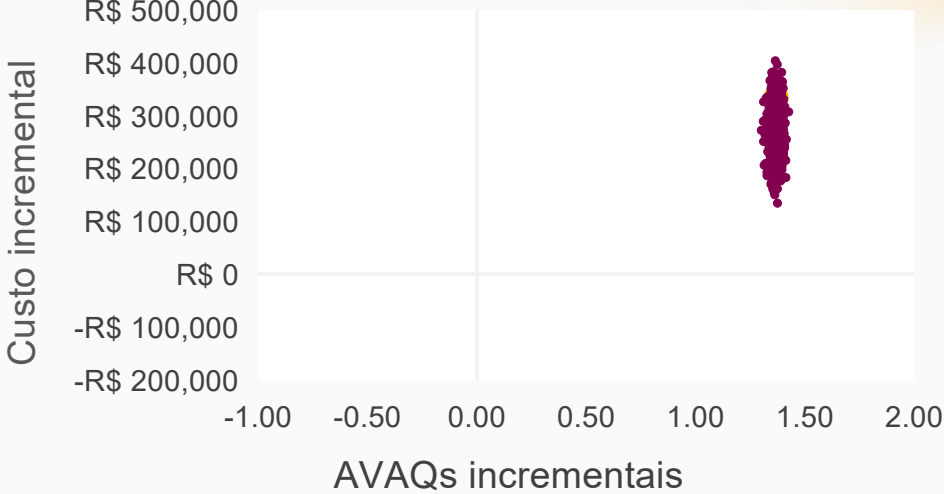
Análise de sensibilidade determinística (PF 0%)

Custos olaparibe (por ciclo) (R\$ 31.444,98 a R\$ 47.167,47)	R\$ 149,359	R\$ 252,288
Taxa de descontinuação olaparibe (4,9% a 9,4%)	R\$ 163,715	R\$ 217,947
Taxa de desconto (4,0% a 6,0%)	R\$ 193,519	R\$ 207,911
Custo total medicamentos subsequentes (R\$ 201.556,29 a R\$ 302.334,44)	R\$ 194,570	R\$ 207,077
Idade de início (47,0 a 86,0)	R\$ 197,525	R\$ 209,591
Utilidade SPP (0,654 a 0,699)	R\$ 196,313	R\$ 205,633
Custos SLP manutenção (R\$ 443,41 a R\$ 665,12)	R\$ 198,748	R\$ 202,899
Custo eventos adversos olaparibe (R\$ 7.334,38 a R\$ 11.001,57)	R\$ 199,483	R\$ 202,164
Utilidade SLP (0,724 a 0,751)	R\$ 199,738	R\$ 201,939
Custo eventos adversos NAH (R\$ 5.965,02 a R\$ 8.947,53)	R\$ 199,733	R\$ 201,914
Custo associado ao óbito (R\$ 24.197,75 a R\$ 36.296,63)	R\$ 200,328	R\$ 201,319
Horizonte temporal (anos) (27,2 a 40,8)	R\$ 200,753	R\$ 201,273

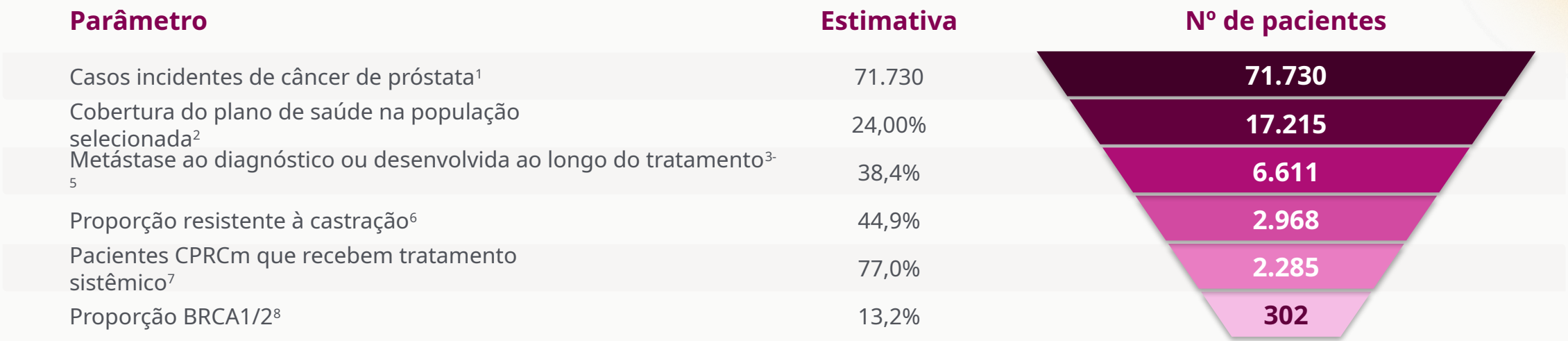
Razão de custo-efetividade incremental

● Parâmetro Aumentado ● Parâmetro Reduzido

Análise de sensibilidade probabilística (PF 0%)



Por ser uma medicina de precisão, olaparibe direciona o tratamento para uma população mais selecionada¹⁻⁸



		Cenário base			Incorporação lenta		Incorporação rápida	
Ano após incorporação	Ano	População elegível	Taxa de incorporação	Novos pacientes	Taxa de incorporação	Novos pacientes	Taxa de incorporação	Novos pacientes
1	2026	302	40,0%	121	20%	60	60%	181
2	2027	303	50,0%	151	25%	76	75%	227
3	2028	304	60,0%	182	30%	91	90%	274
4	2029	304	70,0%	213	35%	106	100%	304
5	2030	305	80,0%	244	40%	122	100%	305

1. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS Tabnet 2024. Disponível em http://www.ans.gov.br/ansabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_cc.def Acessado em Setembro de 2025. 2. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Brasil: Estimativa de novos casos para o ano de 2023. Disponível em <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil> Acessado em Setembro de 2025. 3. Braga SFM, Silva RP da, Guerra Junior AA, Cherchiglia ML. Prostate Cancer Survival and Mortality according to a 13-year retrospective cohort study in Brazil: Competing-Risk Analysis. Revista Brasileira de Epidemiologia 2021;24. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210006>. 4. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics 2001;49:937-46. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)01516-9](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)01516-9). 5. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2023;388:1547-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214122>. 6. Thurin NH, Rouyer M, Gross-Goupil M, Rebillard X, Soulié M, Haaser T, et al. Epidemiology of metastatic castration-resistant prostate cancer: A first estimate of incidence and prevalence using the French nationwide healthcare database. Cancer Epidemiol 2020;69:101833. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101833>. 7. George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovsky J, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. Clin Genitourin Cancer 2020;18:284-94. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.12.019>. 8. Olmos D, Lorente D, Alameda D, Cattrini C, Romero-Laorden N, Lozano R, et al. Treatment patterns and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with and without somatic or germline alterations in homologous recombination repair genes. Annals of Oncology 2024;35:458-72. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.01.011>.



Ter uma população específica e direcionada permite que o impacto orçamentário seja mais gerenciável

Resultado de impacto orçamentário (PF 0%)

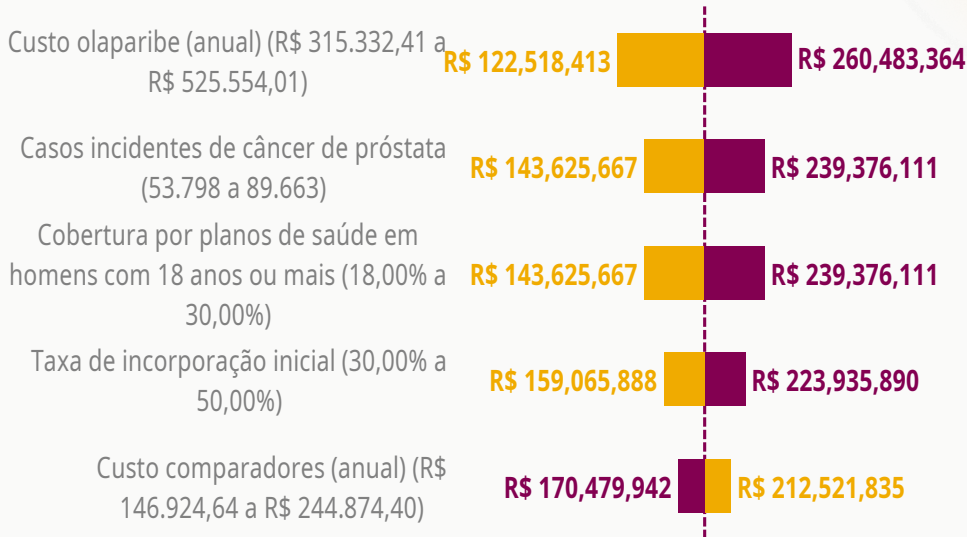
Ano após incorporação	Cenário base	Incorporação lenta	Incorporação rápida
Ano 1	R\$ 47.203.166	R\$ 36.863.822	R\$ 57.542.511
Ano 2	R\$ 63.676.492	R\$ 47.594.728	R\$ 79.758.256
Ano 3	R\$ 71.091.386	R\$ 51.471.486	R\$ 90.711.286
Ano 4	R\$ 78.206.920	R\$ 55.104.330	R\$ 98.700.488
Ano 5	R\$ 85.346.347	R\$ 58.739.502	R\$ 100.698.011
Acumulado em 5 anos	R\$ 191.500.889	R\$ 95.750.444	R\$ 273.387.129

Resultado de impacto orçamentário (PF 18%)

Ano após incorporação	Cenário base	Incorporação lenta	Incorporação rápida
Ano 1	R\$ 56.910.748	R\$ 44.120.953	R\$ 69.700.542
Ano 2	R\$ 76.939.447	R\$ 57.070.367	R\$ 96.808.527
Ano 3	R\$ 86.062.166	R\$ 61.823.670	R\$ 110.300.661
Ano 4	R\$ 94.832.509	R\$ 66.292.837	R\$ 120.144.815
Ano 5	R\$ 103.636.871	R\$ 70.769.418	R\$ 122.587.719
Acumulado em 5 anos	R\$ 236.608.992	R\$ 118.304.496	R\$ 337.769.515

Cenário mais provável –PF 0%: 25 das 27 unidades da federação aderiram ao convênio CONFAZ 132/2021

Análise de sensibilidade determinística (PF 0%)



Impacto orçamentário acumulado em cinco anos

● Parâmetro Aumentado ● Parâmetro Reduzido



Olaparibe está incorporado para CPRCm com BRCAm pelas principais agências de ATS¹⁻⁴


Canada's Drug and Health
Technology Agency¹

Canadá

Abril
2021


Haute Autorité de
Santé (HAS)²

França

Maio
2021


Gemeinsame
Bundesausschuss (G-BA)³
Alemanha

Junho
2021


Scottish Medicines
Consortium⁴

Escócia

Setembro
2021


National Institute for
Health and Care
Excellence⁵
Reino Unido

Maio
2023

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Olaparib (Lynparza) for metastatic castration-resistant prostate cancer - Details 2021. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/olaparib-lynparza-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details> Acessado em setembro de 2025 2. Haute Autorité de Santé (HAS). LYNPARZA (olaparib) - Prostate 2021. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264984/en/lynparza-olaparib-prostate 3. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung). Disponível em: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4857/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-615_BAnz.pdf 4. Scottish Medicines Consortium (SMC). Olaparib 100mg and 150mg film-coated tablets (Lynparza®) 2021. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/media/6338/olaparib-lynparza-final-september-2021-for-website.pdf> Acessado em setembro de 2025 5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Olaparib for previously treated BRCA mutationpositive hormone-relapsed metastatic prostate cancer 2023. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta887/resources/olaparib-for-previously-treated-brca-mutationpositive-hormonerelapsed-metastatic-prostate-cancer-pdf-82613738657221> Acessado em setembro de 2025



A incorporação de olaparibe vai ao encontro da lógica do **uso racional de recursos de saúde**



Pacientes com mutação BRCA1/2 têm pior prognóstico clínico e piores desfechos com terapias padrão^{1,2}



Nenhuma opção terapêutica específica para pacientes com mutação de BRCA está disponível no ROL de procedimentos da Saúde Suplementar³⁻⁹



Benefício em SLPr e SG: Olaparibe reduziu em 78% o risco de progressão ou morte e 37% o risco de morte vs. novos agentes hormonais na população BRCaM^{1,2}



O tratamento com olaparibe apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) razoável para a perspectiva da saúde suplementar (R\$ 200.823/QALY)



A medicina de precisão direciona o tratamento para uma população mais selecionada,³⁻⁵ o que possibilita um impacto orçamentário gerenciável (~ R\$ 191 milhões) em cinco anos

1 - de Bono J, et al. N Engl J Med. 2020;382:2091–2102 2 - Mateo J, de Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for the Treatment of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Alterations in BRCA1 and/or BRCA2 in the PROfound Trial. Journal of Clinical Oncology 2024;42:571–83. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00339>. 3 - Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.. Xtandi (enzalutamida) [bula]. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Xtandi> acessado em dezembro de 2025 4. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Zytiga (acetato de abiraterona) [bula] 2025. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Zytiga> acessado em dezembro de 2025 5. Accord Farmacêutica Ltda. docetaxel [bula] 2023. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=155370101> acessado em setembro de 2025. 6. Accord Farmacêutica Ltda. cabazitaxel [bula] 2023. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=155370053> Acessado em Setembro de 2025. 7. Novartis Biociências SA. Pluvicto® [bula] 2025. Disponível em <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2024/02/Bula-PLUVICTO-Solucao-Injetavel-Medico.pdf> Acessado em Setembro de 2025. 8. Bayer S.A. Xofigo® [bula] 2023. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=170560104> Acessado em Setembro de 2025. 9. MSD. KEYTRUDA® (Pembrolizumabe); Bula do Medicamento 2020. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Keytruda> Acessado em Dezembro de 2025. 10. Jeff Lagasse , Precision medicine has potential to reduce wasteful ineffective treatments, study says. Disponível em: <https://www.healthcarefinancenews.com/news/precision-medicine-has-potential-reduce-wasteful-ineffective-treatments-study-says> Acessado em dezembro de 2025





Obrigada(o)



Para reportar uma queixa técnica, eventos adversos ou solicitar informações médicas referentes aos produtos AstraZeneca, utilize o formulário web **Champion, acessível através do QR Code**. A sua colaboração é fundamental para garantir a segurança e eficácia contínua de nossos produtos.

iNFO.MED
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578

SAC **0800 014 5578**
sac@astrazeneca.com



Olaparibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com mutação nos genes BRCA1 e/ou BRCA2, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal

48ª Reunião do COSAÚDE – 25 de fevereiro de 2026

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Luiza Leal do Nascimento Costa
Analista Técnico na FenaSaúde

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

Proposta de Diretriz de Utilização

Substância	Localização	Indicação
Olaparibe	Ovário	Tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, com mutação BRCA, sensível à quimioterapia baseada em platina (resposta completa ou parcial). (Incluído pela RN nº 542, a partir de 01/09/2022)
	Ovário	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) ou avançado, com mutação BRCA, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina. (Incluído pela RN nº 542, a partir de 01/09/2022)
	Ovário	Em associação a bevacizumabe, para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado (FIGO III-IV) de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) com status HRD positivo e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina. (Incluído pela RN nº 577, a partir de 09/05/2023)
	Mama	Tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo, com mutação BRCA, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. (Incluído pela RN nº 605/2024, a partir de 01/07/2024)
	Próstata	Tratamento, em primeira linha, de adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com mutação nos genes BRCA1 e/ou BRCA2, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal.

Próstata

Tratamento, em primeira linha, de adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com mutação nos genes BRCA1 e/ou BRCA2, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal.

PERGUNTA PICO

PICOT	Descrição
População	Pacientes adultos com CPRCm com BRCAm cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal (administrado por CPRCm, CPHSm ou CPRCnm)
Intervenção	Olaparibe
Comparador	Novos agentes hormonais (enzalutamida ou abiraterona + prednisona), quimioterápicos (cabazitaxel ou docetaxel), radiofármacos (lutécio-PSMA ou rádio-223) ou <u>imunoterápicos (pembrolizumabe)</u>
Desfechos	Primários: -SLP -SG -Tempo até progressão de dor -Qualidade de vida (escore FACT-P) Secundários: -TRO
	-Eventos adversos de qualquer gravidade -Eventos adversos graus ≥ 3
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado de fase 3 Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; TRO: taxa de resposta objetiva; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*.

- Um total de cinco estudos apresentados do mesmo ECR – Estudo PROfound
- Não foram apresentados estudos que compararam olaparibe com quimioterapia ou radiofármacos



Panorama de evidências – Estudo PROfound

Desenho: Ensaio clínico fase III, randomizado 2:1, **aberto**

População: Pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que progrediram durante o tratamento com enzalutamida ou abiraterona

Publicações do estudo PROfound	Desenho do estudo
de Bono, 2020	• Estudo pivotal • Desfecho primário: SLP baseada em imagem (avaliada por comitê independente) • Análise da eficácia e segurança de olaparibe versus enzalutamida ou abiraterona em duas coortes diferentes de pacientes ✓ Coorte A: Pacientes com mutação nos genes BRCA1, BRCA2 ou ATM ✓ Coorte B: Pacientes com mutação nos genes BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D e RAD54L • Seguimento: 24 meses
Hussain, 2020	• Análise final da SG • Reporta resultados de eficácia de ambas as coortes • Seguimento: 34 meses
Robaud, 2022	• Segurança
Mateo, 2023	• Análise post hoc exploratória do estudo PROfound da coorte de pacientes com mutação BRCA (somente BRCA1, somente BRCA2 ou BRCA1 e/ou BRCA2 alguma outra mutação HRR) • Reportadas as medianas de SG • Seguimento: 34 meses
Thierry-Vuillemin, 2022	• QVRS



ECR *PROfound* – características do *baseline*

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

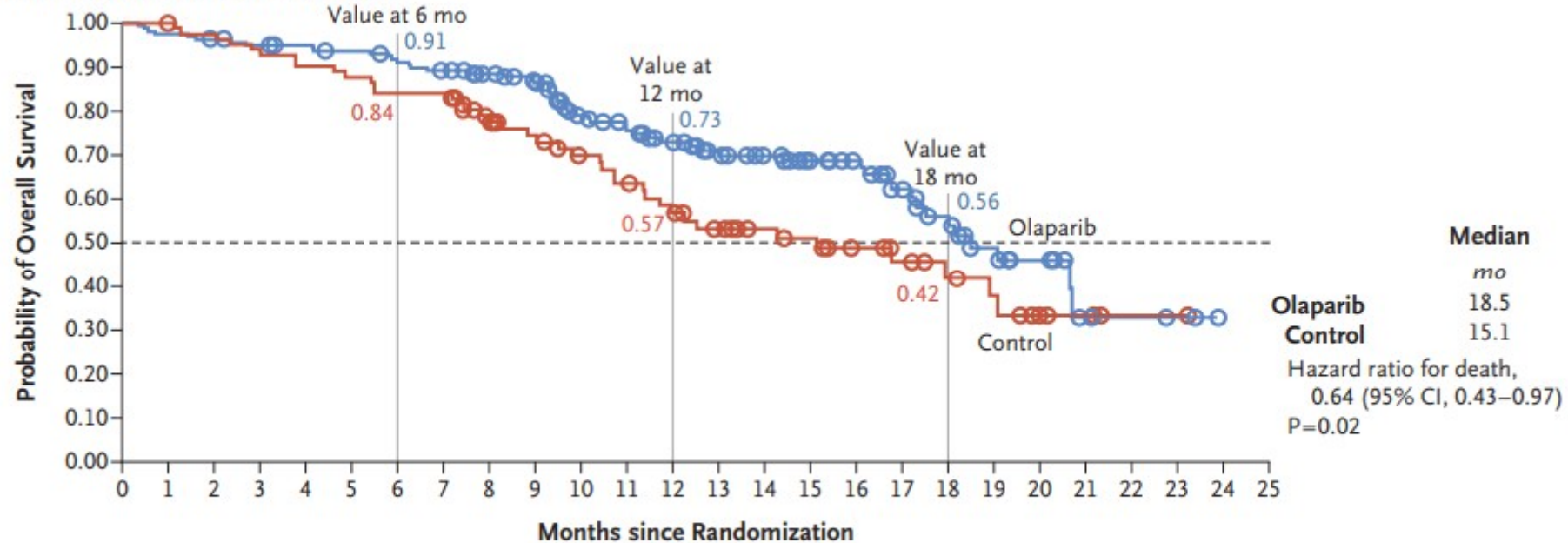
Characteristic	Cohort A	
	Olaparib (N = 162)	Control (N = 83)
Median age at randomization (range) — yr	68 (47–86)	67 (49–86)
Age ≥65 yr at randomization — no. (%)	108 (67)	60 (72)
Metastatic disease at initial diagnosis — no. (%)	38 (23)	19 (23)
Missing data	7 (4)	4 (5)
Gleason score ≥8 — no./total no. (%)†	105/157 (67)	54/80 (67)
Patients with alterations in a single gene — no. (%)‡		
BRCA1	8 (5)	5 (6)
BRCA2	80 (49)	47 (57)
ATM	60 (37)	24 (29)
CDK12	NA	NA

- Mais de um terço da população da coorte A não se enquadra na DUT proposta

EVIDÊNCIAS APRESENTADAS – ECR PROfound – Bono, 2020

SG interina

B Interim Overall Survival in Cohort A

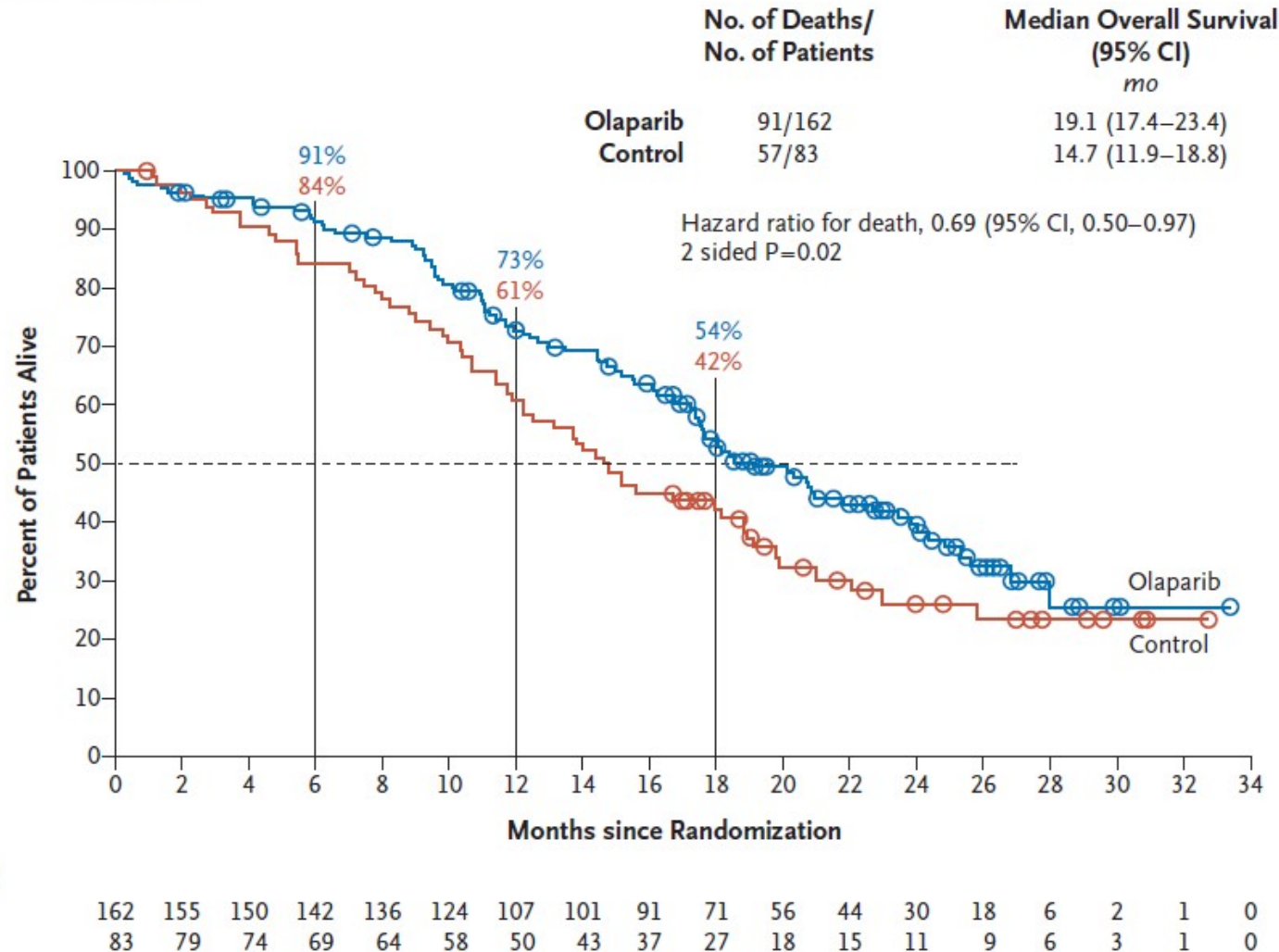


No. at Risk

Olaparib	162	158	155	152	150	147	141	136	125	115	95	86	76	67	59	50	46	33	26	17	11	4	3	2	0	0
Control	83	82	79	76	74	72	69	69	54	50	44	40	34	29	25	23	18	15	11	9	6	3	1	1	0	0

EVIDÊNCIAS APRESENTADAS – ECR *PROfound* – Hussain, 2020

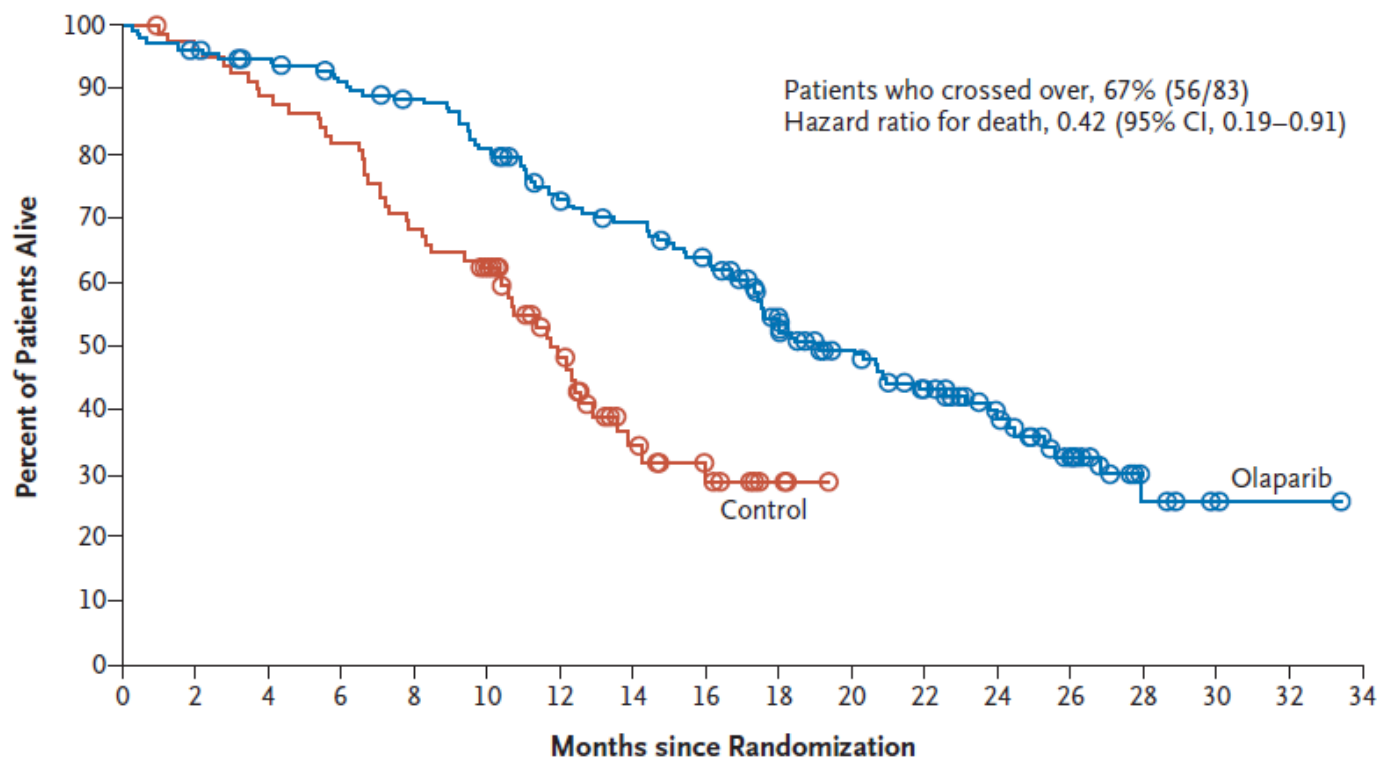
A Overall Survival in Cohort A



- Ganho de 4,4 meses
- Mais de um terço da população da coorte A não se enquadra na DUT proposta

EVIDÊNCIAS APRESENTADAS – ECR *PROfound* – Hussain, 2020

B Crossover-Adjusted Analysis of Overall Survival in Cohort A



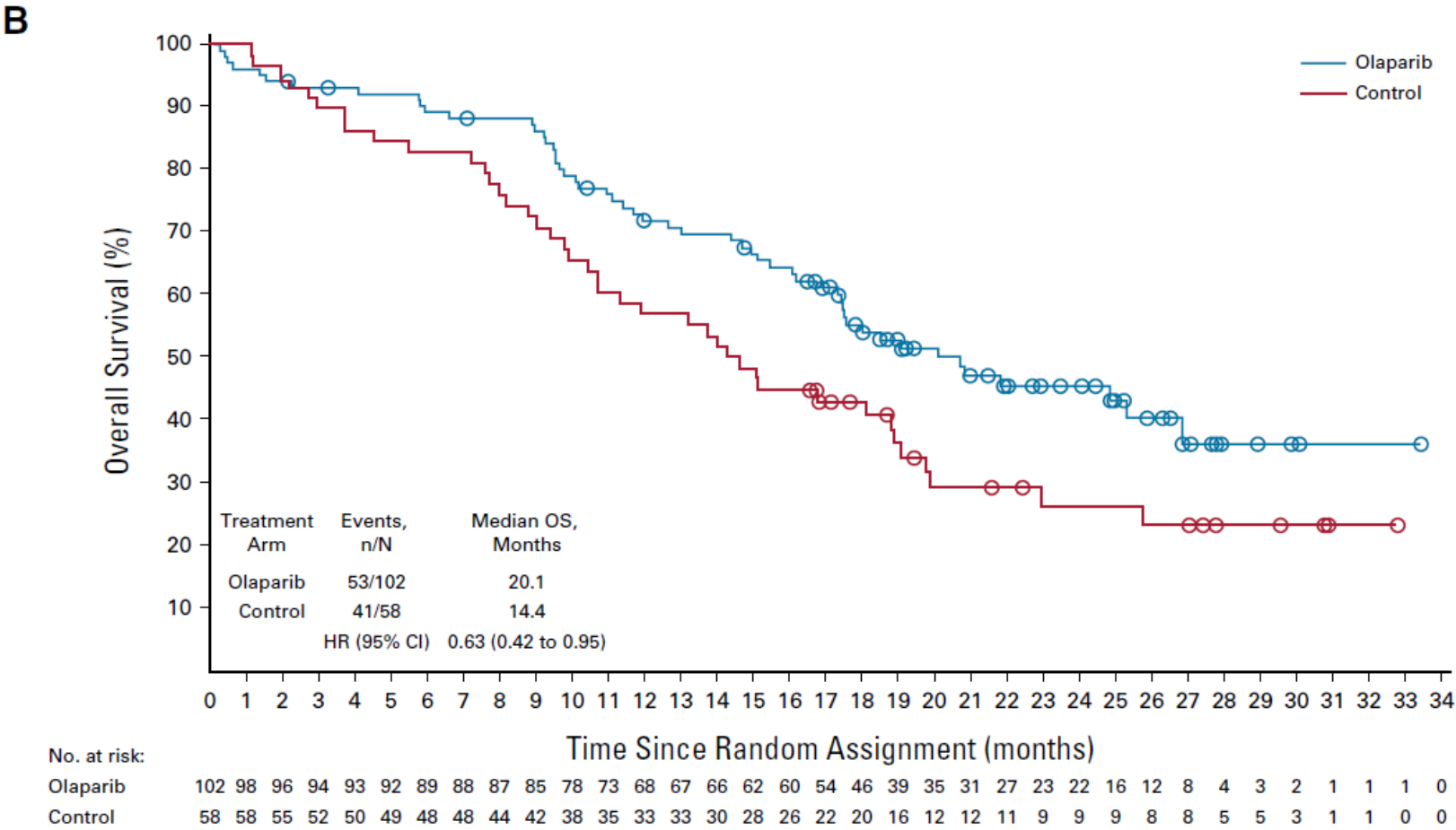
No. at risk

Olaparib	162	155	150	142	136	124	107	101	91	71	56	44	30	18	6	2	1	0
Control	83	79	73	67	56	47	29	15	9	3	0	0	0	0	0	0	0	0

- Análise de sensibilidade pré-especificada para SG com o objetivo de ajustar o efeito da transição do grupo controle para olaparibe
- **67% dos pacientes no grupo controle realizaram cross-over**

EVIDÊNCIAS APRESENTADAS – ECR *PROfound* – Mateo, 2023

SG



Magnitude do efeito: ganho de 6,3 meses de sobrevida em comparação com controle

Análise post hoc exploratória do estudo PROfound da coorte de pacientes com mutação BRCA (somente BRCA1, somente BRCA2 ou BRCA1 e/ou BRCA2 alguma outra mutação HRR)

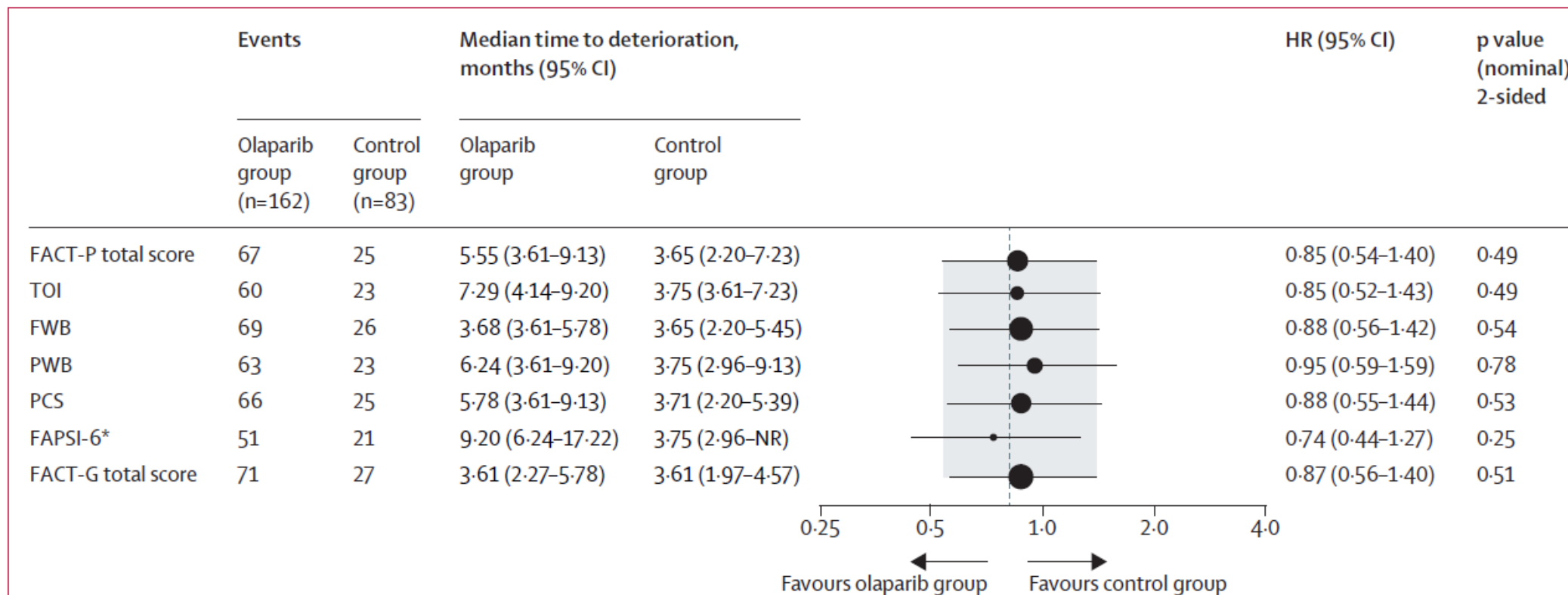
EVIDÊNCIAS APRESENTADAS – ECR *PROfound* – Roubaud, 2022

Segurança

	Anaemia		Nausea		Fatigue/ asthenia		Decreased appetite	
	Olaparib (n=256)	Control (n=130)	Olaparib (n=256)	Control (n=130)	Olaparib (n=256)	Control (n=130)	Olaparib (n=256)	Control (n=130)
Adverse event, n (%)	127 (50)	20 (15)	110 (43)	27 (21)	107 (42)	43 (33)	80 (31)	24 (19)
Any adverse event of Grade ≥3, n (%)	58 (23)	7 (5)	4 (2)	0 (0)	8 (3)	7 (5)	4 (2)	1 (1)
Supportive therapy, n (%)	78 (30)	14 (11)	63 (25)	17 (13)	5 (2)	5 (4)	25 (10)	6 (5)
Dose interruption, n (%)	67 (26)	2 (1.5)	5 (2)	4 (3)	8 (3)	4 (3)	3 (1)	2 (1.5)
Dose reduction, n (%)	42 (16)	0 (0)	6 (2)	2 (1.5)	6 (2)	4 (3)	0 (0)	1 (1)
Resolved, n (%)	50 (20)	9 (7)	78 (30)	16 (12)	38 (15)	16 (12)	35 (14)	9 (7)
Discontinued, n (%)	20 (8)	1 (1)	2 (1)	0 (0)	5 (2)	3 (2)	1 (<1)	0 (0)

EVIDÊNCIAS APRESENTADAS – ECR *PROfound* – Thierry-Vuill...

QVRS



Sem diferença entre os grupos de tratamento

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

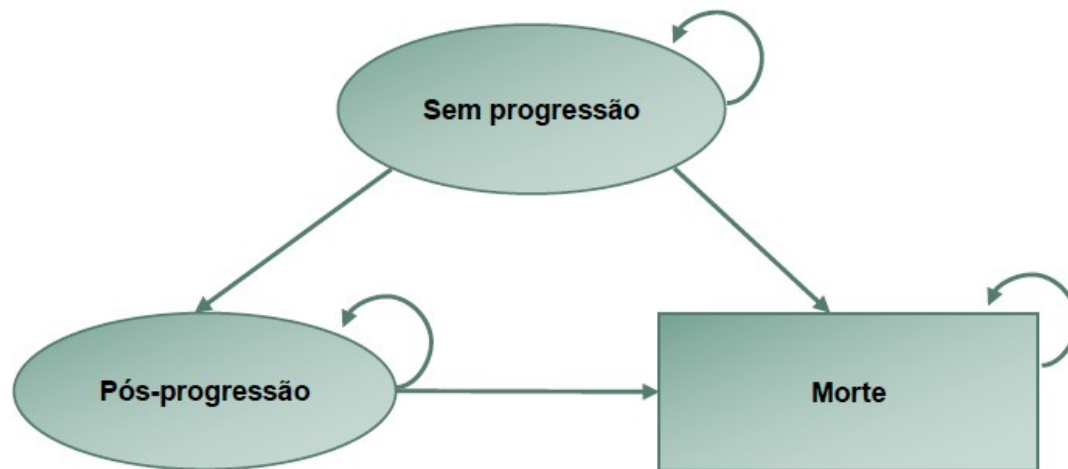
- **Tipo de análise:** custo-utilidade
- **Modelo:** sobrevida particionada
- **Fontes:** ECR PROfound – desfecho de SLP, SG e QVRS
- **População-alvo:** Pacientes adultos com CPRCm com BRCAM cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal
- **Intervenção:** Olaparibe
- **Comparador:** Enzalutamida ou abiraterona
- **Efetividade:** AVAQ – anos de vida ganhos ajustados por qualidade; AVG – anos de vida ganhos
- **Horizonte temporal:** 34 anos após o início do tratamento, de forma que fossem inclusos benefícios e custos *lifetime*.

2.1.4 Comparadores

Enzalutamida, NAH. Embora na saúde suplementar também estejam disponíveis outros tratamentos (docetaxel, cabazitaxel, rádio-223 e lutécio-PSMA), não foi possível realizar uma comparação com esses agentes por não haver estudos que demonstrem a efetividade desses agentes na população de pacientes com mutações BRCA1 e BRCA2.

Custo-utilidade – modelo de sobrevida particionada

Figura 1. Desenho do modelo de sobrevida particionada.

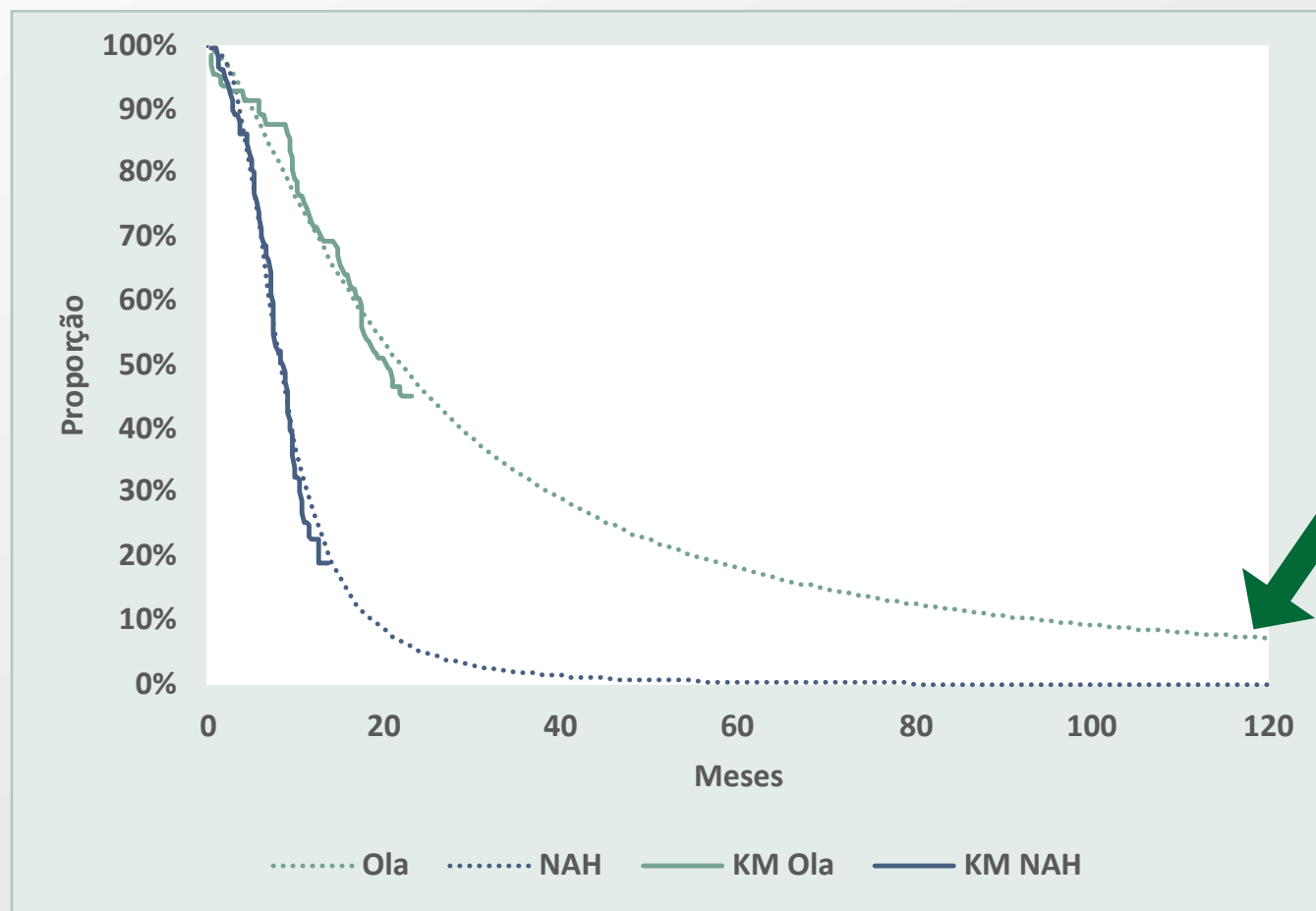


Extrapolção das curvas para horizonte lifetime para um estudo de curto seguimento traz **incertezas** ao modelo

- Dados de sobrevida global não foram utilizados no modelo

Utilidade	Utilidade SLP	0,738
	Utilidade SPP	0,677

Custo-utilidade – modelo de sobrevida particionada



- **Extrapolação** das curvas para horizonte lifetime para um estudo de curto seguimento traz **incertezas** ao modelo
- Curva extrapolada possui viés que favorece olaparibe – 10% dos pacientes se mantêm vivos aos 120 anos

Custo-utilidade: resultado

INCERTEZAS

Tabela 13. Principais resultados do modelo de custo-efetividade

Tratamento	Tratamento padrão	Olaparibe	Incremental
AVGs	0,85	2,82	1,96
AVAQs	0,60	1,97	1,37
Custo total	R\$ 252.464	R\$ 586.549	R\$ 334.085
RCEI - custo / AVG			R\$ 170.179
RCUI - custo / AVAQ			R\$ 244.270

AVGs: Anos de vida ganhos AVAQs: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-efetividade incremental.

RCUI elevada – 6,1x maior que 1 PIB per capita

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- A estimativa da população foi por meio do método epidemiológico utilizando dados da cobertura da saúde suplementar (ANS)

Tabela 6. Funil populacional utilizado para determinar a população elegível no modelo de impacto orçamentário.

Parâmetro	Estimativa	Nº de pacientes	Referência
Casos incidentes de câncer de próstata	71.730	71.730	[14]
Cobertura do plano de saúde na população selecionada	24,00%	17.215	[13]
Metástase ao diagnóstico ou desenvolvida ao longo do tratamento	38,4%	6.611	[16–18]
Proporção resistente à castração	44,9%	2.968	[35]
Pacientes CPRCm que recebem tratamento sistêmico	77,0%	2.285	[20]
Proporção BRCA1/2	13,2%	302	[19]
Taxa de incorporação inicial	40,0%		<i>Premissa</i>

TPA: terapia de privação androgênica; NAH: novos agentes hormonais.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- A análise de impacto orçamentário do proponente não considera a necessidade de ampliação da cobertura do teste para BRCA para a nova população

Procedimentos consultados:

- 40503860 - Captura/Amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas DE ATÉ 20 KILOBASES DE DNA TUMORAL PARA ANÁLISE DE MUTAÇÕES SOMÁTICAS por qualquer técnica de sequenciamento (Sanger ou qualquer forma de sequenciamento de nova geração – NGS)
- 40503879 - Captura/Amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas DE 20 KILOBASES A 1 MEGABASE DE DNA TUMORAL PARA ANÁLISE DE MUTAÇÕES SOMÁTICAS por qualquer técnica de sequenciamento (Sanger ou qualquer forma de sequenciamento de nova geração – NGS)
- 40503887 - Captura/Amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas DE 1 MEGABASE A 30 MEGABASES DE DNA TUMORAL PARA ANÁLISE DE MUTAÇÕES SOMÁTICAS por qualquer técnica de sequenciamento (Sanger ou qualquer forma de sequenciamento de nova geração – NGS)

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- A análise de impacto orçamentário do proponente não considera a necessidade de ampliação da cobertura do teste para BRCA para a nova população



ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

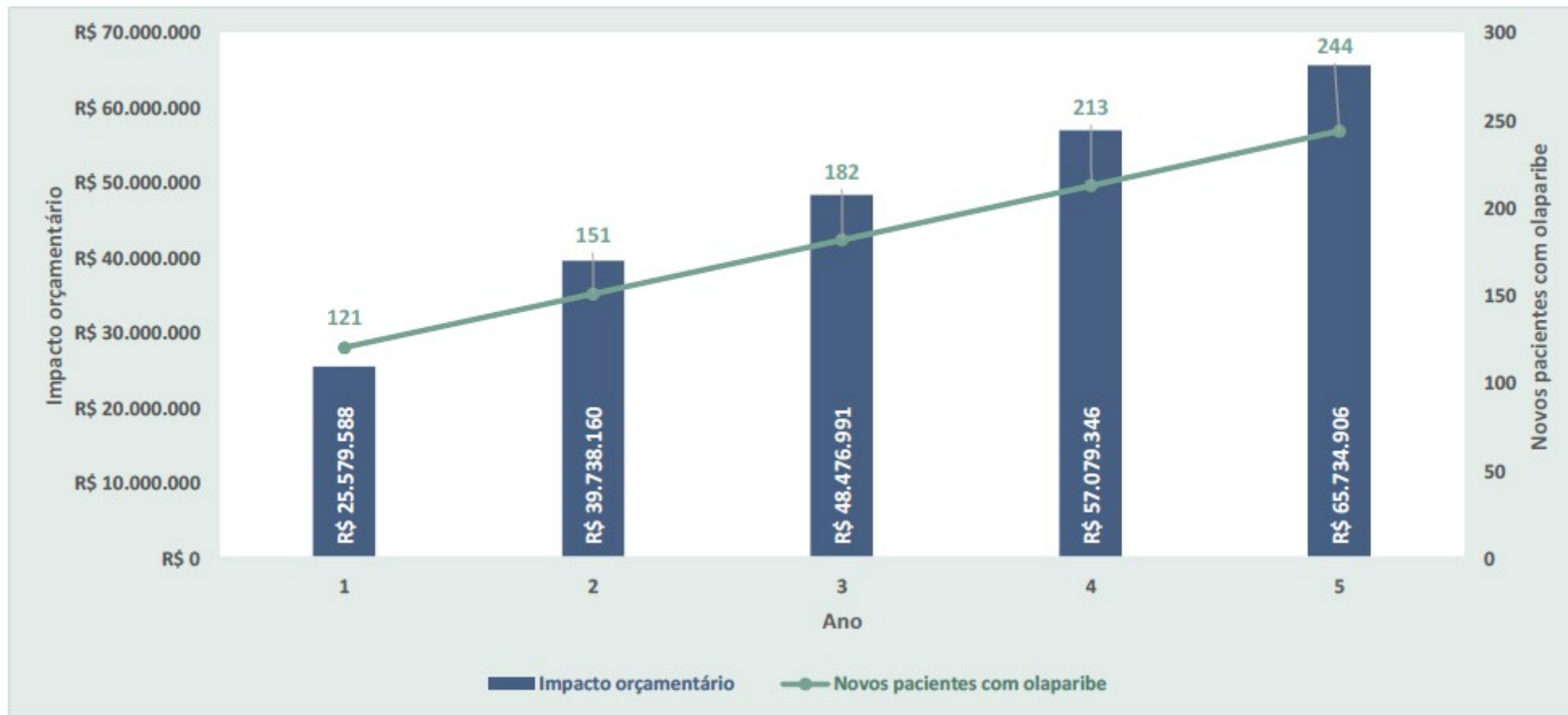
- *Market share*: caso base

Tabela 9. Novos pacientes utilizando olaparibe após a incorporação.

Ano após incorporação	Ano	População elegível	Taxa de incorporação	Novos pacientes
1	2026	302	40,0%	121
2	2027	303	50,0%	151
3	2028	304	60,0%	182
4	2029	304	70,0%	213
5	2030	305	80,0%	244

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – resultado

Figura 3. Novos pacientes em tratamento e custo incremental com a incorporação



**Impacto orçamentário incremental em cinco anos de R\$ 236,6 milhões
Se recalculado conforme UAT 190, o impacto chega em R\$ 810 milhões**

Agências de ATS

CONITEC: Não foi identificada submissão

NICE – Reino Unido

Status: Recomendada a incorporação sob acordo comercial com a empresa detentora do registro.

Justificativas principais (críticas):

Incerteza comparativa: a ausência de demais comparadores nos estudos deve ser considerada ao interpretar os resultados, visto que o cenário apresentado não contempla a prática clínica do NHS.

Modelo econômico incompleto: não incorpora adequadamente **todos os comparadores relevantes** da prática clínica.

CDA-AMC – Canadá

Status: Recomendação de reembolso condicional.

Relatório não divulgado pela agência.

Considerando que...

CONCLUSÕES



EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

1. Ausência de estudos com os demais comparadores no rol (quimioterapia e radioterapia);
2. Estudo único e com desenho aberto



AVALIAÇÕES ECONÔMICAS

1. Limitações do modelo de avaliação econômica utilizado (extrapolação de dados de curto prazo e cálculo da utilidade);



IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

1. Incerteza quanto ao resultado da AIO
2. Prevalência não incluída no cálculo da população
3. Custo do teste não previsto

Recomendamos, no momento, a **NÃO INCORPORAÇÃO** da tecnologia na Saúde Suplementar.



FenaSaúde

Federação Nacional
de Saúde Suplementar



www.fenasaude.org.br



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



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



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



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



[/fenasaudeoficial](https://twitter.com/fenasaudeoficial)

UAT 193

OLAPARIBE EM MONOTERAPIA PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO RESISTENTE À CASTRAÇÃO E COM MUTAÇÃO NOS GENES BRCA1 E/OU BRCA2, CUJA DOENÇA PROGREDIU APÓS TRATAMENTO PRÉVIO COM NOVO AGENTE HORMONAL

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

48ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

25/02/2026

- **Protocolo:** 2025.2.000312
- **Proponente:** AstraZeneca do Brasil Ltda
- **Nº UAT:** 193
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Olaparibe em monoterapia
- **Indicação de uso em análise:** Tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com mutação nos genes BRCA1 e/ou BRCA2, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol para a indicação de uso em análise:** Novos agentes hormonais (abiraterona ou enzalutamida), quimioterápicos (cabazitaxel ou docetaxel) e radiofármacos (rádio-223).

PERGUNTA DE PESQUISA

Qual é a eficácia e a segurança do olaparibe para o tratamento de adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração, portadores de mutações nos genes BRCA 1/2, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal, quando comparado ao uso de novos agentes hormonais ou quimioterápicos ou radiofármacos?

P (população)	Pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração, portadores de mutação nos genes BRCA 1/2, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal.
I (intervenção)	Olaparibe em monoterapia
C (comparadores)	Novos agentes hormonais (abiraterona ou enzalutamida), quimioterápicos (cabazitaxel ou docetaxel) e radiofármacos (rádio-223).
O (desfecho)	Primários: Sobrevida global (SG); Eventos adversos graves Secundários: Sobrevida livre de progressão (SLP); Qualidade de vida (QV); Taxa de resposta completa; Quaisquer eventos adversos
T (tipos de estudos)	Ensaio clínico randomizado (ECR). Na ausência destes, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

- ❑ Conforme o Relatório de Análise Crítica – RAC, **foram selecionados dois ECRS: PROfound e PROfound-CN.**

- ❑ **O estudo PROfound** é um ensaio clínico, fase III, multicêntrico, randomizado, aberto, que tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do **olaparibe em monoterapia comparado à abiraterona ou enzalutamida em indivíduos com câncer de próstata metastático resistente à castração que falharam no tratamento anterior com um novo agente hormonal e apresentam mutações no gene de reparo de recombinação homóloga.**
 - O estudo conta com duas coortes, **A (mutação BRCA 1/2 ou ATM)** e B (outras mutações). Dos **245 pacientes randomizados na coorte A**, 162 receberam olaparibe em monoterapia e 83 receberam abiraterona ou enzalutamida. Em ambos os grupos, a maioria dos pacientes tinham mutação BRCA 2.
 - 95% dos pacientes receberam novos agentes hormonais após o diagnóstico de mCRPC.
 - Uma **análise post hoc do estudo PROfound** (a publicação de Mateo, 2023) **avaliou o subgrupo de pacientes com mutação nos genes BRCA 1/2.** Dos **160 pacientes com a mutação BRCA 1/2**, 102 receberam olaparibe em monoterapia e 58 receberam abiraterona ou enzalutamida.

- ❑ O **estudo PROfound-CN** (realizado na China) é um ensaio clínico, fase IV, multicêntrico, randomizado, aberto, que tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do **olaparibe em monoterapia comparado à abiraterona ou enzalutamida em adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que não responderam ao tratamento prévio com um novo agente hormonal e apresentam mutações no gene BRCA 1/2**. Dos **43 pacientes randomizados**, 29 receberam olaparibe em monoterapia e 14 receberam abiraterona ou enzalutamida.
- ❑ **Desfecho primário dos estudos PROfound e PROfound-CN: sobrevida livre de progressão radiográfica (avaliada por um comitê de revisão independente mascarado).**
- ❑ **Considerando a população de adultos com CPRCm portadores de mutação nos genes BRCA 1/2, não foram identificados estudos com comparações diretas entre o olaparibe em monoterapia e os outros comparadores elegíveis (quimioterapia e radiofármacos).**
- ❑ A busca realizada retornou duas revisões sistemáticas com metanálise em rede que realizaram comparações indiretas entre o olaparibe e esquemas quimioterápicos. No entanto, **nenhuma das revisões atendeu ao critério de elegibilidade populacional estabelecido para o RAC.**

Estudo (Nº registro)	PROfound ^{12a-y} (NCT02987543)	PROfound-CN ¹¹ (NCT05457257)
Publicação principal (Autor, ano)	Bono, 2020 ^{12a} , Hussain, 2020 ^{12b} , Mateo, 2023 ^{12c} , Thiery-Vuillemin, 2022 ^{12e}	NCT05457257 ¹¹
País, cenário	20 países, 206 centros (Argentina, Austrália, Áustria, Brasil, Canadá, Dinamarca, França, Alemanha, Israel, Itália, Japão, Holanda, Noruega, Coreia do Sul, Espanha, Suécia, Taiwan, Turquia, Reino Unido, Estados Unidos)	China, 35 centros
Desenho	Ensaio clínico randomizado, fase III, aberto (<i>open label</i>)	Ensaio clínico randomizado, fase IV, aberto (<i>open label</i>)
População (n)	n = 245 (Com mutação em BRCA 1 ou 2 n=140)	n = 43
Intervenção	Olaparibe 300 mg duas vezes ao dia por via oral Coorte A n= 162 adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração Idade mediana (Q1 - Q3): 68 (47-86) anos Mutação BRCA1: 8 (5%) BRCA2: 80 (49%) ATM: 60 (37%) Características clínicas - Doença metastática no diagnóstico inicial: 38 (23%). - Metástase na linha de base: apenas ossos 57 (35%); Visceral: pulmão ou fígado 46 (28%); outras 49 (30%).	Olaparibe 300 mg duas vezes ao dia por via oral n= 29 adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração Idade mediana: 68 (56-82) anos Mutação BRCA 1/2: 100%

	- Pontuação de Gleason ≥ 8 (indicativa de câncer de próstata de alto grau, associado a maior agressividade tumoral e maior risco de progressão e disseminação metastática): 105 de 157 (67%). - PSA mediano no início do estudo — $\mu\text{g/litro}$: 62,2 (21,9 a 280,4). - Status de desempenho ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group; escala de 0 a 5, onde 0 significa totalmente ativo, 4 significa incapacidade completa e 5 significa óbito) — 0: 84 (52%); 1: 67 (41%); 2: 11 (11%). - Novo agente hormonal anterior: enzalutamida 68 (42%); abiraterona 62(38%); enzalutamida e abiraterona 32 (20%). - Uso anterior de taxano: docetaxel 74 (46%); cabazitaxel 2(1%); docetaxel e cabazitaxel 29(18%); paclitaxel 1(<1%).	
Comparador	Enzalutamida 160 mg uma vez ao dia por via oral ou abiraterona 1000 mg uma vez ao dia, mais prednisona na dose de 5 mg duas vezes ao dia por via oral Coorte A n= 83 adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração Idade mediana: 67 (49-86) anos Mutação BRCA1: 5 (6%) BRCA2: 47 (57%) ATM: 24 (29%) Características clínicas - Doença metastática no diagnóstico inicial: 19 (23%).	Enzalutamida 160 mg uma vez ao dia por via oral ou abiraterona 1000 mg uma vez ao dia, mais prednisona na dose de 5 mg duas vezes ao dia por via oral n= 14 adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração Idade mediana: 67,5 (52-75) anos Mutação BRCA1/2: 100%

	- Metástase na linha de base: apenas ossos 23 (28%); Visceral: pulmão ou fígado 32 (39%); outras 23 (28%). - Pontuação de Gleason ≥ 8 (indicativa de câncer de próstata de alto grau, associado a maior agressividade tumoral e maior risco de progressão e disseminação metastática): 54 de 80 (67%). - PSA mediano no início do estudo — $\mu\text{g/litro}$: 112,9 (34,3 a 317,1). - Status de desempenho ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group; escala de 0 a 5, onde 0 significa totalmente ativo, 4 significa incapacidade completa e 5 significa óbito) — 0: 34 (41%); 1: 46 (55%); 2: 3 (4%). - Novo agente hormonal anterior: enzalutamida 40 (48%); abiraterona 29 (35%); enzalutamida e abiraterona 14 (17%). - Uso anterior de taxano: docetaxel 32 (39%); cabazitaxel 0; docetaxel e cabazitaxel 20 (24%); paclitaxel 0.	
Desfechos e time point de avaliação	<i>Desfecho primário:</i> Sobrevida livre de progressão radiográfica avaliada por um comitê de revisão independente mascarado (definida como o tempo desde a randomização até a progressão da doença dos tecidos moles (pelo RECIST, versão 1.1), progressão da lesão óssea (pelos critérios do Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3) ou morte). <i>Desfechos secundário:</i> (1) Sobrevida global, definida como o tempo desde a randomização até o óbito por qualquer causa. (2) Taxa de resposta objetiva confirmada, definida como a porcentagem de pacientes que responderam resposta completa ou resposta parcial, com base em exames de imagem. (3) Tempo até a progressão da dor. (4) Redução de pelo menos 50% na concentração do PSA, denominada resposta PSA50. (5) Taxa de conversão de células tumorais circulantes, definida como a porcentagem de pacientes que apresentaram redução	<i>Desfecho primário:</i> Sobrevida livre de progressão radiográfica avaliada por um comitê de revisão independente mascarado (definida como o tempo desde a randomização até a progressão da doença dos tecidos moles (pelo RECIST, versão 1.1), progressão da lesão óssea (pelos critérios do Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3) ou morte). <i>Desfechos secundário:</i> (1) Taxa de resposta objetiva confirmada, definida como a porcentagem de pacientes que responderam resposta completa ou resposta parcial, com base em exames de imagem. (2) Sobrevida global, definida como o tempo desde a randomização até o óbito por qualquer causa. (3) Tempo até o primeiro evento sintomático relacionado ao esqueleto. (4) Tempo até o uso de opiáceos para dor relacionada ao câncer. (5) Redução de pelo menos 50% na concentração do PSA, denominada resposta PSA50. (6) Melhor variação percentual em relação ao valor basal do PSA, definida como a maior redução no nível de PSA em comparação com o valor basal (ou o menor aumento na ausência de redução).

	no número de células tumorais circulantes de ≥ 5 células por 7,5 mL de sangue total na linha de base para < 5 células por 7,5 mL após. (6) Análise de sensibilidade pré-especificada para avaliar a sobrevida livre de progressão baseada em imagens, avaliada por revisão independente na população geral. (7) Análise de sensibilidade pré-especificada para avaliar o efeito do crossover (troca de tratamento) sobre a sobrevida global. (8) Segurança foi avaliada na população total do estudo, por meio: do relato de eventos adversos, classificados de acordo com o Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versão 4.0 (9) A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada eletronicamente com o questionário Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Prostate (FACT-P)*. *Dado extraído da publicação Thiery-Vuillemin, 2022^{12a} <i>Time-point de avaliação:</i> Tomografia computadorizada de tecidos moles ou ressonância magnética do tórax, abdômen e pelve, bem como cintilografia óssea (usando cintilografia óssea comumente realizada com tecnécio-99), foram realizadas no início do estudo e depois a cada 8 semanas até a progressão da doença. Amostras de sangue para avaliações de PSA foram coletadas no início do estudo, a cada 4 semanas até a semana 24, depois a cada 8 semanas até a descontinuação do tratamento do estudo, e para análises de células tumorais circulantes foram coletadas no início do estudo e depois a cada 8 semanas até a descontinuação do tratamento do estudo. A sobrevida global foi avaliada a cada 12 semanas após a progressão.	(7) Tempo desde a randomização até a segunda progressão ou óbito. (8) Terapia anticâncer subsequente. (9) Relato de eventos adversos. <i>Time-point de avaliação:</i> Avaliações tumorais a cada 8 semanas (± 1 semana) em relação à data da randomização até a progressão radiológica, conforme avaliação do BICR, ou óbito (duração mediana do tratamento de 9 e 6 meses para olaparibe e NHA, respectivamente). Sobrevida global e segurança: as avaliações continuam por até 27 meses após a randomização do primeiro paciente.
--	--	--

- ❑ Quanto à **qualidade metodológica** (avaliada pela ferramenta RoB 1) dos estudos PROfound e PROfound-CN:
- **Alto risco de viés de atrito para os desfechos de eficácia e segurança** decorrente das perdas de seguimento, que foram significativas e desbalanceadas entre os grupos.
- **Alto risco de viés de desempenho para os desfechos de eficácia e segurança**, uma vez que a falta de cegamento de participantes e da equipe pode ter influenciado a conduta clínica e a percepção subjetiva dos resultados.
- **Alto risco de viés de detecção para os desfechos de segurança** (ambos os estudos) e **para o desfecho qualidade de vida** (PROfound), devido à ausência de cegamento dos avaliadores.

		Geração de sequência aleatória	Ocultação de alocação	Mascaramento (participantes e equipe): SG	Mascaramento (participantes e equipe): SLP	Mascaramento (participantes e equipe): Taxa de resposta completa	Mascaramento (participantes e equipe): QV	Mascaramento (participantes e equipe): EAG	Mascaramento (participantes e equipe): QEA	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): SG	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): SLP	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): Taxa de resposta completa	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): QV	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): EAG	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): QEA	Dados incompletos dos desfechos: SG	Dados incompletos dos desfechos: SLP	Dados incompletos dos desfechos: Taxa de resposta completo	Dados incompletos dos desfechos: QV	Dados incompletos dos desfechos: EAG	Dados incompletos dos desfechos: QEA	Relato seletivo dos desfechos	Outros vieses	
PROfound																								
PROfound-CN																								

- ❑ Em relação à origem das estimativas apresentadas no RAC:
 - **Sobrevida global:** estudo post hoc do PROfound (Mateo, 2023), pacientes com mutação BRCA 1/2.
 - **Sobrevida livre de progressão:** estudo post hoc do PROfound (Mateo, 2023), pacientes com mutação BRCA 1/2.
 - **Desfechos de segurança:** metanálise dos ECRs PROfound-CN e da análise post hoc do PROfound, pacientes com mutação BRCA 1/2.
 - **Qualidade de vida:** estudo PROfound, pacientes com mutação BRCA 1/2 ou ATM (coorte A).

- ❑ É necessário pontuar que as estimativas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do estudo PROfound-CN não puderam ser integradas nas análises quantitativas, pois foram consideradas imprecisas e inconsistentes, o que comprometeu a confiabilidade no reporte.

- ❑ Nos estudos selecionados (PROfound e PROfound-CN), não foram reportados dados quanto ao desfecho taxa de resposta tumoral completa.

❑ Com base nos achados do estudo PROfound (análise *post hoc*), para o subgrupo de pacientes com mutação BRCA 1/2:

- **Sobrevida global** (seguimento de até 34 meses): A estimativa pontual indicou uma **redução de 37% no risco de morte no grupo olaparibe em monoterapia** em comparação à abiraterona ou enzalutamida (HR 0,63; IC 95% 0,42 a 0,95). **A mediana de sobrevida global foi de 20,1 meses no grupo olaparibe e de 14,4 meses no grupo abiraterona ou enzalutamida. A certeza da evidência foi classificada como moderada** devido às limitações metodológicas, com penalização nos domínios risco de viés de atrito e risco de viés de performance.
- Entre os pacientes com alteração em BRCA, 69% dos alocados ao controle migraram para olaparibe após progressão. Nas análises de sensibilidade com o modelo RPSFTM (*Rank-Preserving Structural Failure Time Models*), técnica estatística para “corrigir” o efeito crossover, o HR para olaparibe vs controle variou de 0,27 (IC 95% 0,19 a 0,75) a 0,40 (IC 95% 0,27 a 0,90).

- ❑ Com base nos achados do estudo PROfound (análise *post hoc*), para o subgrupo de pacientes com mutação BRCA 1/2:
 - **Sobrevida livre de progressão** (seguimento de até 21 meses): A estimativa pontual indicou uma **redução de 78% no risco de progressão da doença no grupo olaparibe em monoterapia** em comparação à abiraterona ou enzalutamida (HR 0,22; IC 95% 0,15 a 0,32). **A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 9,8 meses no grupo olaparibe e de 3,0 meses no grupo abiraterona ou enzalutamida. A certeza da evidência foi classificada como moderada** devido às limitações metodológicas, com penalização nos domínios risco de viés de atrito e de performance.

❑ Quanto à **segurança**, **para pacientes com mutação nos genes BRCA 1/2**, foram realizadas metanálises para os desfechos “quaisquer eventos adversos” e “eventos adversos graves”, considerando os dados dos ECRs PROfound (análise post hoc) e PROfound-CN.

QUAISQUER EVENTOS ADVERSOS	EVENTOS ADVERSOS GRAVES
A estimativa pontual indicou um aumento de 7% no risco de quaisquer eventos adversos no grupo olaparibe em monoterapia em comparação à abiraterona ou enzalutamida (RR 1,07; IC 95% 0,99 a 1,16; 2 ECR11,12c; n=203). A certeza da evidência foi classificada como baixa devido às limitações metodológicas, com penalização nos domínios risco de viés de atrito, risco de viés de performance e risco de viés de detecção, e devido à imprecisão.	A estimativa pontual indicou um aumento de 45% no risco de eventos adversos graves no grupo olaparibe em monoterapia em comparação à abiraterona ou enzalutamida (RR 1,45; IC 95% 0,94 a 2,25; 2 ECR11,12c; n=203). A certeza da evidência foi classificada como baixa devido às limitações metodológicas, com penalização nos domínios risco de viés de atrito, risco de viés de performance e risco de viés de detecção, e devido à imprecisão. Obs.: Os estudos estabelecem uma distinção entre eventos adversos graves (uma medida da intensidade do evento) e sérios (definida por critérios funcionais específicos, como risco de vida, necessidade de hospitalização ou incapacidade). No RAC, foi feita a opção por combinar os dados de ‘eventos adversos sérios’ reportados nos ECRs PROfound (análise post hoc) e PROfound-CN.

- ❑ Considerando a **coorte A do estudo PROfound** (pacientes com mutação no gene BRCA 1/2 e ATM), quanto à **qualidade de vida**, a estimativa pontual indicou um **aumento de 9,10 pontos** (DM 9,10; IC 95%: -1,26 a 19,46) **no escore total do FACT-P no grupo tratado com olaparibe** em comparação ao grupo tratado com enzalutamida ou abiraterona (após 32 semanas). O intervalo de confiança abrange valores que vão desde uma possível deterioração (-1,26) até uma mudança clinicamente significativa (19,46). **A certeza da evidência foi classificada como muito baixa** devido às limitações metodológicas, com penalização nos domínios risco de viés de atrito, risco de viés de performance, risco de viés de detecção, e devido à evidência indireta e à imprecisão.

Obs.: o FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*) é um questionário validado usado para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com câncer de próstata, a pontuação total varia de 0 a 156, com pontuações mais altas indicando melhor qualidade de vida),

Olaparibe comparado à abiraterona ou enzalutamida para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, portadores de mutação nos genes BRCA 1/2, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal.

Paciente ou população: pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, portadores de mutação nos genes BRCA 1/2, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal.

Contexto: ambulatorial

Intervenção: olaparibe em monoterapia

Comparação: abiraterona ou enzalutamida

Desfechos	População	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
		Risco com abiraterona ou enzalutamida	Risco com olaparibe				
Sobrevida global <i>tempo de seguimento: até 34 meses</i>	CPRCm BRCA 1/2	707 por 1.000	538 por 1.000 (688 a 403)	HR 0,63 (0,42 a 0,95)	160 (1 ECR ¹²)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	O tratamento com olaparibe provavelmente reduz o risco de morte quando comparado ao tratamento com abiraterona ou enzalutamida.
Sobrevida livre de progressão <i>tempo de seguimento: até 21 meses</i>	CPRCm BRCA 1/2	879 por 1.000	372 por 1.000 (492 a 272)	HR 0,22 (0,15 a 0,32)	160 (1 ECR ¹²)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	O tratamento com olaparibe provavelmente reduz o risco de progressão da doença quando comparado ao tratamento com abiraterona ou enzalutamida.
Qualidade de vida FACT-P (0 a 156 - quanto maior melhor) <i>tempo de seguimento: até 32 meses</i>	CPRCm Coorte A (BRCA 1/2 ou ATM)	Média 97,6 (87,8 a 107,3)	Média 106,7 (101,4 a 111,9)	DM 9,10 (-1,26 a 19,46)	93 (1 ECR ¹²)	⊕○○○ Muito Baixa ^{b,c,d}	É incerto o efeito do olaparibe na qualidade de vida, quando comparado ao tratamento com abiraterona ou enzalutamida.
Taxa de resposta tumoral completa	CPRCm BRCA 1/2	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.

Olaparibe comparado à abiraterona ou enzalutamida para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, portadores de mutação nos genes BRCA 1/2, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal.

Paciente ou população: pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, portadores de mutação nos genes BRCA 1/2, cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal.

Contexto: ambulatorial

Intervenção: olaparibe em monoterapia

Comparação: abiraterona ou enzalutamida

Desfechos	População	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
		Risco com abiraterona ou enzalutamida	Risco com olaparibe				
Quaisquer eventos adversos <i>tempo de seguimento: até 27 e 34 meses</i>	CPRCm BRCA 1/2	903 por 1.000	966 por 1.000 (1.000 a 894)	RR 1,07 (0,99 a 1,16)	203 (2 ECR ^{11,12})	⊕⊕○○ Baixa ^{b,e}	O tratamento com olaparibe pode aumentar ligeiramente a proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos quando comparado ao tratamento com abiraterona ou enzalutamida. Mais de 89,7% dos pacientes apresentaram algum evento adverso em ambos os grupos.
Eventos adversos graves <i>tempo de seguimento: até 27 e 34 meses</i>	CPRCm BRCA 1/2	264 por 1.000	383 por 1.000 (594 a 248)	RR 1,45 (0,94 a 2,25)	203 (2 ECR ^{11,12})	⊕⊕○○ Baixa ^{b,e}	O tratamento com olaparibe pode aumentar a proporção de pacientes com eventos adversos graves quando comparado ao tratamento com abiraterona ou enzalutamida.

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

ATM: Ataxia-Telangiectasia Mutated; **DM:** Diferença de médias; **FACT-P:** Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; **IC:** intervalo de confiança; **HR:** Hazard ratio; **RR:** Risco relativo; **CPRCm BRCA 1/2:** câncer de próstata metastático resistente à castração com mutação no gene BRCA 1/2

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observado.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicações

a. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito e de performance (redução em um nível).

b. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito, detecção e de performance (redução em um nível).

c. Imprecisão: a estimativa pontual (DM = 9,10) encontra-se dentro da faixa considerada como Mudança Clinicamente Significativa (MCS) para o escore total do FACT-P (CMC = 6 a 10 pontos, estabelecido pelo estudo PROfound^{12,13}. Contudo, o intervalo de confiança de 95% (IC 95%: -1,26 a 19,46) é amplo e abrange valores que vão desde uma deterioração sem significância clínica (-1,26) até uma melhora clinicamente significativa (19,46).

d. Evidência indireta: amostra analisada incluiu pacientes com mutação no gene ATM (37% [60/162] da amostra no grupo olaparibe e 29% [24/83] no grupo abiraterona ou enzalutamida) (redução em um nível).

e. Imprecisão: intervalo de confiança contempla tanto uma redução quanto um aumento dos eventos (redução em um nível).

- ❑ No cenário em avaliação, o olaparibe em monoterapia tem recomendação favorável para reembolso pela Canada's Drug Agency (CDA-AMC), no Canadá, pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE), no Reino Unido, pelo Scottish Medicines Consortium (SMC), na Escócia, e pela à Haute Autorité de Santé (HAS), na França.
- ❑ Até o momento, não foram identificadas submissões à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no Brasil, nem à Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) da Austrália para a indicação específica.

Resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** custo-utilidade (modelo de sobrevida particionada).
- **Horizonte temporal:** 34 anos.
- **Comparador:** novos agentes hormonais (enzalutamida e abiraterona).
- **Razão de custo-efetividade incremental:** R\$ 139,9 mil/AVG (PF 0%) e R\$ 170,2 mil/AVG (PF 18%).
- **Razão de custo-utilidade incremental:** R\$ 200,8 mil/AVAQ (PF 0%) e R\$ 244,3 mil/AVAQ (PF 18%).

Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- ☐ A análise apresentada tem limitações metodológicas que introduzem incertezas de magnitude e direção imprevisíveis e reduzem a robustez das estimativas.
- ☐ O proponente menciona que foram utilizados valores de qualidade de vida do estudo PROFound para cálculo de utilidades, mas não menciona qual a ferramenta usada e em qual população do estudo a medida foi avaliada.
- ☐ O modelo adotado considera comparadores que não refletem a perspectiva da saúde suplementar brasileira. Considerando que os pacientes elegíveis já falharam ao tratamento com NAH, é pouco provável que permaneçam em uso de enzalutamida ou abiraterona.

Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- ❑ Quanto ao cálculo dos custos:
 - Não foi incluído o custo do teste para identificação de mutações nos genes BRCA. Embora o teste seja de cobertura obrigatória (DUT 156), não há demanda para sua realização, pois não há no Rol um medicamento cuja bula determine a presença da mutação BRCA para pacientes com câncer de próstata.
 - Os custos de manutenção foram provenientes da submissão de apalutamida, de 2022, o que pode não refletir a realidade atual, mesmo que corrigidos pela inflação. Os custos dos procedimentos de acompanhamento podem ter sido atualizados por outras métricas específicas do setor.

Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

☐ Quanto ao cálculo dos custos:

- Para calcular os custos dos eventos adversos e os custos relacionados ao óbito, o proponente relatou que extraiu do D-TISS as informações de custo de hospitalização para os CID-10 relacionados aos eventos adversos (D64.9, R53, R11, M54.9, R06.0, N39.0) e ao óbito (C61). O preenchimento do CID nas guias do TISS ocorre de forma opcional (decisão judicial) e apenas para os eventos de internação. Embora o painel D-TISS traga essa informação, quando fornecida, possivelmente será um dado subnotificado, não sendo adequada sua utilização nas análises econômicas. Da mesma forma, o painel não apresenta valores de procedimentos atrelados aos códigos CID, não sendo possível extrapolar os dados de valores e quantidades de procedimentos aos dados de quantidades por cada CID.
- O cenário principal considerou PF0% ICMS. As análises para ANS adotam, de maneira geral, o PF18% ICMS para preservar a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

Itens	Resultados
Comparadores	Quimioterapia (cabazitaxel ou docetaxel)
População-alvo	Calculada pelo método epidemiológico, média anual de 206 pacientes
Difusão	50% a 90% em 5 anos (aplicando a difusão à população alvo, estima-se que em média 140 pacientes/ano fariam o uso de olaparibe em caso de incorporação)
Impacto orçamentário incremental	Sem custo do teste - R\$ 125,0 milhões acumulados em 5 anos (média anual de R\$ 25,0 milhões) Com custo do teste - R\$ 138,9 milhões acumulados em 5 anos (média anual de R\$ 27,8 milhões)

Comparativo entre a proposta e o parecer

	Proposta	RAC
Custo anual do tratamento	Intervenção: olaparibe = R\$ 512.735,65 Comparadores: NAH (enzalutamida e abiraterona); quimioterápicos (docetaxel e cabazitaxel); radiofármacos (lutécio-PSMA e rádio-223) = R\$ 231.844,68	Intervenção: olaparibe = R\$ 303.061,67 Comparadores: docetaxel = R\$ 96.277,66 cabazitaxel = R\$ 165.265,99
População elegível	Média de 304 pacientes/ano	Média de 206 pacientes/ano
Difusão	Cenário base: 40% a 80% em 5 anos Cenário inc. rápida: 60% a 100% em 5 anos Cenário inc. mais lenta: 20% a 40% em 5 anos	50% a 90% em 5 anos
Impacto Incremental	Cenário base (PF18%): R\$ 236,6 milhões em 5 anos (média anual de R\$ 47,3 milhões). Cenário inc. rápida (PF18%): R\$ 337,8 milhões em 5 anos (média anual de R\$ 67,6 milhões). Cenário inc. mais lenta (PF18%): R\$ 118,3 milhões em 5 anos (média anual de R\$ 23,7 milhões).	Sem custo do teste: R\$ 125,0 milhões em 5 anos (média anual de R\$ 25,0 milhões) Com custo do teste: R\$ 138,9 milhões em 5 anos (média anual de R\$ 27,8 milhões)

Considerações sobre a AIO:

☐ Comparadores:

- Os pareceristas não consideraram como comparadores os NAH partindo da premissa de que se os pacientes elegíveis já falharam ao tratamento com NAH, é pouco provável que permaneçam em uso de enzalutamida ou abiraterona.
- Os pareceristas não consideraram como comparadores os radiofármacos em função da utilização ocorrer em diferentes momentos da linha de cuidado, tornando incerto o market share no cenário de CPRCm.
- O proponente considerou como comparadores novos agentes hormonais (enzalutamida ou abiraterona), quimioterápicos (cabazitaxel ou docetaxel) e radiofármacos (lutécio-PSMA ou rádio-223).

Considerações sobre a AIO:

☐ População-alvo:

- Os pareceristas consideraram para o cálculo da população elegível os casos incidentes e prevalentes de CPRCm BRCA+ cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal, administrado para CPRCm.
- O proponente considerou para o cálculo da população elegível os casos incidentes de CPRCm BRCA+ cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal, administrado para CPRCm, CPHSm ou CPRCnm.

Considerações sobre a AIO:

- ❑ Parâmetros utilizados pelo proponente para o cálculo da população-alvo:
- As estimativas da incidência e a proporção de pacientes com mutação BRCA1/2 foram consideradas adequadas após verificação das referências.
- Para os dados de pacientes em estágio metastático e resistente à castração, não foram localizadas as proporções aplicadas nas referências informadas.
- Em relação à proporção de pacientes com CPRCm que recebem tratamento sistêmico, o proponente desconsiderou a necessidade de progressão após tratamento prévio aplicando apenas a proporção de pacientes que recebem o primeiro tratamento sistêmico em detrimento da proporção de pacientes que recebem um segundo tratamento sistêmico, que são aqueles que falharam após tratamento prévio com novo agente hormonal.
- O proponente não considerou a demanda reprimida de pacientes prevalentes.

Considerações sobre a AIO:

☐ Custos:

- Os pareceristas consideraram somente o custo de aquisição dos medicamentos (CMED PF18% ICMS).
- Os esquemas de tratamento utilizados pelo proponente foram obtidos a partir de um estudo publicado em 2019 (Yoshida L et al., 2019), que avaliou com seis especialistas os esquemas de tratamento pela técnica Delphi. No entanto, o uso do olaparibe em monoterapia após falha a novos agentes hormonais pode alterar decisões clínicas e tratamentos subsequentes. O ECR PROfound relatou os medicamentos usados pelos pacientes após progressão, falha ou intolerância ao olaparibe e não foi identificada justificativa para escolha dos dados publicados em 2019 em detrimento dos dados do PROfound.
- Para o cálculo do custo do comparador, o proponente utilizou a média da proporção de uso de cada tratamento em quatro linhas sucessivas (1L a 4L+), conforme o estudo de Yoshida L et al. (2019), o que não é adequado. O uso da média das quatro linhas, em detrimento da proporção do primeiro tratamento recebido pode aumentar o custo do tratamento do comparador. As mesmas linhas 2L a 4L+ do estudo mencionado são consideradas para o cálculo de custo de medicamentos subsequentes, também considerados no cálculo do impacto orçamentário.

Considerações sobre a AIO:

☐ Cenários:

- Os pareceristas consideraram um cenário incluindo o custo do teste genético. Embora o sequenciamento genético seja de cobertura obrigatória (DUT 156), ainda não há no Rol um medicamento cuja bula determine a presença de mutações nos genes BRCA para pacientes com câncer de próstata. Ou seja, a eventual incorporação do olaparibe tem potencial de aumentar a demanda pelo teste no cenário alternativo.
- O cenário principal do proponente considerou o PF0% ICMS, embora também tenha sido conduzido um cenário alternativo considerando PF18% ICMS. As análises para ANS adotam, de maneira geral, o PF18% ICMS para preservar a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual.

- ❑ Foram selecionados **dois ECRs (PROfound e PROfound-CN)** para avaliação da eficácia e segurança do Olaparibe em monoterapia versus abiraterona ou enzalutamida em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração com mutação no gene BRCA 1/2 (CPRCm-BRCAM), que falharam no tratamento anterior com um novo agente hormonal.
- ❑ Com base nos achados do estudo PROfound (análise *post hoc*), para o **subgrupo com mutação BRCA 1/2**, as evidências sugerem que, comparado a enzalutamida ou abiraterona, **o tratamento com olaparibe em monoterapia provavelmente está associado a uma redução de 37% no risco de morte, com ganho (mediano) de sobrevida global de 5,7 meses.** Ademais, em relação ao grupo comparador, **olaparibe em monoterapia provavelmente está associado a uma redução de 78% no risco de progressão da doença, com ganho (mediano) de sobrevida livre de progressão de 6,8 meses.** A certeza da evidência foi classificada como moderada para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão.
- ❑ **É incerto (certeza da evidência muito baixa) o efeito do tratamento com olaparibe em monoterapia na qualidade de vida** em comparação ao tratamento com enzalutamida ou abiraterona (coorte A do estudo PROfound, pacientes com mutação no gene BRCA 1/2 e ATM).

- ❑ Nos estudos selecionados (PROfound e PROfound-CN), **não foram reportados dados quanto ao desfecho taxa de resposta tumoral completa.**
- ❑ Quanto à **segurança**, considerando o **subgrupo de pacientes com mutação nos genes BRCA 1/2**, as evidências (metanálise dos resultados para os desfechos de segurança dos ECRs PROfound e PROfound-CN) apontam para um **aumento de 7% (RR 1,07; IC 95% 0,99 a 1,16) no risco de quaisquer eventos adversos e para um aumento de 45% (RR 1,45; IC 95% 0,94 a 2,25) no risco de eventos adversos graves no grupo olaparibe em monoterapia**, em comparação ao grupo abiraterona ou enzalutamida. A certeza da evidência foi classificada como baixa para os desfechos de segurança (quaisquer eventos adversos e eventos adversos graves).
- ❑ **Considerando estritamente a população-alvo em análise, não foram identificados estudos com comparações diretas ou indiretas entre olaparibe em monoterapia e os outros comparadores elegíveis (quimioterapia e radiofármacos).**

- ❑ O proponente apresentou um estudo de custo-utilidade comparando olaparibe versus novos agentes hormonais (enzalutamida ou abiraterona). O resultado, considerando PF0% ICMS, foi de uma RCEI de R\$ 139,9 mil por AVG e uma RCUI de R\$ 200,8 mil por AVAQ. Considerando PF 18% ICMS, o resultado foi de uma RCEI de R\$ 170,2 mil por AVG e uma RCUI de R\$ 244,3 mil por AVAQ. A análise apresenta limitações, especialmente relacionadas à estrutura do modelo e ao cálculo dos custos de tratamento, que introduzem incertezas de magnitude e direção imprevisíveis e reduzem a robustez das estimativas.
- ❑ O estudo de impacto orçamentário realizado pelos pareceristas revelou um resultado de gasto para a saúde suplementar de R\$ 25,0 milhões em média por ano, considerando uma difusão de 50% a 90% e uma média anual de 206 pacientes elegíveis no período de 5 anos. Quando considerado o custo do teste para identificação da mutação BRCA 1/2, o gasto estimado foi de R\$ 27,8 milhões em média por ano.



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)



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

48ª Reunião Técnica da COSAÚDE
25/02/2026

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	AILIME PERITO FEIBER HECK	COFFITO - CONSELHO FEDERAL DE FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL
2	ANETE MARIA GAMA	ANS
3	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
4	ANTONIO PAZIN FILHO	CNI - NATS - HCFMRP-USP
5	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
6	BRUCE YASSUHIRO KANO	LILLY
7	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
8	CARLA VALÉRIA MARTINS RODRIGUES	ANS
9	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
10	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
11	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
12	CLARICE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
13	CLAUDIA SOARES ZOUAIN	ANS
14	CLAUDIO MAIEROVITCH HENRIQUES	ABRASCO
15	CRISTINA BARBOSA LEITE PIRFO	HOSPITAL MATER DEI
16	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
17	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON DPE/RJ
18	DIOGO ASSED BASTOS	SBOC
19	FELIPE MAINKA	VALUECONNECTED
20	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
21	FLAVIA HARUMI RAMOS TANAKA	ANS
22	GRACCHO BOGÉA DE MELO E ALVIM NETO	FBH
23	GUILHERME MUZY	CDD

24	HELAINÉ CARNEIRO CAPUCHO	INTERFARMA - ASSOCIAÇÃO DAS INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS DE PESQUISA
25	HELENA NEVES ESTEVES	ONCOGUIA
26	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
27	ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA	UNIDAS
28	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
29	JEFFERSON ERECY SANTOS CAPRONI	FORÇA SINDICAL SINSAUDESP
30	JOÃO HENRIQUE VOGADO ABRAHÃO	CONASS
31	JÚLIA GONÇALVES ARAÚJO ASSIS	BIORED BRASIL
32	KARINA BARREIRA SOBRINHO	ANS
33	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
34	LUIZ RICARDO TRINDADE BACELLAR	ANS
35	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE
36	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
37	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
38	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE
39	MARTA SUNDFELD	ANS
40	MILENA SHIZUE TARIKI	ACCAMARGO CANCER CENTER
41	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
42	NORMA DE PAULA MOTTA RUBINI	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA
43	PAMELA KARLA GUIMARÃES SANTANA	ASTRAZENECA
44	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA
45	ROBSON DE OLIVEIRA FARIA	ANS
46	RONI DE CARVALHO FERNANDES	SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA E ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE UROLOGIA
47	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/BH
48	SIMONE	ANS
49	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
50	VINICIUS JOSÉ DA SILVA NINA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA CARDIOVASCULAR
51	WAGNER GALVAO	CNS