

Parecer Técnico-Científico

Zejula® (niraparibe) no tratamento de manutenção do câncer de ovário com mutação *BRCA* após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina

GlaxoSmithKline
02 de maio de 2024

Parecer Técnico-Científico

Zejula® (niraparibe) no tratamento de manutenção do câncer de ovário com mutação BRCA após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação do Zejula® (niraparibe), conforme solicitação da Empresa GlaxoSmithKline, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Maio de 2024

1. Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: Zejula® (niraparibe) no tratamento de manutenção do câncer de ovário com mutação *BRCA*, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina.

ÓRGÃO FINANCIADOR: GlaxoSmithKline

AUTORES: Leticia Dias¹, Gabriel Marasco² e Laura Murta³

REVISORES: Straus Tanaka⁴, Cleverton Lima⁵, Tatiana Pires⁵, Graziela Bernardino⁴

¹ Farmacêutica, Líder de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

² Biomédico, Líder de Economic Modelling na ORIGIN Health;

³ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health;

⁴ Economia da Saúde na GlaxoSmithKline;

⁵ Departamento médico de oncologia na GlaxoSmithKline.

2. Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: O câncer de ovário é uma das neoplasias mais comuns em mulheres em todo o mundo, tem uma alta taxa de mortalidade, além de acarretar um alto impacto econômico e social. O tratamento de primeira linha dessas pacientes, no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), é realizado com associação de cirurgia de citorredução e quimioterapia a base de platina. No entanto, mesmo após esse tratamento, até 85% das pacientes com câncer de ovário avançado que obtiveram resposta completa ou parcial com o tratamento de primeira linha, apresentam recorrência da doença após a conclusão da quimioterapia. Para prevenir ou retardar a recidiva do câncer de ovário avançado, nesse cenário em que a resposta a quimioterapia não se mantém por longos períodos, há necessidade de terapias de manutenção capazes de prolongar a resposta ao tratamento de primeira linha, com o objetivo de atrasar novas recidivas e progressão da doença. As terapias de manutenção, apesar de bem estabelecidas por *guidelines* nacionais e internacionais e já avaliadas e recomendadas nas principais agências de ATS ainda não estão contempladas no contexto do SUS para pacientes com câncer de ovário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação *BRCA*. Tais pacientes permanecem em vigilância ativa, não fazendo uso de uma abordagem terapêutica já reconhecidamente adotada. Sendo assim, há uma necessidade médica não atendida na qual a terapia de manutenção com Zejula® (niraparibe), um inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), administrado por via oral, surge como opção terapêutica de manutenção de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV) de alto grau, mutação em *BRCA*, que responderam completamente ou em parte a quimioterapia de primeira linha à base de platina no contexto do SUS

Título/pergunta: Zejula® (niraparibe) é eficaz e seguro como terapia de manutenção de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: Pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina.

Tecnologia: Zejula® (niraparibe) em manutenção pós primeira linha de tratamento.

Comparadores: Placebo (vigilância ativa).

Local de utilização da tecnologia: Ambiente domiciliar.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): Zejula® (niraparibe) recebeu pareceres positivos para incorporação pelas agências da Austrália (2022), Canadá (2021), da Escócia (2021) e do Reino Unido (2021).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até março de 2024 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos cinco artigos que reportaram os resultados dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) PRIMA e PRIME e uma revisão sistemática com meta-análise. Na análise primária do ECR PRIMA, o uso de niraparibe levou a um risco

significativamente menor de progressão da doença ou morte que o placebo em pacientes com mutação *BRCA*. Os desfechos secundários (sobrevida global [SG], tempo até primeira terapia subsequente [TFST] e segunda sobrevivida livre de progressão [SLP2]) foram avaliados em pacientes com HRD e com mutação *BRCA* e apesar de não apresentarem diferenças significativas entre os grupos, apresentaram resultados numericamente melhores para niraparibe. A superioridade em termos de sobrevivida livre de progressão (SLP) na análise final desse desfecho também foi mantida quando se considerou um subgrupo de pacientes HRD e com mutação *BRCA*. De forma similar, a análise primária do ECR PRIME também indicou que o uso de niraparibe prolongou significativamente a SLP quando comparado ao placebo em pacientes com mutação *BRCA*. Os estudos PRIMA e PRIME apresentaram resultados de segurança para a amostra total. Em ambos, a frequência de EAs emergentes do tratamento de qualquer grau foi similar entre os estudos. Ainda, os EAs de niraparibe foram considerados manejáveis e toleráveis. Na revisão sistemática com meta-análise, uma análise agrupada dos dados dos estudos PRIMA e PRIME indicou que niraparibe reduziu em 60% o risco de progressão a doença ou morte frente ao placebo em pacientes com mutação *BRCA*.

Qualidade da evidência:

SLP	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SG ^a	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
TFST	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
SLP2	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

SLP: sobrevivida livre de progressão; SG: sobrevivida global; TFST: tempo até primeira terapia subsequente; SLP2: segunda sobrevivida livre de progressão. ^a não foi rebaixada por imprecisão pois os dados ainda não estavam maduros.

Síntese de informações econômicas: Um modelo econômico de sobrevivida particionado foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a custo-efetividade de Zejula® (niraparibe) para o tratamento de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina, sob a perspectiva do SUS. Com base nos resultados do modelo econômico, observa-se que Zejula® (niraparibe) é um tratamento custo-efetivo e que apresenta ganhos expressivos em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (1,670) quando comparado a vigilância ativa para o tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina. Já nos resultados da análise de impacto orçamentário, a incorporação de Zejula® (niraparibe) representaria um incremento de custos de aproximadamente R\$ 231,08 milhões e R\$ 234,73 milhões para o cenário base e cenário alternativo, respectivamente. Vale pontuar que um incremento de custo é esperado para a avaliação em questão uma vez que atualmente não é preconizado o uso de nenhuma terapia de manutenção para pacientes que respondem à quimioterapia em primeira linha no SUS.

Considerações finais: O uso de Zejula® (niraparibe) pode ser considerado uma alternativa segura e eficaz para o tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte à quimioterapia de primeira linha à base de platina.

3. Sumário

1.	Parecer Técnico-Científico.....	3
2.	Resumo executivo	4
3.	Sumário	6
4.	Lista de siglas e abreviações.....	10
5.	Lista de tabelas.....	12
6.	Lista de figuras.....	14
7.	Contexto.....	15
1.1	Objetivo do parecer	15
1.2	Identificação da proposta	15
1.3	Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	15
8.	Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	17
8.1	Visão geral da doença	17
8.2	Epidemiologia	17
8.3	Manifestações clínicas e prognóstico	18
8.4	<i>Status BRCA</i> , HRD e a relação com as enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) 19	
8.5	Impacto da doença	20
8.6	Diagnóstico	21
8.7	Estadiamento da doença	22
8.8	Tratamento	24
8.9	Necessidades médicas não atendidas	26
9.	Descrição da tecnologia proposta.....	27
9.1	Posologia e modo de administração.....	27
9.2	Mecanismo de ação	28
9.3	Informações de mercado	28
9.4	Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	28
9.5	Posicionamento nos principais Guidelines	29

10. Descrição das tecnologias alternativas	30
11. Evidências científicas.....	31
11.1 Questão do Estudo.....	31
11.1.1 Intervenção.....	31
11.1.2 População	31
11.1.3 Comparação.....	32
11.2 Estratégia de busca.....	32
11.2.1 Fontes de dados.....	32
11.2.2 Vocabulário controlado.....	32
11.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos	37
11.4 Seleção e extração	37
11.4.1 Avaliação do risco de viés	38
11.4.2 Qualidade da evidência.....	39
11.5 Resultados da busca realizada	39
11.5.1 Descrição dos estudos selecionados.....	40
11.5.2 Análise da qualidade da evidência	57
12. Avaliação Econômica.....	59
12.1 Introdução	59
12.2 Métodos.....	60
12.2.1 População alvo	60
12.2.2 Intervenção.....	60
12.2.3 Comparadores	60
12.2.4 Desfechos considerados no modelo	60
12.2.5 Modelo econômico.....	60
12.2.6 Perspectiva	61
12.2.7 Horizonte temporal	61
12.2.8 Duração do ciclo	62
12.2.9 Taxa de desconto.....	62
12.2.10 Estimativa das curvas de sobrevida	62

12.2.11	Remissão a longo prazo.....	69
12.2.12	Dados de segurança.....	69
12.2.13	Dados de utilidade.....	70
12.2.14	Custos de tratamento.....	70
12.2.15	Custos de terapia subsequentes	71
12.2.16	Custos de manejo – estados de saúde.....	72
12.2.17	Custos de manejo – eventos adversos.....	73
12.2.18	Custos de fim de vida	74
12.2.19	Análises de sensibilidade	74
12.3	Resultados.....	75
12.3.1	Resultados da análise de custo efetividade	75
12.3.2	Análise de sensibilidade univariada	76
12.3.3	Análise de sensibilidade probabilística.....	76
13.	Impacto orçamentário.....	78
13.1	Introdução	78
13.2	Métodos.....	78
13.2.1	Intervenção.....	78
13.2.2	Comparadores	79
13.2.3	Perspectiva	79
13.2.4	Horizonte temporal	79
13.2.5	Dados de custo	79
13.2.6	Dados de tempo em tratamento	79
13.2.7	Dados de custo do teste BRCA	80
13.2.8	População alvo	81
13.2.9	Market-share	82
13.3	Resultados.....	83
13.3.1	Impacto orçamentário – cenário base (sem custo do teste)	83
13.3.2	Impacto orçamentário – cenário alternativo (com custo do teste).....	84
14.	Estudo suplementar de impacto orçamentário dos inibidores de PARP	85

15. Considerações finais.....	86
16. Referências bibliográficas	89
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – Zejula®	95
ANEXO 2. PREÇO - Zejula®	96
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	97
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS	98
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	104
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE.....	105
ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	106
ANEXO 8. MICROCUSTEIO	129
ANEXO 9. BULAS DO PRODUTO	131

4. Lista de siglas e abreviações

AIC	Critério de Informação de Akaike
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BIC	Critério de Informação de Akaike
<i>BRCAm</i>	<i>BRCA com mutação</i>
<i>BRCAwt</i>	<i>BRCA selvagem</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHEERS 2022	<i>Consolidates Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022</i>
DALYs	Anos de vida ajustados por incapacidade
DLP	Doença livre de progressão
DP	Doença progredida
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
EP	Erro padrão
EQ-5D-5L	<i>The 5-level of EuroQoL 5-dimensional questionnaire</i>
ESMO	<i>European Society For Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIGO	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>
FOSI	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian Cancer Symptom Index</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HRD	Deficiência de recombinação homóloga
HRP	Recombinação homóloga proficiente
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional de Câncer
ITT	População em intenção de tratar
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
KM	Kaplan-Meier
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

PARP	Enzimas poli (ADP-ribose) polimerase
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PROs	Desfechos reportados pela paciente
QA-PSF	Sobrevida livre de progressão ajustada pela qualidade
QT	Quimioterapia
Q-TWiST	Tempo sem sintomas da doença ou toxicidade ajustados pela qualidade
RC	Resposta completa
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>
RP	Resposta parcial
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SLP2	Segunda sobrevida livre de progressão
SMC	<i>The Scottish Medicines Consortium</i>
TFST	Tempo até a primeira terapia subsequente
TOX	Tempo com toxicidades
TTD	Tempo para descontinuação do tratamento
TwIST	Tempo sem sintomas da doença ou toxicidade antes da SLP
UICC	União Internacional Contra o Câncer

5. Lista de tabelas

Tabela 1. Prognóstico por estágio.....	18
Tabela 2. Estadiamento da doença.	23
Tabela 3. Informações sobre a regularidade sanitária.....	27
Tabela 4. Recomendação das agências internacionais de ATS.	29
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.	31
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.	34
Tabela 7. Estratégias de busca.	36
Tabela 8. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	38
Tabela 9. Estudos incluídos para análise.....	40
Tabela 10. Resumo dos estudos incluídos para análise.	41
Tabela 11. SLP em pacientes com HRD e mutação em <i>BRCA</i>	47
Tabela 12. Desfechos secundários para a população HRD.	47
Tabela 13. EAs observados no tratamento de manutenção com niraparibe ou placebo.....	48
Tabela 14. QA-PSF para pacientes com <i>BRCA</i> mutado – seguimento de 27,8 meses.	51
Tabela 15. Desfechos de segurança.	52
Tabela 16. Desfechos de segurança.	55
Tabela 17. Classificação da qualidade das evidências.....	57
Tabela 18. Características do estudo desenvolvido.	59
Tabela 19. AIC e BIC para as curvas de SLP.	63
Tabela 20. AIC e BIC para a curva SG de Placebo (vigilância ativa).	66
Tabela 21. AIC e BIC para as curvas de TTD.	67
Tabela 22. Eventos adversos considerados no modelo econômico.	69
Tabela 23. Dados de utilidade e desutilidade utilizados no modelo.	70
Tabela 24. Terapias subsequentes consideradas no modelo econômico.....	71
Tabela 25. Custos unitário de aquisição dos medicamentos da terapia subsequente.	72
Tabela 26. Itens considerados no manejo dos pacientes por ciclo.....	73
Tabela 27. Custos de manejo dos eventos adversos.	74
Tabela 28. Resultados da análise de custo-efetividade.	75
Tabela 29. Características da análise de impacto orçamentário.	78
Tabela 30. Valores de SLP considerados na análise de impacto orçamentário.	80
Tabela 31. População elegível por ano.	82

Tabela 32. Número de pacientes elegíveis ao tratamento com Zejula® (niraparibe) no cenário proposto.....	82
Tabela 33. Resultados do impacto orçamentário – cenário base (R\$).	83
Tabela 34. Resultados do impacto orçamentário – cenário alternativo (R\$).	84

6. Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma de tratamento SBOC.....	25
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	39
Figura 3. SLP mediana em pacientes HDR e com mutação em <i>BRCA</i>	52
Figura 4. SLP avaliada por comitê independente cego em pacientes cm mutação <i>BRCA</i>	55
Figura 5. Estrutura do modelo.	61
Figura 6. Análise paramétrica para curva de SLP - Zejula® (niraparibe).	64
Figura 7. Análise paramétrica para curva de SLP – Placebo (vigilância ativa).....	65
Figura 8. Análise paramétrica para curva de TTD - Zejula® (niraparibe).....	68
Figura 9. Análise paramétrica para curva de TTD – Placebo (vigilância ativa).....	68
Figura 10. Diagrama de torna da análise de sensibilidade univariada.....	76
Figura 11. Resultados da sensibilidade probabilística – Plano de custo-efetividade.....	77
Figura 12. Funil epidemiológico.	81
Figura 13. Avaliação do risco de viés segundo Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials.....	98

7. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

Zejula® (niraparibe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Câncer de ovário

Tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-utilidade de Zejula® (niraparibe) no tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* [FIGO]) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina.

1.2 Identificação da proposta

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O câncer de ovário é uma neoplasia maligna originada nos ovários ou nas áreas relacionadas das trompas de Falópio e do peritônio. (1) A presença de mutação *BRCA* é um dos principais fatores de risco para a doença. Estima-se que 25,7% das pacientes com câncer de ovário seroso ou endometriode de alto grau tenham mutação em *BRCA*. Além disso, por apresentar sintomas inespecíficos, é muito comum que as pacientes sejam diagnosticadas apenas em estágio avançado, o que resulta em pior prognóstico. (2–6) Em adição ao diagnóstico tardio, outra característica que piora o prognóstico das pacientes com câncer de ovário é o seu caráter

recidivante. Mesmo após resposta com quimioterapia em primeira linha, 85% das pacientes com doença avançada irão recidivar. (7,8)

Uma forma de evitar que a doença apresente recidiva é o uso de terapias de manutenção, que permitem que a paciente com câncer de ovário avançado prolongue a resposta à primeira linha de quimioterapia. Essa abordagem terapêutica consiste na introdução de uma terapia de manutenção após o término da quimioterapia ou continuidade de um medicamento seguindo o tratamento inicial combinado com a quimioterapia. (9–12)

Entretanto, atualmente não há terapias de manutenção no tratamento de câncer de ovário avançado disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário publicadas em 2019 contemplam apenas quimioterapia como tratamento. (13) Com isso, as pacientes que respondem a quimioterapia em primeira linha estão restritas a vigilância ativa até progressão a doença.

Sendo assim, dentro deste contexto existe uma clara necessidade não atendida por terapias de manutenção e o objetivo deste dossiê é apresentar as evidências que suportam a incorporação de Zejula® (niraparibe) como terapia de manutenção de tratamento de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, mutação em BRCA, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina no contexto do SUS.

8. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

8.1 Visão geral da doença

O câncer de ovário é um grupo de doenças que se origina nos ovários, ou nas áreas relacionadas das trompas de Falópio e do peritônio. Os cânceres de ovário apresentam uma variedade de diferentes tipos de tumores. O tipo de tumor mais comum é o carcinoma seroso de alto grau, ocorrendo em cerca de 70% dos casos de câncer de ovário. (1)

Além da história familiar, fatores genéticos, como mutações nos genes de suscetibilidade ao câncer de mama 1 e 2 (*BRCA1* e *BRCA2*) bem como fatores não genéticos, como *diabetes mellitus*, alto índice de massa corporal, tabagismo e uso de álcool são os principais fatores de risco para câncer de ovário. Cerca de 17% das mulheres diagnosticadas com essa neoplasia têm essa predisposição genética. Em pacientes com câncer de ovário seroso ou endometriode de alto grau, estima-se que 25,7% das pacientes tenham mutação em *BRCA*. Esses genes desempenham um papel crucial na reparação de danos ao DNA, especialmente na via de recombinação homóloga. (2,3,6)

Pelos sinais e sintomas associados ao câncer de ovário não serem específicos logo no início da neoplasia, na maioria das vezes as pacientes são diagnosticadas em estágios avançados da doença, o que está associado a um pior prognóstico, com menor sobrevida. (4,5) De fato, pacientes com metástase distante tem sobrevida relativa em cinco anos de 31,5%. (5) Esse cenário torna-se ainda pior quando se considera que não há um método eficaz de rastreamento do câncer de ovário. (14)

8.2 Epidemiologia

Segundo dados do GLOBOCAN, em 2022, a incidência ajustada pela idade de câncer de ovário foi de 6,7 novos casos a cada 100.000 habitantes, o que representa 324 603 novos casos nesse ano. Já a prevalência mundial foi de 237. 176 casos de câncer de ovário, representando o sétimo tipo de câncer mais prevalente em mulheres em 2022. (15)

No contexto nacional, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima para 2024 7.310 novos casos. Isso representa uma incidência de 6,62 novos casos a cada 100.000 mulheres no país. (16) Dados

do Atlas de Mortalidade do INCA indicam que para 2021 (população brasileira de 2010), a taxa padronizada de mortalidade para o país foi de 2,77 óbitos para cada 100.000 mulheres. (17)

Do total de pacientes com carcinomas serosos de alto grau, 80% são diagnosticadas com doença em estágio avançado. (18) Dados de um estudo epidemiológico nacional indicaram que 67,2% das pacientes apresentaram câncer de ovário localmente avançado ou avançado no diagnóstico. Esse estudo foi conduzido em mulheres brasileiras com neoplasias ginecológicas entre os anos 2000 e 2017. (19)

8.3 Manifestações clínicas e prognóstico

O câncer de ovário apresenta sintomas gerais e não específicos e que em estágios iniciais da doença podem ser considerados como associados a outras doenças. Entretanto, em estágios mais avançados, como estágio III e IV, os sintomas se tornam mais evidentes. Dentre tais sintomas encontram-se fadiga, náusea, distensão abdominal, plenitude abdominal, alteração nos movimentos intestinais, saciedade precoce, dor nas costas, dispareunia, sintomas urinários e perda de peso. (3,20)

Segundo o *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*, a sobrevida relativa em cinco anos para o câncer de ovário entre 2013 e 2019 foi de 50,8% nos Estados Unidos. Além disso, a maior parte das pacientes com essa doença evolui ao óbito com idade entre 65 e 74 anos, e a mediana da idade de óbito é de 70 anos. (5) A Tabela 1 apresenta o percentual de pacientes diagnosticadas por cada estágio e a sua respectiva sobrevida relativa.

Tabela 1. Prognóstico por estágio.

Estágio	% de casos	Sobrevida relativa em cinco anos
Localizada – confinada ao sítio primário	18%	92,4%
Regional – se espalhou para linfonodos regionais	20%	72,9%
Distante – apresenta metástase	55%	31,5%
Desconhecida	6%	36,4%

Fonte: NIH, 2024. (5)

Como sinalizado anteriormente, cerca de 80% das pacientes portadoras do subtipo histológico mais prevalente da doença, o carcinoma seroso de alto grau, são diagnosticadas em estágio avançado, o que juntamente com a ausência de um método de rastreamento e pelas características da doença indicam que o câncer de ovário é uma doença silenciosa. (3,14,18,20) Outra característica importante do câncer de ovário e que afeta o seu prognóstico é o seu caráter recidivante. Apesar das terapias disponíveis em primeira linha, cerca de 85% das mulheres que alcançam remissão completa em primeira linha irá apresentar recidiva da doença. (7,8)

Os principais fatores prognósticos da doença são: características biológicas intrínsecas ao tumor, como grau e subtipo histológico, extensão da doença, volume residual após cirurgia de citorredução primária e/ou capacidade do paciente de lidar com a morbidade associada ao tumor e ao tratamento (*status* de performance, por exemplo). (20,21)

8.4 Status BRCA, HRD e a relação com as enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP)

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são caracterizados por serem genes supressores tumorais e codificam proteínas que estão envolvidas no reparo de quebras da molécula do DNA. Uma parcela dos subtipos de câncer epitelial de ovário está associada a mutações germinativas e somática do gene *BRCA*. Estima-se que 25,7% das pacientes com câncer de ovário apresentem essa mutação e divididas entre seroso ou endometrióide de alto grau. As mutações encontradas nos genes *BRCA1/BRCA2* são a causa mais frequente da predisposição aos cânceres hereditários de ovário e mama. (2,3,6)

Pacientes com câncer de ovário com mutações *BRCA 1/2* exibem diferentes padrões de comportamento clínico e respondem ao tratamento de forma diferente. O gene *BRCA* desempenha um papel no reparo de danos à fita dupla do DNA através da via de recombinação homóloga, e a mutação desse gene leva à deficiência desta via (HRD, *homologous recombination deficiency*). A HRD também pode ocorrer devido a outros mecanismos, como mutações germinativas, mutações somáticas e modificações epigenéticas de outros genes envolvidos na via, então chamada de HRD *BRCA* selvagem. Aproximadamente, 41 a 50% dos carcinomas de ovário apresentam HRD, que incluem as mutações *BRCA*. Os cânceres de ovário com essas

alterações se comportam de maneira semelhante aos portadores de HRD com mutações *BRCA*. (22)

A superfamília PARP é formada por 18 proteínas e está envolvida em diferentes funções celulares, inclusive apresentando papel-chave na resposta celular ao estresse com consequências para diferentes eventos, principalmente eventos neoplásicos. (23,24) A PARP-1 pertence a superfamília PARP e é a proteína mais abundante desta família. A PARP-1 é considerada uma importante proteína na detecção de lesões presentes na fita do DNA e, assim, é responsável por manter a integridade do genoma. (24) Além do seu envolvimento no reparo de quebras simples da fita do DNA, há evidências que reportam a implicação de PARP na via de reparo por recombinação homóloga. (25)

Em resumo, as enzimas PARP estão envolvidas em uma via que visa o reparo de danos de fita simples do DNA; já os genes *BRCA* que compõem, dentre outros, o sistema de recombinação homóloga, também estão envolvidos, mas em uma via distinta, sendo que mutações nesses genes podem bloquear essa via. Se há bloqueio da via PARP, as células tumorais com gene *BRCA* mutado apresentam impedimento de funcionamento de duas vias cruciais para o reparo de danos ao DNA, evento este que desencadeia apoptose. Este fenômeno é denominado letalidade sintética. (22)

8.5 Impacto da doença

Os números relacionados ao câncer de ovário vêm crescendo em todo o mundo, e com isso um maior impacto humanístico e econômico é associado à neoplasia. Um estudo mundial que avaliou mulheres entre os anos de 1999 e 2017 relatou que os anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) foram de 5.359.740, com um aumento de 78% para todo o período. (26)

Para avaliar a qualidade de vida de pacientes com câncer de ovário, um estudo conduzido no Canadá em 1994, utilizou o questionário *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30)⁶, e demonstrou que as pacientes com a neoplasia apresentavam comprometimento de domínios sociais e físicos, com escores de

⁶ Questionário desenvolvido para avaliar a QV de pacientes com câncer composto por 30 itens, subdivididos em cinco escalas funcionais, três escalas de sintomas, uma escala que avalia qualidade de vida em geral, cinco termos únicos e um item isolado que avalia o impacto financeiro. As respostas são dadas em uma escala do tipo Likert de quatro pontos, com exceção dos itens que avaliam a qualidade de vida em geral (itens 29 e 30), que utilizam a escala do tipo Likert de sete pontos.

Os escores do questionário variam de zero a 100. Em relação às escalas funcionais e de estado de saúde global, maiores pontuações relacionam-se a melhor qualidade de vida; porém, para as escalas de sintomas, maiores pontuações correspondem a maior presença do referido sintoma e, consequentemente, a pior qualidade de vida.

61,9 para o primeiro domínio e 66,0 para o segundo. Esse comprometimento era ainda maior em pacientes com neoplasia metastática, com essas pacientes apresentando comprometimento da qualidade de vida global, funções física e social ainda mais diminuídas e com exacerbação de fadiga e dor, quando em comparação a pacientes que apresentavam tumores locorregionais. (27)

É importante relatar ainda o impacto econômico que o câncer de ovário promove. Delgado-Ortega *et al.*, 2019 (28), relataram que os custos associados à neoplasia na Espanha ao longo de dez anos foi superior a 3 milhões de EUR, dos quais 15,1% se encontravam em estágio I, 3,9% em estágio II, 41,0% em estágio III e 40,2% em estágio IV. O custo médio anual por paciente foi de 24.111 EUR, dos quais 8.641 EUR; 14.184 EUR; 33.858 EUR e 42.547 EUR foram gastos nos estágios I a IV, respectivamente. Do total de custos, 71,2% foram custos diretos, 24,7% com custos com cuidados em saúde não diretos e 4,1% a custos indiretos. (28)

Esses custos se agravam quando o paciente se encontra em estágios avançados da neoplasia. Um estudo conduzido nos Estados Unidos que recolheu dados de 2011 a 2015 reportou que os custos totais anuais médios por todas as causas no período pós-índice de 12 meses foram de 140.124 USD (intervalo de confiança [IC] de 95%: 134.025 a 146.267) para pacientes com câncer de ovário metastático e 35.161 USD (IC 95%: 31.338 a 39.529) para pacientes sem a doença metastática (grupo controle pareado); a diferença média resultante nos custos totais anuais de todas as causas foi de 104.964 USD (IC 95%: 99.732 a 110.042). (29)

Em análise do Sistema de Informação Hospitalar do SUS entre 2009 e 2019, o custo total das hospitalizações por câncer de ovário foi de 86.547.971 USD com um crescimento de 46% no número de hospitalizações. O custo médio anual por hospitalização de 685 USD. Ainda, do total de internações (n=11.887), 9% (n=10.310) necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva, o que gerou um impacto de 18.101.732 USD nos custos totais, ou seja, 21% desses custos. (30)

8.6 Diagnóstico

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário publicadas em 2019 pelo Ministério da Saúde, recomenda a avaliação clínica quando houver suspeita de câncer de ovário em casos de lesões extensas e presença de sintomas como aumento do volume abdominal por ascite ou massas pélvicas. Em casos em que as lesões são de tamanho menor e

restritas ao ovário, deve-se utilizar exames de imagem. A laparoscopia diagnóstica também é indicada para avaliar a distribuição do tumor e como ferramenta para prever a ressecção cirúrgica. Em casos de punção ou biópsia, todo material deve passar por análise citopatológica ou histopatológica. (31)

Quando a paciente já apresenta diagnóstico da doença, recomenda-se a realização de exames de imagem para avaliar a extensão e locais em que há presença do tumor. Dentre os exames indicados estão a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. (31)

Segundo o estudo publicado por Henderson *et al.*, 2018 (32), o diagnóstico laboratorial, feito através do exame do biomarcador CA-125, pode ser utilizado de forma complementar aos exames clínicos, de imagem e histopatológico para a avaliação de massas anexiais e acompanhamento de pacientes com alguns tipos de câncer de ovário em tratamento. (32) Destaca-se que o biomarcador CA-125 não demonstrou acurácia aceitável para ser utilizado em rastreamento populacional do câncer de ovário, além de não ter demonstrado reduzir a mortalidade pela doença. (33,34)

A *European Society For Medical Oncology* (ESMO) recomenda que todas as pacientes com câncer de ovário de alto grau devem ser testadas para verificar a presença de mutações no gene BRCA1/2 no momento do diagnóstico. A mesma recomendação é feita na Diretriz de Prática Clínica da ESMO para redução de risco e rastreamento em síndromes hereditárias de câncer de mama e ovário. Segundo essa diretriz, caso a presença de variantes patogênicas germinativas em *BRCA1*, *BRCA2* ou *PALB2* seja confirmada, o rastreamento nessa mulheres deve começar cinco anos antes do membro mais jovem da família afetado, ou mais tardar aos 30 anos. (35,36)

De acordo com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) pacientes com carcinoma epitelial de ovário tem indicação de avaliação oncogenética. A avaliação da presença de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* deve ser feita de forma obrigatória em pacientes com câncer epiteliais não-mucinosos. A presença de tais mutações impacta na escolha de terapia alvo com inibidores da PARP, além de ser relevante para aconselhamento familiar. (37)

8.7 Estadiamento da doença

Ainda segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário publicadas em 2019 pelo Ministério da Saúde, o câncer de ovário tem seu estadiamento

avaliado de forma cirúrgica. (31) Seu estadiamento é definido pelas classificações da FIGO, *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e *União Internacional Contra o Câncer (UICC)* (Tabela 2). (12,31)

Tabela 2. Estadiamento da doença.

Estágio	Definição
Estágio I: o tumor é limitado aos ovários (um ou dois) ou trompas de falópio	IA: Tumor limitado a um ovário (cápsula intacta) ou trompa de falópio, ausência de tumor na superfície ovariana ou da trompa. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal. IB: Tumor limitado aos dois ovários (cápsulas intactas) ou trompas de falópio, ausência de tumor nas superfícies ovarianas ou das trompas. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal. IC: Tumor limitado a um ou aos dois ovários associados a qualquer das seguintes características: IC1 – derramamento cirúrgico; IC2 - ruptura de cápsula antes da cirurgia ou presença de tumor na superfície ovariana ou da trompa; IC3 - presença de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.
Estágio II: o tumor acomete um ou ambos os ovários ou trompas de falópio e há extensão para a pelve abaixo da borda pélvica ou câncer peritoneal primário	IIA: Tumor com extensão ou implantes no útero e/ou nas trompas uterinas e/ou nos ovários. IIIB: Tumor com extensão para implantes em outros tecidos pélvicos.
Estágio III: o tumor acomete um ou os dois ovários ou trompas de falópio, com metástases peritoneais microscópicas confirmadas fora da pelve e/ou metástases retroperitoneais (pélvica e/ou paraóptica) nos linfonodos	IIIA1: Linfonodos retroperitoneais positivos apenas (confirmados histologicamente). IIIAli – metástase de até 10 mm na maior dimensão. IIIAlii – metástase maior que 10 mm na maior dimensão. IIIA2: Envolvimento microscópico peritoneal extrapélvico (acima da borda da pelve) com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos. IIIB: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve com até 2 cm de diâmetro na maior dimensão com ou sem metástase para linfonodos retroperitoneais. IIIC: Metástases peritoneais além da pelve com mais de 2 cm de diâmetro na maior dimensão

com ou sem metástase para linfonodos retroperitoneais (inclui extensão do tumor para cápsula do fígado e baço sem envolvimento do parênquima).

Estágio IV: metástase distante, inclusive com derrame pleural com citologia positiva, metástase parenquimal de fígado de baço, metástase para órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e extra cavidade abdominal).

IVA: Derrame pleural com citologia positiva.

IVB: Metástase parenquimal de fígado de baço, metástase para órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e extra cavidade abdominal), envolvimento transmural do intestino.

Fonte: NCCN, 2024. (12)

8.8 Tratamento

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Ovário – 2019

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário de 2019 recomenda que todas as mulheres com câncer de ovário devam ser submetidas à cirurgia. A cirurgia é o tratamento indicado para todas as mulheres com suspeita de doença epitelial invasiva. Em estágios iniciais, o tratamento é baseado em cirurgia seguido ou não por quimioterapia, conforme histologia e extensão do tumor. Nos estágios avançados o tratamento habitualmente consiste em cirurgia seguida por quimioterapia porém em algumas situações como impossibilidade clínica ou cirúrgica para citorredução ótima (ausência de tumor residual macroscópico), a quimioterapia neoadjuvante ou pré operatória é uma opção e a cirurgia é realizada após algumas aplicações de quimioterapia. (13)

Na quimioterapia neoadjuvante, o esquema quimioterápico contempla paclitaxel associado a cisplatina ou carboplatina por três ciclos, sendo seguido de cirurgia de redução máxima e, então, de quimioterapia adjuvante com o mesmo regime quimioterápico se houver resposta prévia a ele, completando um total de seis ciclos. (13)

Ainda, a primeira linha de tratamento farmacológico do câncer de ovário avançado após cirurgia é composta por seis ciclos de carboplatina e paclitaxel, denominada de quimioterapia adjuvante. Essa quimioterapia pode ser realizada com ou sem a adição de antiangiogênico. (13)

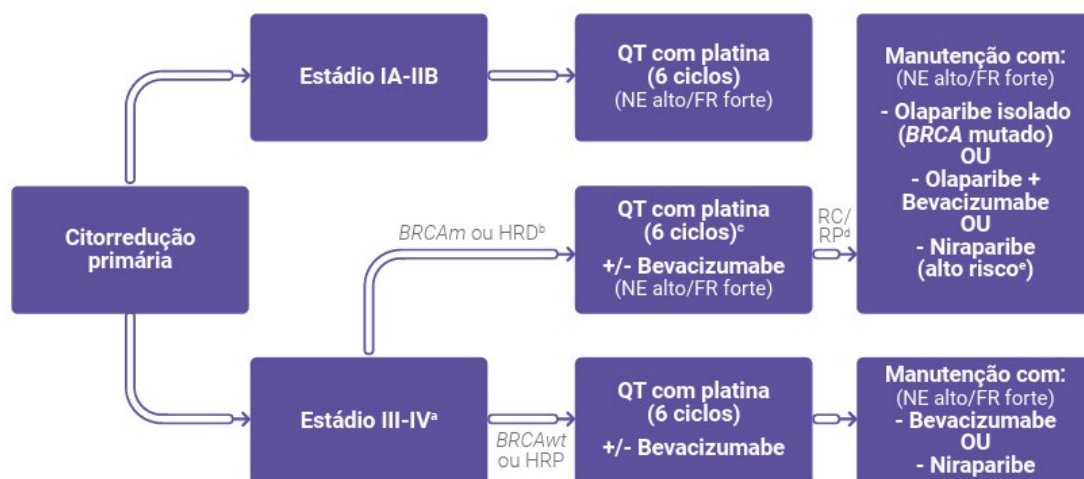
Destaca-se que esse documento não aborda o uso de terapia de manutenção para o câncer de ovário avançado. De fato, os tratamentos de manutenção foram recentemente desenvolvidos

com o objetivo de retardar a recorrência ou progressão do câncer em pacientes que alcançaram uma resposta completa ou resposta parcial à quimioterapia. Compreende a introdução de uma nova terapia imediatamente após quimioterapia ou a administração contínua de um medicamento após o tratamento inicial com esse medicamento em combinação com quimioterapia. (9,10) O tratamento de manutenção pode ser administrado por longos períodos e, portanto, deve ter um perfil de tolerabilidade gerenciável e o menor impacto prejudicial possível na qualidade de vida do paciente. (12)

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) – 2023

Segundo as diretrizes da SBOC publicadas em 2023 pacientes com carcinomas serosos de alto grau e endometrioides de grau três em estágio III a IV, com mutação em *BRCA*, após quimioterapia com platina com ou sem antiangiogênico (com resposta completa ou resposta parcial) devem receber terapia de manutenção com olaparibe com ou sem bevacizumabe ou niraparibe (Figura 1). (37)

Figura 1. Fluxograma de tratamento SBOC.



Fonte: SBOC, 2023. (37) *BRCAm*: *BRCA* com mutação. *BRCAwt*: *BRCA* selvagem; HRD: recombinação homóloga deficiente; HRP: recombinação homóloga proficiente; QT: quimioterapia; RC: resposta completa; RP: resposta parcial.

ª Pacientes com estágio clínico III ou IV provavelmente se submeterão a QT neoadjuvante.

8.9 Necessidades médicas não atendidas

O câncer de ovário é uma das neoplasias mais comuns em mulheres em todo o mundo, tem uma alta taxa de mortalidade, além de acarretar um alto impacto econômico e social. (26–28) Por se tratar de uma neoplasia que apresenta sintomas vagos e inespecíficos, quatro mulheres a cada cinco são diagnosticadas em estágios avançados (III e IV), o que acarreta em maior impacto psicossocial e econômico dessas pacientes. (18,27,29)

O tratamento de primeira linha dessas pacientes, no contexto do SUS, é realizado com associação de cirurgia de citorredução e quimioterapia a base de platina. (13) No entanto, mesmo após esse tratamento, até 85% das pacientes com câncer de ovário avançado que obtiveram resposta completa ou parcial com o tratamento de primeira linha, apresentam recorrência da doença após a conclusão da quimioterapia. (8)

Para prevenir ou retardar a recidiva do câncer de ovário avançado, nesse cenário em que a resposta a quimioterapia não se mantém por longos períodos, há necessidade de terapias de manutenção capazes de prolongar a resposta ao tratamento de primeira linha, com o objetivo de atrasar novas recidivas e progressão da doença. (11,12) Entretanto, as pacientes com câncer de ovário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação *BRCA*, e que apresentam resposta à quimioterapia de primeira linha à base de platina no SUS não possuem alternativas terapêuticas disponíveis adequadas para a manutenção. (13) Isso significa que a maioria dessa população permanece em vigilância ativa, não fazendo uso de uma abordagem terapêutica já bem estabelecida por *guidelines* nacionais e internacionais e apresentando maior risco de recorrência da doença após finalizar a primeira linha de quimioterapia. (8,12,36–38)

Sendo assim, há uma necessidade médica não atendida na qual a terapia de manutenção com Zejula® (niraparibe), um inibidor PARP, administrado por via oral, surge como opção terapêutica de manutenção de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV) de alto grau, mutação em *BRCA*, que responderam completamente ou em parte a quimioterapia de primeira linha à base de platina no contexto do SUS.

9. Descrição da tecnologia proposta

Zejula® (niraparibe) é um inibidor de PARP cujo uso foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2021 (Tabela 3) (39,40) apresenta as seguintes indicações:

- **Terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina;**
- Terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário seroso de alto grau, recorrente e sensível à platina. A paciente deve ter respondido completamente ou em parte à quimioterapia à base de platina. (39,40)

No cenário internacional, Zejula® (niraparibe) teve seu uso aprovado pelo *US. Food and Drugs Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2017, e em 2020 para a indicação de terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado de alto grau, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina, em ambas as agências. (41,42)

Tabela 3. Informações sobre a regularidade sanitária.

Produto	Nº de registro	Data da publicação do registro	Validade do registro
Zejula® (tosilato de niraparibe monoidratado)	101070349	08/03/2021	03/2029

Fonte: ANVISA, 2024. (40)

9.1 Posologia e modo de administração

A dose inicial recomendada de Zejula® (niraparibe) é de 200 mg (duas cápsulas de 100 mg) uma vez ao dia. No entanto, para pacientes com peso ≥ 77 kg e uma contagem plaquetária basal $\geq 150.000/\mu\text{L}$, a dose inicial recomendada é de 300 mg (três cápsulas de 100 mg) uma vez ao dia. (39)

Para o tratamento de manutenção de primeira linha de câncer de ovário avançado, as pacientes devem iniciar o tratamento com Zejula® (niraparibe) não mais que 12 semanas após a quimioterapia à base de platina mais recente. (39)

9.2 Mecanismo de ação

Zejula® (niraparibe) é um inibidor das enzimas PARP, PARP-1 e PARP-2, que desempenham um papel no reparo do DNA. Estudos *in vitro* demonstraram que a citotoxicidade induzida pelo niraparibe pode inibir a atividade enzimática da PARP e aumentar a formação de complexos DNA-PARP, levando a danos no DNA, apoptose e morte celular. (39)

9.3 Informações de mercado

No Brasil, o número de depósito da patente é PI0806245-5. A patente foi depositada em 08 de janeiro de 2008 e concedida em 25 de janeiro de 2022.

9.4 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

O uso de niraparibe em pacientes com carcinoma de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado de alto grau, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina foi avaliado por agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) da Austrália, Canadá, Escócia e Reino Unido, recebendo parecer de incorporação positivo em todos os casos. A maioria das agências avaliou a tecnologia para uma população mais ampla, que inclui pacientes com mutação *BRCA*, exceto pela agência da Austrália que emitiu parecer de recomendação específico para essa população (Tabela 4). (43–46)

Tabela 4. Recomendação das agências internacionais de ATS.

Agências	País	Ano	Status Incorporação	Indicação
PBAC (44)	Austrália	2022	Incorporado	Tratamento de manutenção de pacientes adultas com câncer de ovário da trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário avançado e de alto grau, associado a presença de variante patogênica genética <i>BRCA1/2</i> que estão em resposta (completa ou parcial) após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina
CADTH (45)	Canadá	2021	Incorporado	Tratamento de manutenção de pacientes adultas com câncer de ovário da trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário avançado que estão em resposta (completa ou parcial) após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina
SMC (46)	Escócia	2021	Incorporado	Tratamento de manutenção em monoterapia de pacientes adultas com câncer de ovário da trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário avançado (estágios III ou IV) e de alto grau que estão em resposta (completa ou parcial) após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina
NICE (43)	Reino Unido	2021	Incorporado	Tratamento de manutenção de pacientes adultas com câncer de ovário da trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário avançado (estágios II e IV -FIGO) e epitelial de alto grau após resposta à quimioterapia de primeira linha à base de platina

Fonte: elaboração própria. PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; SMC: *The Scottish Medicines Consortium*, NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*, CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. ATS: avaliação de tecnologias em saúde.

9.5 Posicionamento nos principais Guidelines

O uso de Zejula® (niraparibe) como terapia de manutenção para pacientes com câncer de ovário avançado e mutação *BRCA* após resposta parcial ou completa a primeira linha de quimioterapia à base de platina é recomendado pelos *guidelines* da SBOC (2023), da ESMO (2023) e do *Nacional Cancer Comprehensive Network* (2024). (36–38)

10. Descrição das tecnologias alternativas

Como mencionado anteriormente, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário de 2019 não preconizam a terapia de manutenção para pacientes que respondem à quimioterapia em primeira linha. Assim, no contexto do SUS, não há comparadores disponíveis, estando as pacientes submetidas a vigilância ativa até a progressão da doença. (13)

11. Evidências científicas

11.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau com mutação <i>BRCA</i> , que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina
I - Intervenção	Zejula® (niraparibe) como terapia de manutenção
C - Comparação	Placebo (vigilância ativa)
O - Desfechos	Avaliação clínica: SLP, SLP2 SG, TFST, qualidade de vida e segurança
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; TFST: tempo até a primeira terapia subsequente; SLP2: segunda sobrevida livre de progressão.

Pergunta: Zejula® (niraparibe) é eficaz e seguro como terapia de manutenção de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina?

11.1.1 Intervenção

Zejula® (niraparibe) em manutenção pós primeira linha de tratamento.

11.1.2 População

Pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina.

11.1.3 Comparação

Placebo (vigilância ativa).

O uso do placebo como comparador se justifica pelo fato de historicamente as pacientes serem monitoradas de perto (vigilância ativa) até a recorrência da doença. A vigilância ativa é uma abordagem de gestão conservadora que não inclui a administração proativa de tratamento farmacológico. (12,47) No contexto do SUS, atualmente não é preconizado o uso de terapia de manutenção para pacientes que respondem à quimioterapia em primeira linha. (13) Por isso, o comparador mais adequado nesse cenário é a vigilância ativa.

11.2 Estratégia de busca

11.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizado (ECRs), que avaliaram o tratamento de manutenção com Zejula® (niraparibe) em pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina. As buscas eletrônicas foram realizadas até março de 2024 nas bases de dados: *The Cochrane Library (reviews)*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de ATS e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

11.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 6). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador

de interesse seria feita após leitura das publicações. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS
PUBMED	("Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms" OR "Neoplasm, Ovarian" OR "Ovarian Neoplasm" OR "Ovary Neoplasms" OR "Neoplasm, Ovary" OR "Neoplasms, Ovary" OR "Ovary Neoplasm" OR "Neoplasms, Ovarian" OR "Ovary Cancer" OR "Cancer, Ovary" OR "Cancers, Ovary" OR "Ovary Cancers" OR "Ovarian Cancer" OR "Cancer, Ovarian" OR "Cancers, Ovarian" OR "Ovarian Cancers" OR "Cancer of Ovary" OR "Cancer of the Ovary")	("niraparib" [Supplementary Concept] OR "niraparib" OR "2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2H-indazole-7-carboxamide" OR "Zejula" OR "MK 4827" OR "MK4827" OR "MK-4827")	(((((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))))
LILACS	("Neoplasias Ovarianas" OR "Ovarian Neoplasms" OR "Neoplasias Ováricas" OR "Ovarian Cancer" OR "Ovary cancer")	("niraparib" OR "Zejula")	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ORIGIN Health Company.

BIBLIOTECA COCHRANE	#1 Mesh descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees #2 "Ovarian Cancer" OR "Cancer, Ovary" OR "Ovary Cancer" OR "Cancers, Ovary" OR "Ovary Cancers" OR "Cancer, Ovarian" OR "Cancers, Ovarian" OR "Cancer of Ovary" OR "Ovarian Cancers" OR "Cancer of the Ovary" OR "Ovary Neoplasms" OR "Ovary Neoplasm" OR "Neoplasms, Ovarian" OR "Ovarian Neoplasm" OR "Neoplasms, Ovary" OR "Neoplasm, Ovary" OR "Neoplasm, Ovarian" #3: #1 OR #2	#4 Niraparib OR Zejula	
EMBASE	('ovary tumor'/exp OR 'ovarian neoplasia' OR 'ovarian neoplasm' OR 'ovarian neoplasms' OR 'ovarian tumor' OR 'ovarian tumour' OR 'ovarium tumor' OR 'ovarium tumour' OR 'ovary neoplasm' OR 'ovary tumor' OR 'ovary tumor treatment' OR 'ovary tumour' OR 'ovary tumour treatment')	('niraparib'/exp OR '2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] 2h indazole 7 carboxamide' OR '2 [4 (piperidin 3 yl) phenyl] 2h indazole 7 carboxamide' OR 'gsk 3985771' OR 'gsk3985771' OR 'jnj 64091742' OR 'jnj64091742' OR 'mk 4827' OR 'mk4827' OR 'niraparib' OR 'niraparib 4 methylbenzenesulfonate' OR 'niraparib hydrochloride' OR 'niraparib tosilate' OR 'niraparib tosylate' OR 'zejula' OR 'zl 2306' OR 'zl2306')	('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review')

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

Tabela 7. Estratégias de busca.

PUBMED

BUSCA SENSIBILIZADA

((("Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms" OR "Neoplasm, Ovarian" OR "Ovarian Neoplasm" OR "Ovary Neoplasms" OR "Neoplasm, Ovary" OR "Neoplasms, Ovary" OR "Ovary Neoplasm" OR "Neoplasms, Ovarian" OR "Ovary Cancer" OR "Cancer, Ovary" OR "Cancers, Ovary" OR "Ovary Cancers" OR "Ovarian Cancer" OR "Cancer, Ovarian" OR "Cancers, Ovarian" OR "Ovarian Cancers" OR "Cancer of Ovary" OR "Cancer of the Ovary")) AND (("niraparib" [Supplementary Concept] OR "niraparib" OR "2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2H-indazole-7-carboxamide" OR "Zejula" OR "MK 4827" OR "MK4827" OR "MK-4827")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultados: 256 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Neoplasias Ovarianas" OR "Ovarian Neoplasms" OR "Neoplasias Ováricas" OR "Ovarian Cancer" OR "Ovary cancer") AND ("niraparib" OR "Zejula")

Resultado: 1 título.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 Mesh descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees

#2 "Ovarian Cancer" OR "Cancer, Ovary" OR "Ovary Cancer" OR "Cancers, Ovary" OR "Ovary Cancers" OR "Cancer, Ovarian" OR "Cancers, Ovarian" OR "Cancer of Ovary" OR "Ovarian Cancers" OR "Cancer of the Ovary" OR "Ovary Neoplasms" OR "Ovary Neoplasm" OR "Neoplasms, Ovarian" OR "Ovarian Neoplasm" OR "Neoplasms, Ovary" OR "Neoplasm, Ovary" OR "Neoplasm, Ovarian"

#3: #1 OR #2

#4 Niraparib OR Zejula

#5 #3 AND #4#7 #3 AND #6

Resultados: 3 títulos (revisões sistemáticas).

EMBASE

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA**

('ovary tumor'/exp OR 'ovarian neoplasia' OR 'ovarian neoplasm' OR 'ovarian neoplasms' OR 'ovarian tumor' OR 'ovarian tumour' OR 'ovarium tumor' OR 'ovarium tumour' OR 'ovary neoplasm' OR 'ovary tumor' OR 'ovary tumor treatment' OR 'ovary tumour' OR 'ovary tumour treatment') AND ('niraparib'/exp OR '2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] 2h indazole 7 carboxamide' OR '2 [4 (piperidin 3 yl)

phenyl] 2h indazole 7 carboxamide' OR 'gsk 3985771' OR 'gsk3985771' OR 'jnj 64091742' OR 'jnj64091742' OR 'mk 4827' OR 'mk4827' OR 'niraparib' OR 'niraparib 4 methylbenzenesulfonate' OR 'niraparib hydrochloride' OR 'niraparib tosylate' OR 'niraparib tosylate' OR 'zejula' OR 'zl 2306' OR 'zl2306') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review')

Resultados: 421 títulos.

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

11.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs de fase III;
- Incluindo pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina em uso de niraparibe em manutenção;
- Em comparação com placebo (vigilância ativa).

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, estudos econômicos, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

11.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes

variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na Tabela 10. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

11.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (48), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 8).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

Tabela 8. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (49)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0)</i> (50)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	<i>Newcastle-Ottawa para coorte</i> (51) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)</i> (52)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (53)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (54)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

11.4.2 Qualidade da evidência

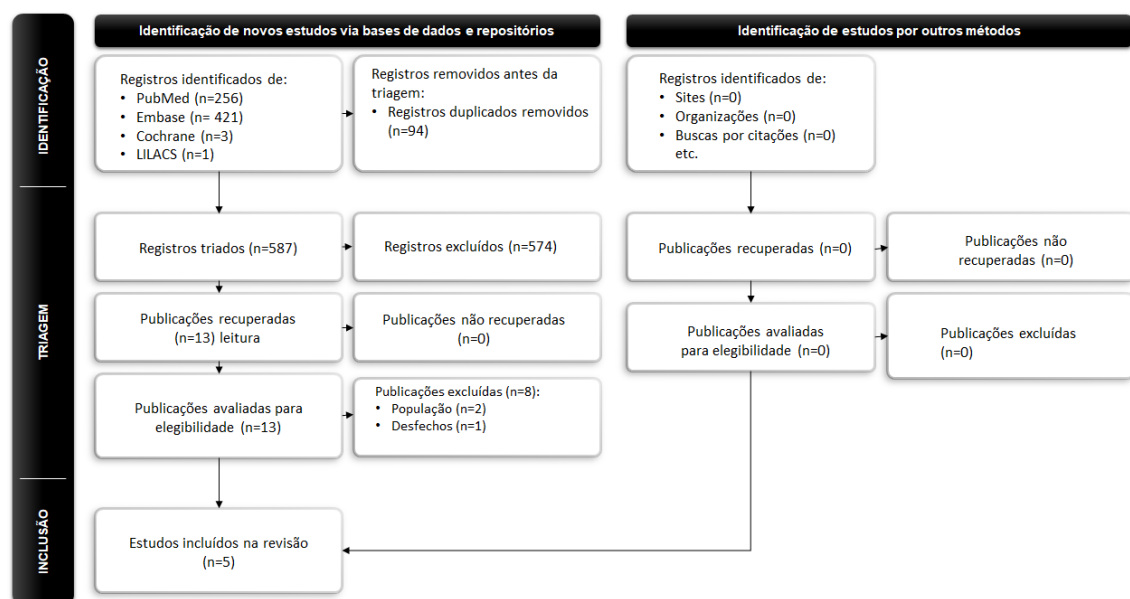
Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (48), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

11.5 Resultados da busca realizada

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 681 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 18 citações para leitura na íntegra. Dessas, cinco citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 2; Tabela 9). Os resultados e resumos dos estudos encontram-se descritos ao longo do texto.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 9. Estudos incluídos para análise

	Autor	Publicação	Ano	Referência
1.	González-Martin <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	2019	(55)
2.	Barretina-Ginesta <i>et al.</i>	<i>Therapeutic Advances in Medical Oncology</i>	2022	(56)
3.	González-Martin <i>et al.</i>	<i>European Journal of Cancer</i>	2023	(57)
4.	Li <i>et al.</i>	<i>JAMA Oncology</i>	2023	(58)
5.	Zhou <i>et al.</i>	<i>Expert Review of Anticancer Therapy</i>	2024	(59)

Fonte: Elaboração própria.

11.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídas cinco publicações que reportaram os resultados dos ECRs PRIMA e PRIME e uma revisão sistemática com meta-análise. Os ECRs incluíram uma amostra de pacientes com câncer de ovário avançado de alto grau recentemente diagnosticado e que desenvolveram resposta à quimioterapia de primeira linha à base de platina e taxano, sem restrição da presença de mutação. Entretanto, em ambos, a presença de mutação *BRCA* foi testada. Assim, nessa revisão, optou-se por apresentar os dados de eficácia apenas de pacientes com a mutação *BRCA*, exceto quando o desfecho fosse relevante e não houvesse análise de subgrupo específica. Além disso, o subgrupo HRD também foi descrito nos casos de ausência de dados para pacientes com mutação *BRCA*, uma vez que uma proporção dessas pacientes também apresenta a mutação.

A Tabela 10 resume as principais características e resultados desses estudos.

Tabela 10. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	González-Martin, 2019 (55)	Barretina-Ginesta, 2022 (56)	González-Martin, 2023 (57)	Li, 2023 (58)	Zhou, 2024 (59)
País onde o estudo foi realizado	Estados Unidos, Bélgica, Canadá, República Tcheca, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Irlanda, Israel, Itália, Noruega, Polônia, Rússia, Espanha, Suíça, Suécia, Ucrânia, Reino Unido, e Hungria	Idem à González- Martin <i>et al.</i> , 2019 (55)	Idem à González- Martin <i>et al.</i> , 2019 (55)	China	Não se aplica
Desenho	ECR de fase III	Análise adicional da SLP ajustada pela qualidade e do tempo sem sintomas da doença ou toxicidade ajustados pela qualidade do estudo PRIMA (55)	Análise final de SLP e segurança em longo prazo do estudo PRIMA (55)	ECR de fase III	Revisão sistemática com meta-análise
População	Pacientes com câncer de ovário avançado de alto grau recentemente diagnosticado e que desenvolveram resposta à quimioterapia de primeira linha à base de platina e taxano	Idem à González- Martin <i>et al.</i> , 2019 (55)	Idem à González- Martin <i>et al.</i> , 2019 (55)	Pacientes chinesas com câncer de ovário avançado de alto grau recentemente diagnosticado e que desenvolveram resposta à quimioterapia de primeira linha à base de platina e taxano	Pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado em uso de inibidores da PARP
Intervenção e Comparadores	Niraparibe Placebo	Idem à González- Martin <i>et al.</i> , 2019 (55)	Idem à González- Martin <i>et al.</i> , 2019 (55)	Niraparibe Placebo	Niraparibe Placebo

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ORIGIN Health Company.

Autor, data	González-Martin, 2019 (55)	Barretina-Ginesta, 2022 (56)	González-Martin, 2023 (57)	Li, 2023 (58)	Zhou, 2024 (59)
Desfechos principais					
SLP	Pacientes HRD e mutação <i>BRCA</i> <u>Mediana de SLP em meses (IC 95%)</u> • Niraparibe: 22,1 (19,3 a não estimável) • Placebo: 10,9 (8,0 a 19,4) • HR (IC 95%): 0,40 (0,27 a 0,62); p-valor<0,001	-	Pacientes HRD e mutação <i>BRCA</i> <u>Mediana de SLP em meses</u> • Niraparibe: 31,5 • Placebo: 11,5 • HR (IC 95%): 0,45 (0,32 a 0,64)	Pacientes com mutação <i>BRCA</i> <u>Mediana de SLP em meses (IC 95%)</u> • Niraparibe: não foi alcançada (22,3 a não estimável) • Placebo: 10,8 (8,2 a 19,3) HR (IC 95%): 0,40 (0,23 a 0,68); p-valor<0,001	Pacientes com mutação <i>BRCA</i> HR (IC 95%): 0,40 (0,29 a 0,55)
SG	Pacientes HRD <u>Taxa de SG em 24 meses</u> • Niraparibe: 91% • Placebo: 85% • HR (IC 95%): 0,61 (0,27 a 1,39) Maturidade dos dados para população total: 10,8%	-	-	Pacientes HRD <u>Taxa de SG em 24 meses</u> • Niraparibe: 89,3% • Placebo: 89,6% • HR (IC 95%): 0,88 (0,43 a 1,78) Maturidade dos dados para população total: 16,9%	-
TFST	Pacientes HRD	-	-	-	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

Autor, data	González-Martin, 2019 (55)	Barretina-Ginesta, 2022 (56)	González-Martin, 2023 (57)	Li, 2023 (58)	Zhou, 2024 (59)
	<u>Mediana em meses (IC 95%)</u> • Niraparibe: Não estimável (24,7 a não estimável) • Placebo: 13,7 (11,6 a 19,3) • HR (IC 95%): 0,46 (0,33 a 0,64)				
SLP2	Pacientes HRD	-	-	-	-
	• HR (IC 95%): 0,84 (0,49 a 1,45)				
QA-PSF	-	Pacientes com mutação em BRCA	-	-	-
		<u>Duração média restrita (IC 95%) em meses</u> • Niraparibe: 18,2 (15,8 a 19,9) • Placebo: 11,3 (8,5 a 13,3) • Diferença (IC 95%): 6,9 (3,7 a 10,3)			
Q-TWiST	-	Pacientes com mutação em BRCA	-	-	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

Autor, data	González-Martin, 2019 (55)	Barretina-Ginesta, 2022 (56)	González-Martin, 2023 (57)	Li, 2023 (58)	Zhou, 2024 (59)
		• Diferença (IC 95%): 6,3 meses (3,0 a 10,0)			
Segurança	Amostra total <u>EAs de qualquer grau</u> • Niraparibe: 98,8% • Placebo: 91,8% <u>EAs relacionados ao tratamento de qualquer grau</u> • Niraparibe: 96,3% • Placebo: 68,9% <u>EAs graves</u> • Niraparibe: 32,2% • Placebo: 13,1%	-	Amostra total <u>EAs de qualquer grau</u> • Niraparibe: 99,0% • Placebo: 93,9% <u>EAs relacionados ao tratamento de qualquer grau</u> • Niraparibe: 96,5% • Placebo: 77,1% <u>EAs graves</u> • Niraparibe: 8,4% • Placebo: 16,0%	Amostra total <u>EAs de qualquer grau</u> • Niraparibe: 99,2% • Placebo: 93,8% <u>EAs relacionados ao tratamento de qualquer grau</u> • Niraparibe: 97,6% • Placebo: 86,0% <u>EAs graves</u> • Niraparibe: 18,8% - Placebo: 8,5%	-

Fonte: elaboração própria. SLP: sobrevida livre de progressão; TFST: tempo até a primeira terapia subsequente; SLP2: segunda sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; EA: eventos adversos; HR: *hazard ratio*; HRD: deficiência de recombinação homóloga; PARP: enzimas poli (ADP-ribose) polimerase.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

Estudo PRIMA (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012)

González-Martin, 2019 – análise primária

González-Martin *et al.*, 2019 (55), conduziram um ECR de fase III multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo com o objetivo de avaliar a eficácia de niraparibe no tratamento de manutenção em pacientes com câncer de ovário avançado de alto grau recentemente diagnosticado após uma resposta à quimioterapia de primeira linha à base de platina e taxano.

As pacientes incluídas no estudo eram adultas e apresentavam câncer avançado de ovário, peritônio ou trompa de Falópio recém-diagnosticado e confirmado histologicamente (definido coletivamente como câncer de ovário). Todas as pacientes apresentavam tumores serosos ou endometrioides de alto grau, classificados como estágio III ou IV, de acordo com os critérios da FIGO. Incluídas nessa categoria estavam as pacientes com doença em estágio III com tumor residual visível após cirurgia de citorredução primária, doença em estágio III inoperável ou qualquer doença em estágio IV, bem como aquelas que receberam quimioterapia neoadjuvante. Antes da inclusão no estudo, todas as pacientes receberam de seis a nove ciclos de quimioterapia à base de platina de primeira linha, que resultou em uma resposta completa ou parcial, de acordo com a avaliação do investigador. As amostras de tumor foram submetidas a testes centrais para identificar aquelas com HRD. A deficiência de HR foi determinada pelo teste my-Choice HRD e definida pela presença de mutação BRCA, escore no teste ≥ 42 ou ambos. As pacientes nas quais o *status* em relação à HRD não foi determinado eram elegíveis para participar do estudo e foram incluídos na população global.

Dentro de 12 semanas após a conclusão da última dose de quimioterapia à base de platina, as pacientes foram randomizadas em uma proporção de 2:1 para receber niraparibe oral ou placebo uma vez ao dia em ciclos de 28 dias por 36 meses ou até a progressão da doença. No protocolo inicial, todas as pacientes iniciaram com dose fixa de 300 mg uma vez ao dia. O protocolo sofreu uma emenda em novembro de 2017, para incorporar uma dose inicial individualizada de 200 mg uma vez ao dia para pacientes com peso corporal basal inferior a 77 kg e/ou contagem de plaquetas inferior a 150.000 por milímetro cúbico. Não foi permitido *crossover*.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP) em pacientes que tinham tumores com HRD e na população global, conforme determinado em testes hierárquicos. Uma análise

provisória pré-especificada para a sobrevida global (SG) foi conduzida no momento da análise primária da SLP.

Foram então considerados como desfechos secundários a SG, tempo até a primeira terapia subsequente (TFST), segunda sobrevida livre de progressão (SLP2) – definida como o tempo desde a randomização até a data anterior de avaliação da progressão na próxima terapia anticâncer após o tratamento do estudo ou morte por qualquer causa, e os desfechos reportados pelas pacientes (PROs), os quais foram coletados a cada oito semanas ($\pm$ sete dias) por 56 semanas começando no ciclo um/dia um, depois a cada 12 semanas ($\pm$ sete dias) depois disso, enquanto a paciente recebia o tratamento do estudo. Uma vez que a paciente descontinuou o tratamento, as avaliações dos PROs foram realizadas no momento da descontinuação do tratamento e depois em quatro, oito, 12 e 24 semanas ($\pm$ uma semana para cada ponto de tempo) após o término do tratamento, independentemente do *status* do tratamento subsequente. Os instrumentos dos PROs validados utilizados foram *Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian Cancer Symptom Index - 8 Item Version* (FOSI⁷), *The 5-level of EuroQoL 5-dimensional questionnaire* (EQ-5D-5L⁸), EORTC-QLQ-C30 e o módulo de câncer de ovário deste último (EORTC-QLQ-OV28⁹).

Ao todo, 733 pacientes foram randomizadas para receber niraparibe (n=484) ou placebo (n=244) uma vez ao dia. Do total de pacientes submetidas à randomização, 50,9% (n=373) apresentavam tumores com HRD positivo, sendo 247 alocadas no grupo niraparibe e 126 no grupo placebo, dessas 223 apresentavam mutação *BRCA* (152 no grupo niraparibe [31,2%] e 71 no grupo placebo [28,9%]).

As características das pacientes no *baseline* eram semelhantes entre os grupos avaliados.

Na análise de subgrupo, as pacientes com HRD positivo e mutação *BRCA* apresentaram progressão da doença ou óbito em 32,2% no grupo niraparibe e em 56,3% no grupo placebo. O risco de progressão da doença ou morte foi 60% menor com o uso de niraparibe que com o uso de placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,40 [IC 95%: 0,27 a 0,62]). Ainda, as medianas de SLP foram de

⁷ Breve questionário (oito itens) derivado do *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian* para quantificar a resposta dos sintomas ao tratamento do câncer de ovário, com uma escala de 0 a 4, com 0 sendo “sem sintomas” e 4 sendo “o máximo de sintomas possível”.

⁸ Questionário genérico de qualidade de vida relacionada à saúde que faz uma avaliação descritiva do status de saúde através de cinco dimensões funcionais (mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar, ansiedade/depressão) e de uma escala visual analógica na qual o paciente define seu estado de saúde atual em uma escala de 100 (melhor estado de saúde possível) a 0 (pior estado de saúde imaginável).

⁹ Módulo específico derivado do EORTC-QLQ-C30 para avaliar pacientes com câncer de ovário.

22,1 meses e de 10,9 meses para as pacientes tratadas com niraparibe e placebo, respectivamente (Tabela 11).

Tabela 11. SLP em pacientes com HRD e mutação em *BRCA*.

SLP	Niraparibe (n=152)	Placebo (n=71)
Mediana, meses (IC 95%)	22,1 (19,3 a não estimável)	10,9 (8,0 a 19,4)
HR (IC 95%)	0,40 (0,27 a 0,62)	
p-valor	<0,001	

Fonte: González-Martin, 2019. (55) SLP: sobrevida livre de progressão; HRD: deficiência de recombinação homóloga; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

A Tabela 12 demonstra os desfechos secundários avaliados em pacientes com HRD. A taxa de SG em 24 meses foi de 91% no grupo niraparibe e de 85% no grupo placebo (HR: 0,61 [IC 95%: 0,27 a 1,39]). Já o TFST foi significativamente superior para o grupo niraparibe comparado ao grupo placebo (HR: 0,46 [IC 95%: 0,33 a 0,64]), enquanto a SLP2 não diferiu significativamente entre os grupos. Destaca-se que a maturidade dos dados pode ter influenciado na ausência de significância para alguns desfechos. Para SG, a análise final desse desfecho deve ser realizada com 60% de maturidade dos dados e é esperada que ocorra em cerca de 70 meses após a primeira paciente ser randomizada, segundo dados do protocolo do estudo.

Tabela 12. Desfechos secundários para a população HRD.

Desfechos	Niraparibe (n=247)	Placebo (n=126)
SG*		
Sobrevida em 24 meses	91%	85%
HR (IC 95%)	0,61 (0,27 a 1,39)	
TFST †		
Mediana (IC 95%), meses	Não estimável (24,7 a não estimável)	13,7 (11,6 a 19,3)
HR (IC 95%)	0,46 (0,33 a 0,64)	

SLP2 †	
HR (95% CI)	0,84 (0,49 a 1,45)

Fonte: González-Martin, 2019. (55) *Maturidade dos dados de 10,8%, as estimativas medianas não foram mostradas devido à baixa taxa de eventos e tempo de seguimento insuficiente. † Medianas não estimadas devido ao tempo de seguimento insuficiente e imaturidade dos dados (47% e 20% para TFST e SLP2 na população total, respectivamente). SG: sobrevida global; HR: *hazard ratio*; TFST: tempo até a primeira terapia subsequente; IC: intervalo de confiança; SLP2: segunda sobrevida livre de progressão; HRD: deficiência de recombinação homóloga.

Os eventos adversos (EAs) foram descritos apenas para a população total e estão descritos na Tabela 13. Os EAs de qualquer grau ocorreram em 98,8% das pacientes do grupo niraparibe e 91,8% nos do grupo placebo. Entre os EAs de grau ≥ 3 mais comuns no grupo de pacientes que receberam niraparibe pode-se citar anemia (31,0%), trombocitopenia (28,7%) e neutropenia (12,8%). As reduções de dose foram conduzidas em 70,9% das pacientes no grupo de pacientes que receberam niraparibe *versus* 8,2% do placebo, e mediana de intensidade de dose relativa (a proporção de doses administradas em relação às doses planejadas) foi de 63% para niraparibe e 99% para placebo. A frequência de descontinuação do tratamento devido a EAs foi de 12,0% no grupo niraparibe e 2,5% no grupo placebo. Os EAs mielossupressores foram a principal razão para a descontinuação, mas foram pouco frequentes, sendo de 4,3% para trombocitopenia no grupo do niraparibe. Uma paciente do grupo niraparibe desenvolveu síndrome mielodisplásica. Náusea de baixo grau e fadiga foram EAs comuns nos dois grupos. Nenhum óbito durante o tratamento com niraparibe foi relatado, isso porque os EAs que levaram à morte foram determinados como não relacionados ao tratamento.

Tabela 13. EAs observados no tratamento de manutenção com niraparibe ou placebo.

EAs, n (%)	Niraparibe (n=484)	Placebo (n=244)
População global		
EA		
Qualquer grau	478 (98,8)	224 (91,8)
Grau ≥ 3	341 (70,5)	46 (18,9)
EA relacionado ao tratamento		
Qualquer grau	466 (96,3)	168 (68,9)

Grau ≥3	316 (65,3)	16 (6,6)
EA grave		
Qualquer	156 (32,2)	32 (13,1)
Relacionado ao tratamento	118 (24,4)	6 (2,5)
Levaram à descontinuação	58 (12,0)	6 (2,5)
Levaram à redução da dose	343 (70,9)	20 (8,2)
Levaram à interrupção da dose	385 (79,5)	44 (18,0)
Levaram à morte	2 (0,4)	1 (0,4)
EAs mais comuns†		
Anemia		
Qualquer grau	307 (63,4)	43 (17,6)
Grau ≥3	150 (31,0)	4 (1,6)
Náusea		
Qualquer grau	278 (57,4)	67 (27,5)
Grau ≥3	6 (1,2)	2 (0,8)
Trombocitopenia		
Qualquer grau	222 (45,9)	9 (3,7)
Grau ≥3	139 (28,7)	1 (0,4)
Constipação		
Qualquer grau	189 (39,0)	46 (18,9)
Grau ≥3	1 (0,2)	0
Fadiga		
Qualquer grau	168 (34,7)	72 (29,5)
Grau ≥3	9 (1,9)	1 (0,4)
Decréscimo na contagem de plaquetas		
Qualquer grau	133 (27,5)	3 (1,2)
Grau ≥3	63 (13,0)	0
Neutropenia		

Qualquer grau	128 (26,4)	16 (6,6)
Grau ≥3	62 (12,8)	3 (1,2)
Cefaleia		
Qualquer grau	126 (26,0)	36 (14,8)
Grau ≥3	2 (0,4)	0
Insônia		
Qualquer grau	119 (24,6)	35 (14,3)
Grau ≥3	4 (0,8)	1 (0,4)
Vômitos		
Qualquer grau	108 (22,3)	29 (11,9)
Grau ≥3	4 (0,8)	2 (0,8)
Dor abdominal		
Qualquer grau	106 (21,9)	75 (30,7)
Grau ≥3	7 (1,4)	1 (0,4)

Fonte: González-Martin, 2019. (55) EAs: eventos adversos. †: Os EAs mais comuns foram relatados em pelo menos 20% das pacientes no grupo niraparibe e estão listados em ordem decrescente de frequência.

Barretina-Ginesta, 2022 – análise adicional da SLP ajustada pela qualidade e do tempo sem sintomas da doença ou toxicidade ajustados pela qualidade

Barretina-Ginesta *et al.*, 2022 (56) analisou os dados do estudo PRIMA (55) com o objetivo de avaliar SLP ajustada pela qualidade (QA-PSF, do inglês *quality-adjusted progression-free of survival*) e do tempo sem sintomas da doença ou toxicidade ajustados pela qualidade (Q-TWiST, do inglês *quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity*) entre niraparibe e placebo.

A QA-PSF foi calculada como o produto da SLP avaliada pelo comitê de revisão independente cego e a média índice do EQ-5D-5L antes da progressão. Já o Q-TWiST foi calculado como a soma do produto de dois estados de saúde e de cada estado um peso de qualidade de vida foi associado (utilidade). Os estados de saúde foram o tempo com toxicidades (TOX) e tempo sem sintomas da doença ou toxicidade antes da SLP (TWiST).

A QA-PSF e o TWiST foram significativamente mais longos com o uso de niraparibe frente ao placebo (Tabela 14). Destaca-se que o Q-TWiST também foi significativamente mais longo com niraparibe quando comparado ao placebo, com diferença da média de ganho de 6,3 meses (IC 95%: 3,0 a 10,0).

Tabela 14. QA-PSF para pacientes com *BRCA* mutado – seguimento de 27,8 meses.

Duração média restrita (IC 95%) – em meses	Niraparibe (n=152)	Placebo (n=71)	Diferença
QA-PFS	18,2 (15,8 a 19,9)	11,3 (8,5 a 13,3)	6,9 (3,7 a 10,3)
TOX	0,7 (0,3 a 1,1)	0,5 (0,1 a 0,9)	0,2 (–0,3 a 0,8)
TwIST	19,2 (17,1 a 20,9)	13,1 (10,1 a 15,7)	6,1 (2,9 a 9,7)

Fonte: Barretina-Ginesta, 2022. (56) QA-PSF: SLP ajustada pela qualidade; IC: intervalo de confiança; TWiST: tempo sem sintoma ou toxicidade; TOX: tempo antes da SLP em que os pacientes vivenciam EA de grau ≥ 2 ; EA: evento adverso; SLP: sobrevida livre de progressão. Valores em negrito indicam diferença significativamente estatística.

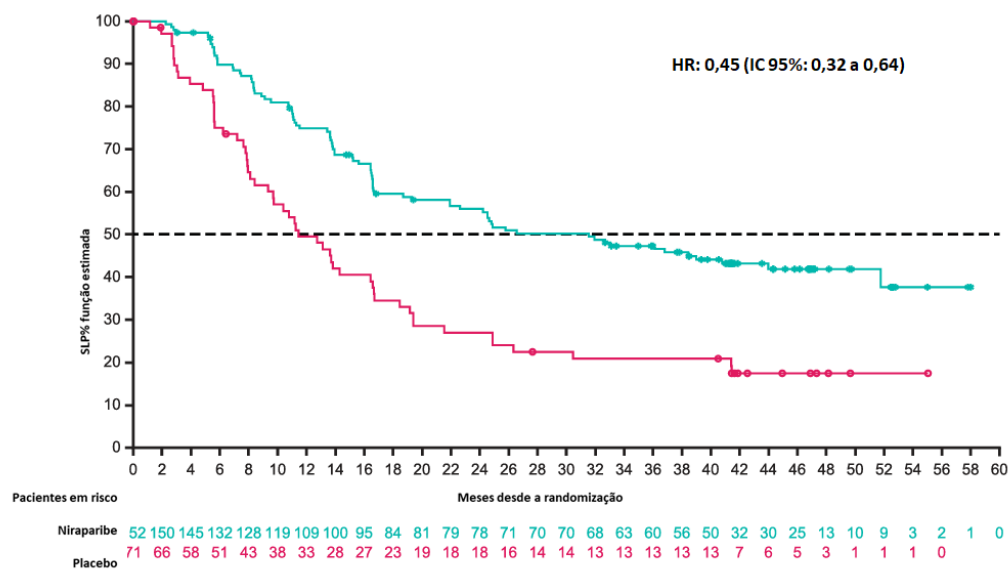
González-Martin, 2023 – análise final de SLP e segurança em longo prazo

González-Martin *et al.*, 2023 (57) publicaram os dados da análise final e SLP e da análise em longo prazo de segurança do estudo PRIMA (55), com data de corte em 17 de novembro de 2021.

A mediana de SLP na população HRD e com mutação *BRCA* foi de 31,5 meses no braço de niraparibe *versus* 11,5 meses no braço de placebo. O risco de progressão da doença ou morte foi 55% menor dentre as tratada com niraparibe que as que receberam placebo (HR: 0,45 [IC 95%: 0,32 a 0,64]; Figura 3).

A SG permaneceu imatura, com 30,8% de eventos para a população HRD na data de corte. A análise final pré-especificada para o PRIMA será realizada quando os dados de SG atingirem a maturidade (60,0% de eventos) para a população geral.

Figura 3. SLP mediana em pacientes HDR e com mutação em *BRCA*.



Fonte: González-Martin, 2023 (57) SLP: sobrevida livre de progressão; HRD: deficiência de recombinação homóloga; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

Os dados de segurança foram consistentes com a análise primária, sem novos achados. Tais dados, mais uma vez foram apresentados para população geral do estudo (Tabela 15). A frequência de EAs emergentes do tratamento foi de 99,0% no grupo niraparibe e de 93,9% no grupo placebo. Ainda, a frequência de EAs graves foi de 38,4% entre as tratadas com niraparibe e de 16,0% entre as tratadas com placebo.

Tabela 15. Desfechos de segurança.

EA – N (%)	Niraparibe (n = 484)	Placebo (n = 244)
EA emergente do tratamento		
Qualquer grau	479 (99,0)	229 (93,9)
Grau ≥ 3	353 (72,9)	56 (23,0)
Grau ≥ 4	146 (30,2)	7 (2,9)
EA relacionado ao tratamento		
Qualquer grau	467 (96,5)	175 (71,7)

Grau ≥ 3	321 (66,3)	21 (8,6)
Grau ≥ 4	143 (29,5)	2 (0,8)
EA grave		
Qualquer EA grave	186 (38,4)	39 (16,0)
Relacionado ao tratamento	129 (26,7)	8 (3,3)
EA emergente do tratamento que levou a		
Interrupção da dose	389 (80,4)	51 (20,9)
Redução da dose	347 (71,7)	23 (9,4)
Descontinuação do tratamento	67 (13,8)	7 (2,9)
Óbito	5 (1,0)	2 (0,8)

Fonte: González-Martin, 2023 (57) EA: evento adverso.

Estudo PRIME

Li, 2023 – análise primária

Li *et al.*, 2023 (58) trata-se de um ECR fase III, duplo cego, controlado por placebo, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do niraparibe como terapia de manutenção em pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado e com resposta à primeira linha de quimioterapia baseada em platina, independente do *status* pós-operatório da doença ou do *status* do biomarcador, realizado com pacientes chinesas.

Foram incluídas pacientes adultas com diagnóstico recente confirmado histologicamente, com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário seroso ou epitelial endometriode de alto grau (dominante), em estágios III ou IV. Ainda, as pacientes deveriam ter recebido cirurgia redutora primária ou de intervalo independente do desfecho cirúrgico, e ter recebido de seis a nove ciclos de quimioterapia baseada em platina, apresentando resposta completa ou parcial segundo avaliação do investigador.

As pacientes foram randomizadas na proporção de 2:1 para os grupos niraparibe e placebo, sendo estratificadas pelo *status* da variante *BRCA* e *HRD*, uso de quimioterapia neoadjuvante e resposta clínica à quimioterapia baseada em platina. Pacientes com peso corporal inferior a 77 kg e/ou contagem de plaquetas inferior a 150.000 por milímetro cúbico receberam dose de 200 mg de niraparibe uma vez ao dia por via oral ou placebo também por via oral uma vez ao dia. As

demais pacientes receberam dose de 300 mg uma vez ao dia por via oral ou placebo combinando. As pacientes foram tratadas em ciclos de 28 dias por 36 meses ou até progressão da doença, morte, toxicidade inaceitável, morte, retirada do estudo ou perda de seguimento.

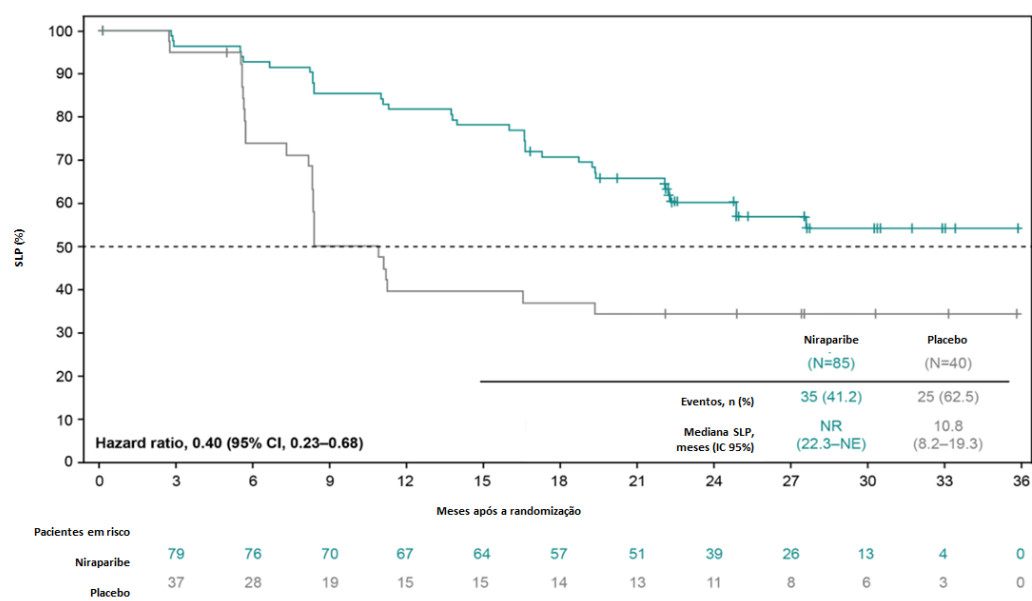
Antes da randomização, amostras de sangue periférico e amostras tumorais foram enviadas para testagem do *status* de mutação germinativa *BRCA* e HRD, respectivamente.

O desfecho primário foi a SLP na população em intenção de tratar (ITT) avaliada por comitê independente cego. Os desfechos secundários foram SG e TFST na população ITT, assim como SLP e SG no subgrupo HRD, o que inclui pacientes com mutação *BRCA*, *status* positivo para HRD ou ambos.

Foram randomizadas 384 pacientes com câncer de ovário avançado que obtiveram resposta completa ou resposta parcial à quimioterapia de primeira linha à base de platina, sendo 255 no niraparibe e 129 no grupo placebo. Dessas pacientes, 33,3% (n=85) e 31,0% (n=40) nos grupos niraparibe e placebo apresentavam mutação em *BRCA*, respectivamente.

Especificamente para pacientes com mutação *BRCA*, a mediana de SLP não foi alcançada (IC 95%: 22,3 a não estimável) no grupo niraparibe e foi de 10,8 (IC 95%: 8,2 a 19,3) no grupo placebo. O risco de progressão da doença ou morte foi 60% menor no grupo niraparibe que no grupo placebo (HR: 0,40 [IC 95%: 0,23 a 0,68]; p-valor<0,001; Figura 4).

Figura 4. SLP avaliada por comitê independente cego em pacientes cm mutação *BRCA*.



Fonte: Li, 2023. (58) SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

A SG (maturidade de 16,9%) ainda não foi atingida na população ITT e apenas dados para o subgrupo HRD foram apresentados. Nesse subgrupo, a mediana de SG não foi alcançada em ambos os grupos. Entretanto a taxa de SG em 24 meses foi de 89,3% no grupo niraparibe e de 89,6% no grupo placebo. O HR foi de 0,88 (IC 95%: 0,43 a 1,78).

Os dados de segurança foram apresentados apenas para a amostra total (Tabela 16). Das pacientes que receberam niraparibe, 99,2% relataram EAs emergentes do tratamento *versus* 93,8% que receberam placebo. Os EAs emergentes de grau ≥ 3 foram reportados por 54,5% e 17,8% das pacientes dos grupos niraparibe e placebo, respectivamente. Enquanto as proporções de EAs graves relacionadas ao tratamento foram de 18,8% no grupo niraparibe e de 8,5% no grupo placebo.

Tabela 16. Desfechos de segurança.

EA – N (%)	Niraparibe (n = 255)	Placebo (n = 129)
Qualquer EA emergente do tratamento	253 (99,2)	121 (93,8)
EA relacionado ao tratamento	249 (97,6)	111 (86,0)

EA emergente do tratamento de grau ≥ 3	139 (54,5)	23 (17,8)
EA relacionado ao tratamento	125 (49,0)	9 (7,0)
EA grave	48 (18,8)	11 (8,5)
EA relacionado ao tratamento	38 (14,9)	5 (3,9)
EA emergente do tratamento que levou a interrupção do tratamento	160 (62,7)	25 (19,4)
EA emergente do tratamento que levou a redução da dose	103 (40,4)	8 (6,2)
EA emergente do tratamento que levou a descontinuação do tratamento	17 (6,7)	7 (5,4)
EA emergente do tratamento que levou ao óbito	1 (0,4)	0

Fonte: Li, 2023. (58) EA: evento adverso.

Revisão sistemática com meta-análise

Zhou, 2024

Zhou *et al.*, 2024 (59) publicaram uma revisão sistemática com meta-análise de rede que teve como objetivo comparar a eficácia e segurança geral de inibidores de PARP disponíveis para o tratamento de manutenção do câncer de ovário recém diagnosticado e recorrente sensíveis à quimioterapia a base de platina de acordo com sua mutação.

Para isso, uma busca na literatura foi conduzida nas bases PubMed e EMBASE até maio de 2022. Foram incluídos ECR, estudos observacionais, ensaios clínicos controlados, estudos comparativos/abertos, que avaliaram pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado e pacientes com câncer de ovário recorrente, resistente a platina, com idade ≥ 18 anos; pacientes recebendo um inibidor de PARP (olaparibe, niraparibe, veliparibe, rucaparibe e fusuloparibe) com ou sem bevacizumabe como terapia de manutenção e que avaliaram pelo menos um dos desfechos de interesse (SG, SLP, taxa de resposta global ou EAs).

Foram elegíveis 15 ECRs, consistindo em oito estudos em pacientes com câncer de ovário recém-diagnosticadas e sete pacientes com câncer de ovário recorrente, resistente a platina. Dentre os estudos incluídos estavam PRIMA(55) e PRIME (58), estudos que avaliaram niraparibe em pacientes com câncer de ovário recém- diagnosticado. Os autores sinalizaram que a avaliação da qualidade dos ECRs pela pontuação JADAD revelou que nenhum estudo era de baixa

qualidade. Para fins desse dossiê serão considerados apenas os resultados do niraparibe frente ao placebo, para o tratamento de manutenção do câncer de ovário recém diagnosticado, uma vez que se trata da população e comparador de interesse dessa revisão. A heterogeneidade dos estudos conduzidos em pacientes com câncer de ovário recém diagnosticados e com mutação *BRCA* variou de baixa a alta (30% a 80%).

A SLP foi o único desfecho reportado em pacientes com câncer de ovário recém diagnosticados e com mutação *BRCA*. Nessa análise, a comparação entre niraparibe e placebo indicou que a intervenção reduziu o risco de progressão da doença ou óbito em 60% frente ao comparador (HR: 0,40 [IC 95%: 0,29 a 0,55]).

11.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na Tabela 17. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou de baixa a alta de acordo com o desfecho. Os principais motivos para rebaixamento da qualidade da evidência foram o elevado risco de viés provocado pela perda de seguimento ao longo dos ECRs e a presença de evidência indireta. A população de interesse trata-se de um subgrupo incluído nos ECRs e por isso, nem todos os desfechos foram avaliados para essa população. Assim, houve um impacto também na qualidade por se tratar de uma análise de subgrupo. Ainda, apesar do desfecho segurança ter sido apresentado apenas para a amostra total, não se espera que pacientes com *BRCA* mutado apresentem um perfil de segurança diferenciado. Por isso, optou-se por não rebaixar a qualidade por evidência indireta.

Tabela 17. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
SLP	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SG ^a	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
TFST	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
SLP2	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Segurança

(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; TFST: tempo até primeira terapia subsequente; SLP2: segunda sobrevida livre de progressão. ^a não foi rebaixada por imprecisão pois os dados ainda não estavam maduros.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

12. Avaliação Econômica

12.1 Introdução

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de Zejula® (niraparibe) no tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV) de alto grau com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte à quimioterapia de primeira linha à base de platina.

Com o objetivo de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist* da *Consolidates Health Economic Evaluation Reporting Standards* 2022 (CHEERS 2022) (Tabela 18). (60)

Tabela 18. Características do estudo desenvolvido.

População-alvo	Pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV) de alto grau com mutação <i>BRCA</i> , que responderam completamente ou em parte à quimioterapia de primeira linha à base de platina
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Zejula® (niraparibe)
Comparadores	Placebo (vigilância ativa)
Horizonte temporal	<i>Life-time</i>
Medidas de efetividade	Anos de vida Anos de vida ajustados pela qualidade
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos
Estimativa de custos	Foram considerados os custos relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores) no manejo do tratamento de câncer de ovário
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Análise de Custo-Utilidade
Tipo de modelagem	Modelo de sobrevida particionado
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística Análise de sensibilidade probabilística

12.2 Métodos

12.2.1 População alvo

Pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina.

12.2.2 Intervenção

A intervenção considerada na análise foi o Zejula® (niraparibe).

12.2.3 Comparadores

Placebo (vigilância ativa).

Como mencionado anteriormente, atualmente não é preconizado o uso de terapia de manutenção para pacientes que respondem à quimioterapia em primeira linha no SUS. (13) Por isso, o comparador mais adequado nesse cenário é a vigilância ativa.

12.2.4 Desfechos considerados no modelo

Os resultados de custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$) e os de efetividade por anos de vida ajustados pela qualidade.

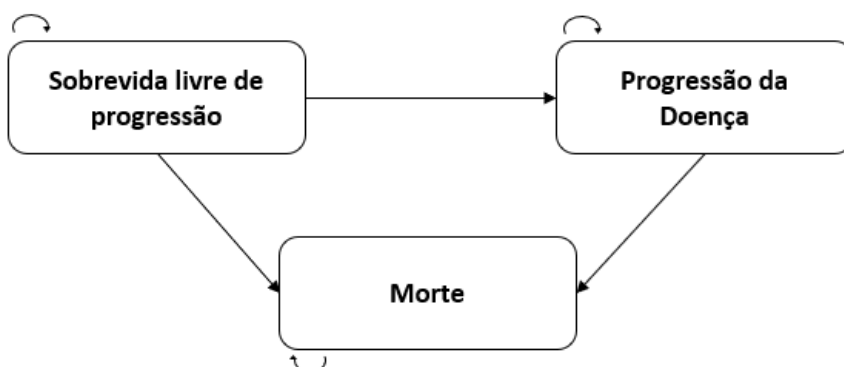
12.2.5 Modelo econômico

Um modelo de sobrevida particionado com três estados de saúde foi desenvolvido para avaliar a RCEI de Zejula® (niraparibe) no tratamento de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina.

Uma ilustração da estrutura do modelo pode ser vista na Figura 5. O modelo inclui três estados de saúde mutuamente excludentes:

- Doença livre de progressão (DLP)
- Doença progredida (DP)
- Morte, por qualquer causa

Figura 5. Estrutura do modelo.



Fonte: Elaboração própria.

A ocupação dos estados de saúde é avaliada em intervalos mensais equivalentes a 30,44 dias (365,25/12). A ocupação do estado DLP é estimada a partir da curva de Kaplan-Meier (KM) de SLP extrapolada, a ocupação do estado de saúde morte é estimada utilizando a curva de KM de SG extrapolada ($Morte = 1 - SG$) e, por fim, a ocupação do estado de saúde DP é estimada como a diferença entre as curvas de SG e SLP ($DLP = SG - SLP$).

12.2.6 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

12.2.7 Horizonte temporal

Foi adotado um horizonte temporal *lifetime* (43 anos [100 anos – idade média no início do estudo]). Este horizonte de tempo abrange o período durante o qual seriam observadas todas

as diferenças importantes nos custos e desfechos entre Zejula® (niraparibe) e Placebo (vigilância ativa). A idade média inicial considerada no modelo é de 57 anos. (55)

12.2.8 Duração do ciclo

Foi adotada uma duração de ciclo mensal. Um ciclo é definido como 30,44 dias (365,25 dias/12 meses).

12.2.9 Taxa de desconto

Para o presente modelo, foi adotada a taxa de desconto de 5% para custos e efetividade, seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (61)

12.2.10 Estimativa das curvas de sobrevida

Os dados de eficácia foram obtidos diretamente do estudo PRIMA para extrapolar as curvas de sobrevivência para a população BRCA mutado tanto para Zejula® (niraparibe) como para Placebo (vigilância ativa). (55) O estudo PRIMA forneceu dados de sobrevida com acompanhamento médio aproximado de 13,8 meses (data de corte dos dados primários de maio de 2019). Para aplicar um horizonte *lifetime* na análise de custo-efetividade, foi necessária uma extrapolação dos dados do estudo. As curvas extrapoladas foram ajustadas com fórmulas que garantiram que a SLP e o tempo para descontinuação do tratamento (TTD) sejam sempre menores que a SG.

As curvas de sobrevida foram ajustadas aos dados de tempo até o evento a nível do paciente. As curvas para todos os desfechos foram ajustadas utilizando as curvas paramétricas padrão: exponencial, Weibull, Gompertz, log-logística, log-normal, Gamma generalizada e Gamma. As extrapolações foram realizadas no R utilizando o pacote “survival”. Adicionalmente, curvas paramétricas dependentes também foram ajustadas a DLP. Aqui as curvas paramétricas foram ajustadas aos braços de Placebo (vigilância ativa) e Zejula® (niraparibe) simultaneamente com uma covariável para tratamento (referência=braço Placebo [vigilância ativa]).

Para selecionar as curvas, os seguintes critérios-chave foram utilizados:

- Inspeção visual da curva.
- Ajuste do modelo estatístico, medido pelo Critério de Informação de Akaike (AIC)/Critério de Informação Bayesiano (BIC).
- Plausibilidade clínica da extrapolação a longo prazo.

6.2.10.1 Sobrevida livre de progressão Zejula® (niraparibe) e Placebo (vigilância ativa)

No momento do corte dos dados primários (maio de 2019), ocorreram 232/487 eventos (maturidade de 48%) no braço do Zejula® (niraparibe) e 155/246 eventos no braço do Placebo (vigilância ativa) (maturidade de 68%). Após um acompanhamento médio de aproximadamente 13,8 meses, a SLP mediana foi de 13,77 e 8,15 meses para o Zejula® (niraparibe) e o Placebo (vigilância ativa), respectivamente. (55)

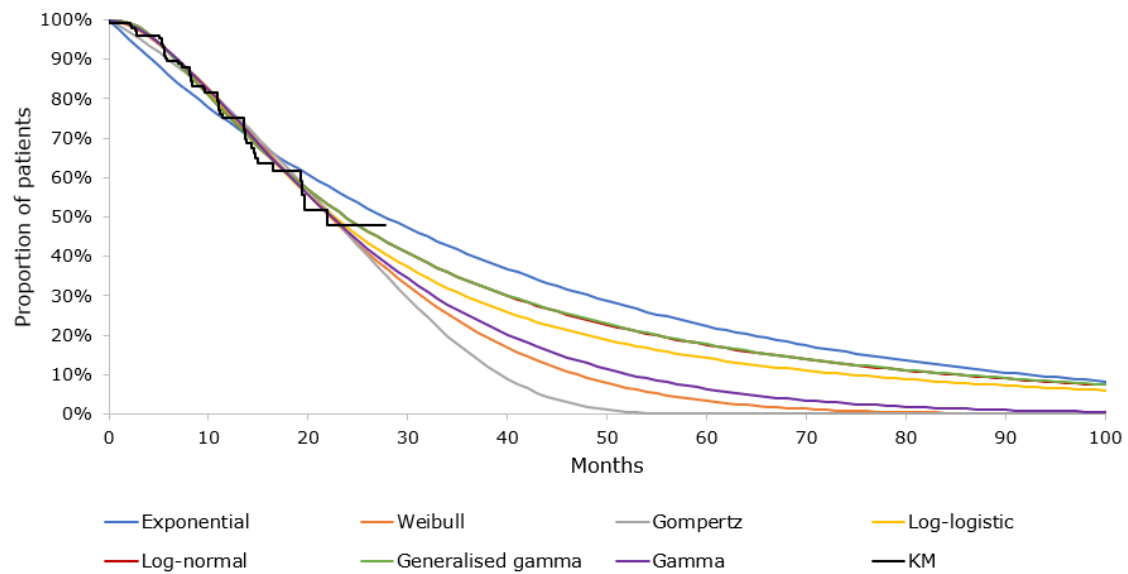
Seis modelos paramétricos independentes padrões foram ajustados a cada braço dos dados do estudo; exponencial, Weibull, Gompertz, log-logística, log-normal, Gama generalizada e Gama. Um resumo das estatísticas de adequação para as extrapolações de SLP é apresentado na Tabela 19, Figura 6 e Figura 7.

Tabela 19. AIC e BIC para as curvas de SLP.

Distribuição	Niraparibe		Vigilância ativa	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	461,55	464,55	309,48	311,71
Weibull	451,55	457,54	307,61	312,08
Gompertz	457,18	463,17	310,90	315,36
Log-logística	449,99	455,99	304,02	308,49
Log-normal	449,09	455,08	302,50	306,97
Gama generalizada	451,09	460,08	303,82	310,53
Gama	450,43	456,42	306,25	310,72

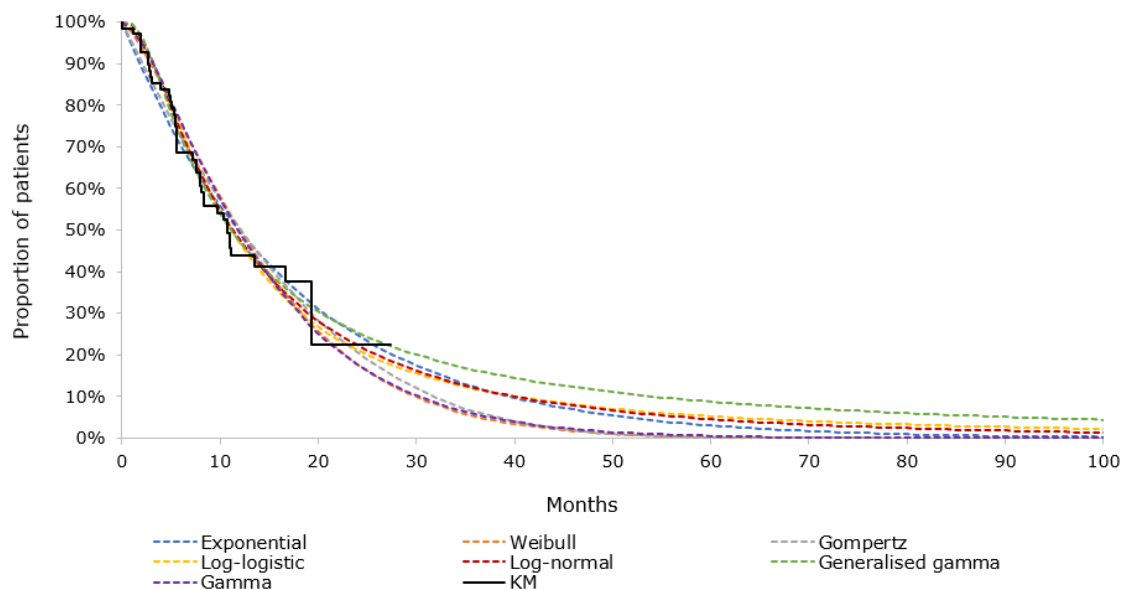
Fonte: Elaboração própria. AIC: Critério de informação Akaike; BIC: Critério de informação Bayesiano.

Figura 6. Análise paramétrica para curva de SLP - Zejula® (niraparibe).



Fonte: Elaboração própria. KM: Kaplan-Meier.

Figura 7. Análise paramétrica para curva de SLP – Placebo (vigilância ativa).



Fonte: Elaboração própria. KM: Kaplan-Meier.

Desse modo seguindo os critérios mencionados, foi considerada que a curva exponencial é a mais adequada para a parametrização da SLP para ambos os tratamentos.

6.2.10.2 Sobrevida global de Zejula® (niraparibe) e Placebo (vigilância ativa)

No momento do corte dos dados primários (maio de 2019), ocorreram 48/487 eventos (maturidade de 9,9%) no braço do Zejula® (niraparibe) e 31/246 eventos no braço do Placebo (vigilância ativa) (maturidade de 12,6%).

Devido à imaturidade dos dados de SG no PRIMA (particularmente no grupo Zejula® [niraparibe]), as curvas de sobrevida extrapoladas a partir dos dados de KM apresentaram uma vasta gama de previsões de sobrevida a longo prazo. Assim, foi considerado inadequado utilizar os dados de SG do PRIMA como meio de estimar a SG para o Zejula® (niraparibe) no modelo devido ao nível de incerteza nas extrapolações a longo prazo. As seções a seguir descrevem os métodos utilizados para estimar a SG para Placebo (vigilância ativa) e Zejula® (niraparibe).

Seis modelos paramétricos independentes padrões foram ajustados ao braço do Placebo (vigilância ativa) dos dados do estudo PRIMA; exponencial, Weibull, Gompertz, log-logística, log-

normal, Gama generalizada e Gama. Um resumo das estatísticas de adequação para as extrapolações de SLP é apresentado na Tabela 20.

Tabela 20. AIC e BIC para a curva SG de Placebo (vigilância ativa).

Distribuição	Vigilância ativa	
	AIC	BIC
Exponencial	1111,39	1114,90
Weibull	1104,01	1111,02
Gompertz	1113,39	1120,40
Log-logística	1081,11	1088,12
Log-normal	1073,02	1080,03
Gama generalizada	1060,46	1070,98
Gama	1097,66	1104,62

Fonte: Elaboração própria. AIC: Critério de informação Akaike; BIC: Critério de informação Bayesiano.

Considerado os critérios estatísticos e inspeção visual a curva Log-normal foi considerada a mais adequada para a parametrização da curva de SG de Placebo (vigilância ativa).

A fim de estimar a SG para o Zejula® (niraparibe), foram utilizadas correlações do benefício de SLP e SG entre placebo (vigilância ativa) e a utilização de inibidores de PARP. Esta abordagem também foi utilizada durante as avaliações dos inibidores de PARP niraparibe (TA528) (62), rucaparibe (TA611) (63) e olaparibe (TA598) (64) no NICE. O comitê de avaliação do NICE na submissão TA528 referente a pacientes recaídos entendeu que a relação do benefício de SLP:SG seria de 1:>1 (1 mês incremental de SLP se traduziria em pelo menos 1 mês incremental de SG). Desse modo é esperado que a utilização do inibidor de parp como terapia de manutenção de primeira linha que tem intenção curativa, a relação média Δ PFS: Δ OS seja maior que o cenário de manutenção de segunda linha. Entretanto para fins desta submissão foi utilizado uma abordagem conservadora considerando a mesma relação para pacientes recaídos.

A SG para niraparibe e placebo (vigilância ativa) foi então implementada de modo que o risco de mortalidade da população modelada nunca fosse inferior ao risco de mortalidade observado na população geral com correspondência de idade e sexo. Os riscos de mortalidade da população geral foram derivados da tábua de mortalidade do IBGE. (65)

6.2.10.3 Tempo para a descontinuação do tratamento de Zejula® (niraparibe) e Placebo (vigilância ativa)

Após um acompanhamento médio de aproximadamente 13,8 meses, o TTD mediano foi estimado em 11,14 meses no braço do Zejula® (niraparibe) (conjunto de dados de maio de 2019).

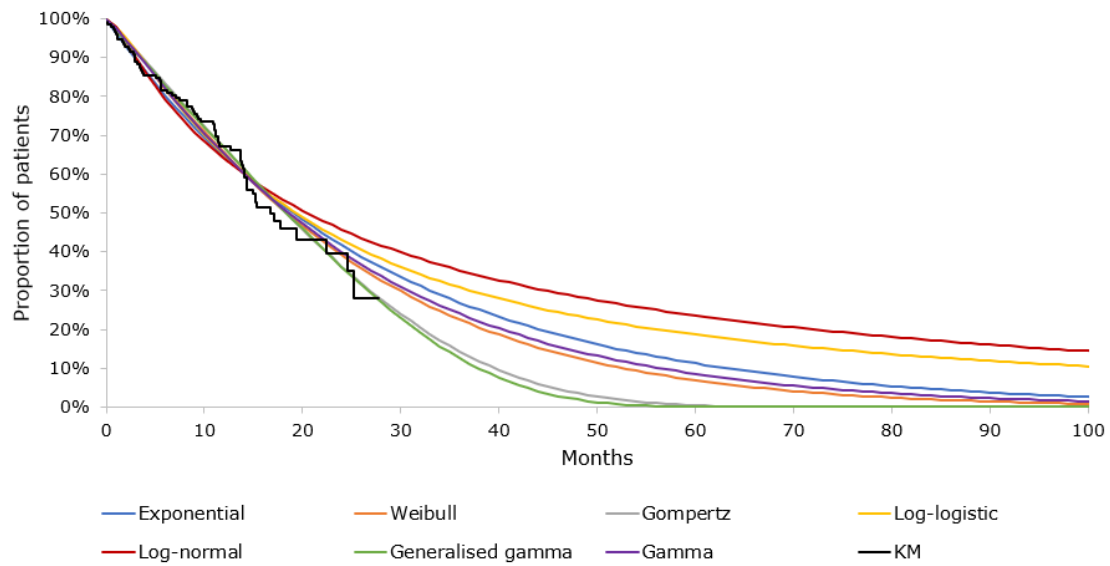
Sete modelos paramétricos independentes padrões foram ajustados ao braço de tratamento com Zejula® (niraparibe) dos dados do estudo; exponencial, Weibull, Gompertz, log-logística, log-normal, Gama generalizada e Gama.

Tabela 21. AIC e BIC para as curvas de TTD.

Distribuição	Niraparibe		Vigilância ativa	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	605,57	608,60	355,59	357,84
Weibull	606,11	612,15	347,55	352,04
Gompertz	604,64	610,69	352,33	356,83
Log-logística	609,57	615,61	345,97	350,47
Log-normal	615,99	622,03	345,17	349,66
Gama generalizada	606,53	615,60	347,12	353,87
Gama	606,48	612,53	346,27	350,76

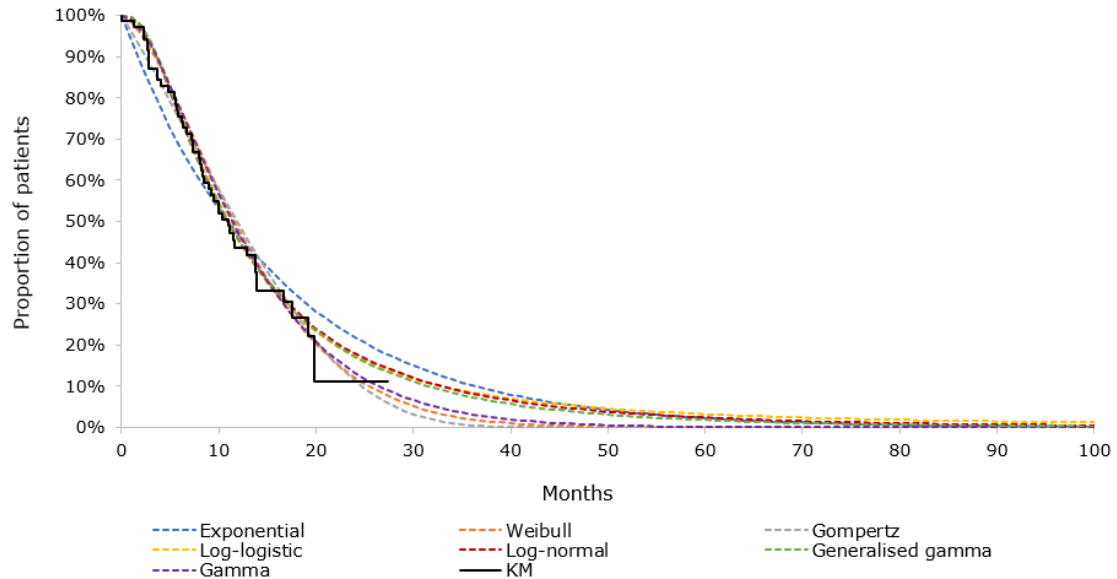
Fonte: Elaboração própria. AIC: Critério de informação Akaike; BIC: Critério de informação Bayesiano.

Figura 8. Análise paramétrica para curva de TTD - Zejula® (niraparibe).



Fonte: Elaboração própria.

Figura 9. Análise paramétrica para curva de TTD – Placebo (vigilância ativa).



Fonte: Elaboração própria.

Considerado os critérios estatísticos e a inspeção visual, a curva weibull para ambos os tratamentos foi a mais adequada na parametrização do TTD.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

12.2.11 Remissão a longo prazo

O tratamento de primeira linha do câncer de ovário tem intenção curativa. Para captar o potencial de remissão a longo prazo é aplicada uma suposição de cura no modelo. Os pacientes classificados como respondedores de longo prazo são aqueles que permanecem livres de progressão por um período prolongado. O modelo assume um ponto de cura de 7 anos, ou seja, os pacientes que permanecerem livres de progressão após 7 anos, permanecerão livres de progressão pelo restante do horizonte de tempo, até morrerem.

12.2.12 Dados de segurança

A análise de custo-efetividade considera o impacto dos EAs nos custos e na qualidade de vida. Este modelo incluiu os eventos adversos de grau ≥ 3 relatados em $\geq 5\%$ dos pacientes. Os dados de eventos adversos foram obtidos do estudo PRIMA. (55) O custo e o impacto dos eventos na qualidade de vida foram calculados como a soma do produto das taxas de eventos adversos para cada tratamento e o custo por tratamento/desutilidade para cada evento. A Tabela 22 apresenta as taxas de eventos adversos utilizadas no modelo.

Tabela 22. Eventos adversos considerados no modelo econômico.

Evento adverso	Niraparibe	Vigilância ativa
Anemia	31,00%	1,60%
Trombocitopenia	28,70%	0,40%
Plaquetopenia	13,00%	0,00%
Neutropenia	12,80%	1,20%
Hipertensão	6,00%	1,20%
Neutropenia	7,60%	0,00%

Fonte: Elaboração própria.

12.2.13 Dados de utilidade

Os dados de utilidade e desutilidade utilizados no modelo econômico estão apresentados na Tabela 23. Os dados de utilidade são oriundos do estudo PRIMA (55) e os dados de desutilidade são oriundos da literatura. (62,64)

Tabela 23. Dados de utilidade e desutilidade utilizados no modelo.

Estados de saúde	Valor
Doença livre de progressão	0,799
Doença progredida	0,736
Anemia	-0,12
Trombocitopenia	-0,09
Plaquetopenia	-0,09
Neutropenia	-0,09
Hipertensão	-0,02
Neutropenia	-0,09

Fonte: Elaboração própria.

12.2.14 Custos de tratamento

O custo de partida considerado para a apresentação de Zejula® (niraparibe) no modelo econômico considerou um desconto de 37,78% em cima do PMVG 18% (BRL 19.499,47) e portanto o valor final considerado foi de BRL 12.132,38, caixa com 56 comprimidos de 100mg.

Zejula® (niraparibe) é uma monoterapia oral com dose inicial recomendada de 200 mg (duas cápsulas de 100 mg), tomada uma vez ao dia. Para pacientes com peso ≥ 77 kg e contagem basal de plaquetas $\geq 150.000/\mu\text{L}$, a dose inicial recomendada é de 300 mg uma vez ao dia (três cápsulas de 100 mg). A intensidade da dose registrada no ensaio PRIMA foi de 174,70 mg.

Os dados de eficácia utilizados nesta análise econômica baseiam-se na dose real recebida no ensaio PRIMA, portanto foi considerado apropriado utilizar a dose média observada no ensaio PRIMA para a presente modelagem econômica.

O presente modelo não considera custos de tratamento associados ao braço Placebo (vigilância ativa).

12.2.15 Custos de terapia subsequentes

Após a progressão da doença da terapia de manutenção de primeira linha, os pacientes recebem terapia subsequente que inclui quimioterapia a base de platina (para pacientes sensíveis à platina) ou quimioterapia não baseada em platina (pacientes resistentes à platina).

As taxas de utilização destas terapias subsequentes foram baseadas do estudo PRIMA e ajustadas para refletir a disponibilidade das terapias no SUS e estão apresentadas na Tabela 24.

Tabela 24. Terapias subsequentes consideradas no modelo econômico.

Tratamento primário	Tratamento subsequente	Percentual
Niraparibe	Carboplatina	35,68%
	Cisplatina	4,02%
	Paclitaxel	15,58%
	Doxorrubicina	24,87%
	Docetaxel	0,00%
	Gencitabina	19,10%
	Ciclofosfamida	0,75%
Vigilância ativa	Carboplatina	37,29%
	Cisplatina	2,54%
	Paclitaxel	12,71%
	Doxorrubicina	27,97%

Docetaxel	0,00%
Gencitabina	18,64%
Ciclofosfamida	0,85%

Fonte: Elaboração própria.

Os custos dos medicamentos considerados como tratamento subsequente foram obtidos do Banco de Preços em Saúde, especificamente das compras federais com menor valor. Os valores utilizados estão apresentados na Tabela 25.

Tabela 25. Custos unitário de aquisição dos medicamentos da terapia subsequente.

Medicamento	Valor	Código
Carboplatina	R\$ 82,00	BR0270409
Cisplatina	R\$ 2,8580	BR0340183
Paclitaxel	R\$ 27,00	BR0444211
Doxorrubicina	R\$ 4,70	BR0268450
Docetaxel	R\$ 45,12	BR0455884
Gencitabina	R\$ 49,00	BR0270430
Ciclofosfamida	R\$ 0,84	BR0268427

Fonte: Elaboração própria.

12.2.16 Custos de manejo – estados de saúde

Os custos de utilização de recursos para o manejo da doença nesta análise econômica foram calculados multiplicando a utilização de recursos pelo custo unitário de cada item. Os custos unitários foram obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. A Tabela 26 apresenta os itens considerados no manejo dos pacientes e seus respectivos valores por ciclo.

Tabela 26. Itens considerados no manejo dos pacientes por ciclo.

Medicamento	Estado de Saúde	Consulta	Tomografia	Hemograma
Custo unitário	-	R\$ 10,00	R\$ 138,63	R\$ 4,11
Niraparibe	DLP em tto (ciclo 1)	1	0,33	4
Niraparibe	DLP em tto (ciclo 2)	1	0,33	1
Niraparibe	DLP em tto (ciclo 3+)	1	0,33	1
Niraparibe	DLP sem tto	0,33	0,33	0,33
Niraparibe	DP	1	0,33	0,33
Vigilância ativa	DLP em tto	0,33	0,33	0,33
Vigilância ativa	DLP sem tto	0,33	0,33	0,33
Vigilância ativa	DP	1	0,33	0,33

Fonte: Elaboração própria. DLP: Doença livre de progressão; tto: tratamento; DP: Doença progredida.

12.2.17 Custos de manejo – eventos adversos

Os custos de manejo para os eventos adversos foram custeados com basea em um microcusteio que levou em consideração guidelines e opinião de especialistas. Para os valores unitários dos itens, foram utilizados os valores correspondentes ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, e em alguns casos, foram utilizados dados do DATASUS, especificamente da SIH/SUS. O detalhamento do microcusteio pode ser visto no ANEXO 8. A Tabela 27 apresenta os valores considerados de manejo para cada evento adverso considerado na análise econômica.

Tabela 27. Custos de manejo dos eventos adversos.

Eventos adversos	Valor
Anemia	R\$ 1.736,58
Trombocitopenia	R\$ 1.735,68
Plaquetopenia	R\$ 1.735,68
Neutropenia	R\$ 540,36
Hipertensão	R\$ 226,44
Neutropenia	R\$ 222,96

Fonte: Elaboração própria.

12.2.18 Custos de fim de vida

Foi aplicado um custo único de R\$ 55.249,00 após a morte para refletir os custos dos cuidados terminais (transições para o estado de morte). Este custo representa 30% de R\$ 184.166,32, referente aos custos associados ao manejo de pacientes com câncer de ovário avançado, sob a perspectiva de um hospital público brasileiro. (66)

12.2.19 Análises de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística e a análise de sensibilidade probabilística foram conduzidas para explorar o nível de incerteza do modelo.

A análise de sensibilidade univariada envolveu a variação de um parâmetro de cada vez e a avaliação do impacto subsequente nos QALYs incrementais e nos custos incrementais. A análise de sensibilidade univariada foi conduzida atribuindo um valor de limite inferior e de limite superior para alcançar um intervalo de confiança de 95%; Na ausência de dados de intervalo de confiança, o erro padrão (EP) foi assumido como sendo 10% da média para HRs e 20% da média

para todas as outras variáveis. Um diagrama de tornado foi desenvolvido para apresentar graficamente os parâmetros que têm maior efeito na RCEI.

A análise de sensibilidade probabilística envolve extrair um valor aleatório para cada variável de sua distribuição de incerteza. Isto foi realizado para cada parâmetro simultaneamente e os resultados incrementais resultantes registrados; isso constitui uma 'simulação'. Foram realizadas mil ($n=1.000$) simulações, que deram uma distribuição de resultados incrementais e, consequentemente, uma avaliação da robustez dos resultados de custo-efetividade. A distribuição BETA foi usada para variar parâmetros que precisavam permanecer limitados entre 0-1 (ou seja, proporções, utilidades e desutilidades). A distribuição GAMMA foi utilizada para variar todos os outros parâmetros restantes (isto é, custos, HRs).

12.3 Resultados

12.3.1 Resultados da análise de custo efetividade

A Tabela 28 apresenta os resultados para a análise de custo efetividade entre Zejula® (niraparibe) e Placebo (vigilância ativa).

Tabela 28. Resultados da análise de custo-efetividade.

Parâmetro	Niraparibe	Vigilância ativa	Incremental
Custo total	R\$ 262.066	R\$ 50.359	R\$ 211.708
AVAQ total	4,440	2,769	1,670
RCEI (R\$/AVAQ)	R\$ 126.741		

Fonte: Elaboração própria. AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

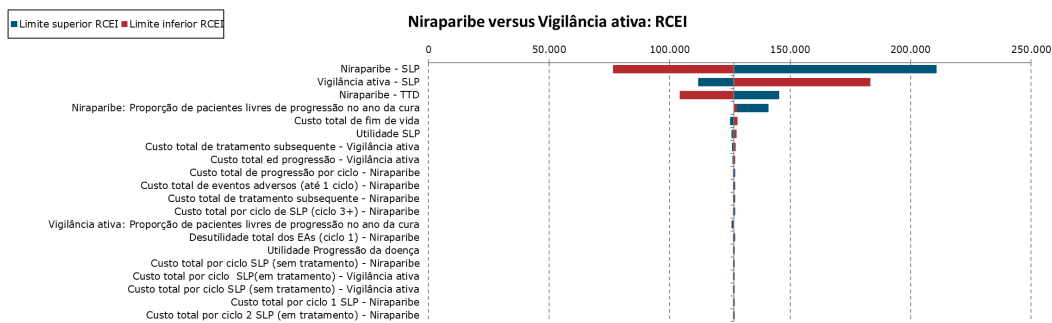
Os resultados demonstram que o uso de Zejula® (niraparibe) para o tratamento de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina, demonstra um incremento em custos, anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade. Os ganhos referentes a anos de

vida ajustados pela qualidade são bastante expressivos, sendo 1,670. Esses ganhos expressivos são refletidos na RCEI obtida de R\$ 126.741 e portanto dentro do limiar de custo-efetividade de 3 vezes o PIB per capita (BRL 42.247) (67) equivalente a 126.741 conforme preconizado nas recomendações da CONITEC sobre o uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. (68)

12.3.2 Análise de sensibilidade univariada

Os resultados da análise de sensibilidade univariada estão apresentados na Figura 10.

Figura 10. Diagrama de torna da análise de sensibilidade univariada.



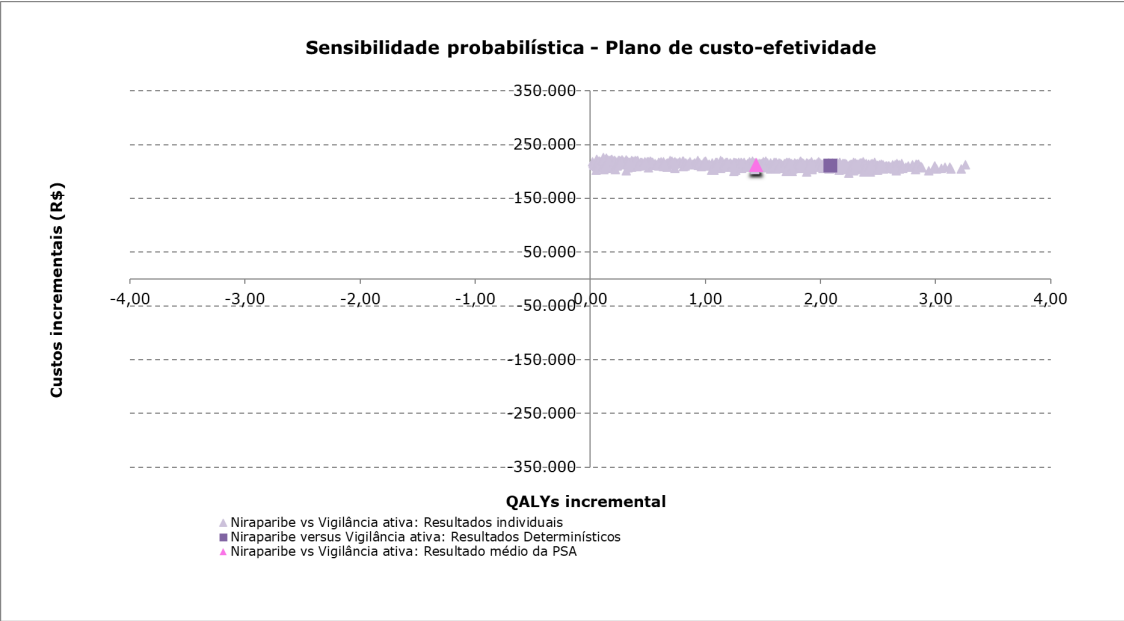
Fonte: Elaboração própria.

Os resultados da análise de sensibilidade univariada sugerem que os dados mais sensíveis do modelo são referentes aos dados de eficácia de SLP tanto para Zejula® (niraparibe) como para Placebo (vigilância ativa). O dado relacionado ao tempo até a descontinuação de Niraparibe também se mostrou sensível.

12.3.3 Análise de sensibilidade probabilística

A Figura 11 apresenta os resultados para a análise de sensibilidade probabilística.

Figura 11. Resultados da sensibilidade probabilística – Plano de custo-efetividade.



Fonte: Elaboração própria.

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que 100% das iterações ficaram no quadrante I, o que representa que o medicamento possui maior benefício clínico e associado a um maior custo, resultado esperado uma vez que o comparador da análise foi placebo (vigilância ativa).

13. Impacto orçamentário

13.1 Introdução

Uma análise de impacto orçamentário foi desenvolvida em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) para estimar o impacto econômico resultante da incorporação de Zejula® (niraparibe) no tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV) de alto grau com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte à quimioterapia de primeira linha à base de platina. As principais características da análise estão listadas na Tabela 29.

Tabela 29. Características da análise de impacto orçamentário.

População-alvo	Pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV) de alto grau com mutação <i>BRCA</i> , que responderam completamente ou em parte à quimioterapia de primeira linha à base de platina
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Zejula® (niraparibe)
Comparadores	Placebo (vigilância ativa)
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos relacionados às tecnologias
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Modelo estático em Excel
Análise de sensibilidade	Análise de cenários

13.2 Métodos

13.2.1 Intervenção

A intervenção considerada na análise foi o Zejula® (niraparibe).

13.2.2 Comparadores

Placebo (vigilância ativa).

Como mencionado anteriormente, atualmente não é preconizado o uso de terapia de manutenção para pacientes que respondem à quimioterapia em primeira linha no SUS. (13) Por isso, o comparador mais adequado nesse cenário é a vigilância ativa.

13.2.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

13.2.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 5 anos, seguindo as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário, publicado pelo Ministério da Saúde. (69)

13.2.5 Dados de custo

Os dados de custo utilizados na análise de impacto orçamentário seguem os mesmos racionais aplicados na análise de custo-efetividade descritos anteriormente. O modelo de impacto orçamentário considera além dos custos de tratamentos descritos na seção 6.2.14., mas também os custos relacionados aos tratamentos subsequentes (6.2.15).

13.2.6 Dados de tempo em tratamento

O presente modelo considera a SLP dos tratamentos como preditor de tempo em tratamento e também o tempo máximo de 36 meses conforme protocolo do estudo PRIMA (55). Os dados foram obtidos da curva de Kaplan-Meier do estudo PRIMA (55) e considera o percentual de pacientes que permanecem livres de progressão a cada ano. De forma conservadora, o percentual do início do ano foi considerado como o percentual de pacientes em tratamento, ou seja, para o primeiro ano do modelo, foi considerado a SLP do tempo 0 meses, para o segundo

ano do modelo, foi considerada a SLP do tempo 13 meses e para o terceiro ano, foi considerada a SLP em 25 meses. A Tabela 30 apresenta os valores de SLP considerados na análise.

Tabela 30. Valores de SLP considerados na análise de impacto orçamentário.

Ano de início	Niraparibe
Ano 1	100,00%
Ano 2	74,34%
Ano 3	52,30%

Fonte: Elaboração própria.

13.2.7 Dados de custo do teste BRCA

O sequenciamento genético é fundamental para a avaliação de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 e hoje no sistema único de saúde não há metodologia disponível para a identificação destas alterações. A presente proposta irá fornecer a partir da incorporação de niraparibe um teste específico para investigação dessas mutações por um período de 5 anos para as pacientes respondedoras a quimioterapia de platina em 1ª Linha, com todos os aspectos logísticos e técnicos cobertos do material biológico a ser analisado. O teste é um procedimento in vitro realizado em DNA extraído de amostras de tecido tumoral ovariano. A sua metodologia é baseada na extração de DNA obtido de cortes histológicos do bloco de parafina enviado pelo laboratório de anatomicopatologia, seguido do sequenciamento completo genômico de baixa profundidade (lp-WGS) para avaliação da presença de variantes clinicamente relevantes dos genes BRCA1 e BRCA2. O teste genético para avaliação dos genes BRCA já é realizado e disponibilizado pela empresa como suporte as pacientes portadoras de câncer de ovário no Brasil.

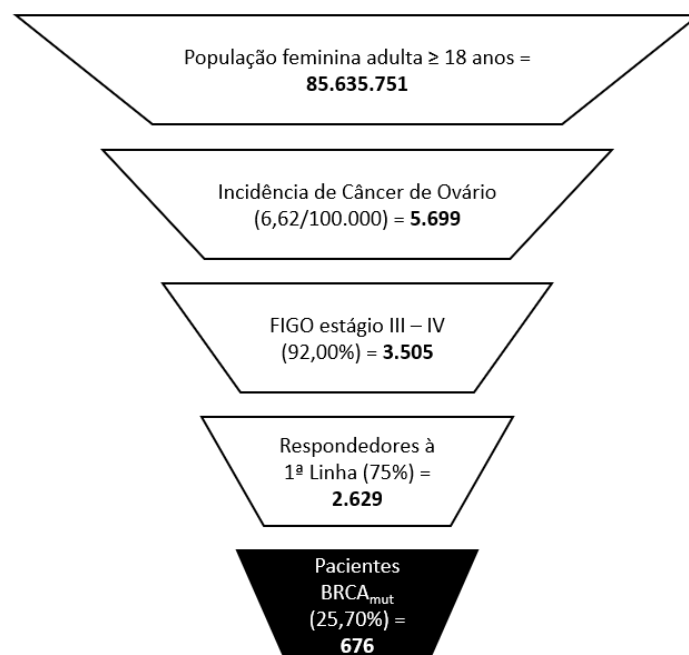
Desse modo, para o cenário base da análise de impacto orçamentário em 5 anos, não foram considerados custos relacionados a testagem genética para BRCA.

Entretanto, um cenário alternativo considerando o custo do teste foi desenvolvida. O custo considerado na análise para o teste é de R\$ 1.000,00. O modelo considera que os testes serão realizadas em toda a população elegível (pacientes respondedoras a quimioterapia de platina em 1ª Linha) e com suspeita de mutações no gene BRCA.

13.2.8 População alvo

A população elegível ao uso de Zejula® (niraparibe) foi estimada pelo método epidemiológico. O funil epidemiológico parte do número total de mulheres, com idade ≥ 18 anos, obtidos na projeção populacional do IBGE. (70) A essas pacientes, é aplicada a incidência de câncer de ovário. (16) A partir das pacientes com câncer de ovário, são aplicados os percentuais referente às pacientes diagnosticadas com estágio avançado (FIGO III – IV) (19) e elegíveis a quimioterapia a base de platina em primeira linha de tratamento. (71) Destas, são excluídas as pacientes não respondedoras ao tratamento (72) e por fim, são selecionadas as pacientes com mutação no gene BRCA. (6) O funil pode ser visto na Figura 12.

Figura 12. Funil epidemiológico.



Fonte: Elaboração própria.

Para estimar a população para os próximos anos, foi considerada uma taxa anual média do crescimento populacional de mulheres com idade ≥ 18 anos de 0,84% ao ano de acordo com dados do IBGE de projeções da população. (70) A Tabela 31 apresenta os pacientes elegíveis ano a ano.

Tabela 31. População elegível por ano.

Ano de início	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
2025	676	622	497	313	163
2026		681	627	501	316
2027			687	632	506
2028				693	637
2029					699
Total	676	1.303	1.811	2.139	2.320

Fonte: Elaboração própria.

13.2.9 Market-share

Para o market-share do cenário atual, foi considerado que 100% dos pacientes permanecem em vigilância ativa. Para o cenário proposto de incorporação de Zejula® (niraparibe) foi considerado uma maior taxa de adoção nos primeiros anos, assim no primeiro ano, Zejula® (niraparibe) teria 15%, no segundo de 23% e em seguida seria observado um aumento mais gradual, com o terceiro ano de 28%, quarto de 32% e alcançando no quinto ano 38%. Esse cenário considerou que a taxa de adoção será maior nos centros e unidades especializados de oncologia.

A Tabela 32 apresenta o número de paciente elegíveis a tratamento com Zejula® (niraparibe) no cenário proposto.

Tabela 32. Número de pacientes elegíveis ao tratamento com Zejula® (niraparibe) no cenário proposto.

Ano de início	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
2025	101	101	101	101	101
2026		157	157	157	157
2027			192	192	192
2028				222	222
2029					265
Total	101	258	450	672	937

13.3 Resultados

13.3.1 Impacto orçamentário – cenário base (sem custo do teste)

Os resultados de impacto orçamentário para o cenário base demonstram que a incorporação de com Zejula® (niraparibe) estaria associada a incrementos de custos para o sistema. No primeiro ano após incorporação o incremento seria de aproximadamente R\$ 13,95 milhões, chegando ao quinto ano com um incremento de aproximadamente R\$ 73,36 milhões. O incremento total acumulado em 5 anos é de aproximadamente R\$ 231,08 milhões. Vale pontuar que um incremento de custo é esperado para a avaliação em questão uma vez que atualmente não é preconizado o uso de terapia de manutenção para pacientes que respondem à quimioterapia em primeira linha no SUS. (Tabela 33)

Tabela 33. Resultados do impacto orçamentário – cenário base (R\$).

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	384.251	387.479	390.734	394.016	397.326
Custo com diagnóstico	0	0	0	0	0
Custo com tratamento	0	0	0	0	0
Custo com terapia subsequente	384.251	387.479	390.734	778.268	784.805
Cenário projetado	14.335.285	32.431.308	50.391.343	62.119.499	73.758.623
Custo com diagnóstico	0	0	0	0	0
Custo com tratamento	14.008.672	32.074.441	50.019.550	61.740.512	73.384.293
Custo com terapia subsequente	326.614	356.866	371.793	378.987	374.330
Total	13.951.034	32.043.828	50.000.609	61.725.483	73.361.297

Fonte: Elaboração própria.

13.3.2 Impacto orçamentário – cenário alternativo (com custo do teste)

Os resultados de impacto orçamentário para o cenário base demonstram que a incorporação de com Zejula® (niraparibe) estaria associada a incrementos de custos para o sistema. No primeiro ano após incorporação o incremento seria de aproximadamente R\$ 14,34 milhões, chegando ao quinto ano com um incremento de aproximadamente R\$ 74,39 milhões. O incremento total acumulado em 5 anos é de aproximadamente R\$ 234,73 milhões. Vale pontuar que o custo do teste não afetou de forma significativa os resultados da análise de impacto orçamentário. (Tabela 34)

Tabela 34. Resultados do impacto orçamentário – cenário alternativo (R\$).

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	384.251	387.479	390.734	394.016	397.326
Custo com diagnóstico	0	0	0	0	0
Custo com tratamento	0	0	0	0	0
Custo com terapia subsequente	384.251	387.479	390.734	778.268	784.805
Cenário projetado	14.729.582	33.040.974	51.139.780	62.982.041	74.791.495
Custo com diagnóstico	394.296	609.666	748.437	862.541	1.032.872
Custo com tratamento	14.008.672	32.074.441	50.019.550	61.740.512	73.384.293
Custo com terapia subsequente	326.614	356.866	371.793	378.987	374.330
Total	14.345.330	32.653.495	50.749.046	62.588.025	74.394.169

Fonte: Elaboração própria.

14. Estudo suplementar de impacto orçamentário dos inibidores de PARP

Ainda, tendo em vista a avaliação dos inibidores de PARP por esta agência e afim de contribuir com maiores informações apresentamos abaixo os resultados de uma publicação de impacto orçamentário dos inibidores de PARP no tratamento do carcinoma de ovário avançado sob a perspectiva de um hospital federal referência em oncologia realizada por investigadores do Instituto Nacional de Câncer – INCA.

Este estudo teve como objetivo avaliar e estimar o impacto orçamentário da adoção dos tratamentos com iPARPs, olaparibe e niraparibe como primeira linha de manutenção em comparação com o cenário referência utilizando dados de eficácia e evidências de mundo real, e considerando os custos globais de tratamento da doença em cinco anos. O cenário de referêncianão previa a utilização de terapia de manutenção enquanto que o cenário alternativo previa a utilização de niraparibe e olaparibe.

Assim foi demonstrado que o custo incremental de olaparibe chegou a ser 23,8% maior comparado ao niraparibe e que embora a adoção dos inibidores de PARP representassem um custo incremental para o sistema havia uma potencial redução de custos associadas a progressão da doença.

15. Considerações finais

A eficácia e segurança de Zejula® (niraparibe) no tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV) de alto grau com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte à quimioterapia de primeira linha à base de platina foram avaliadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos cinco artigos que reportaram os resultados dos ECR PRIMA e PRIME e uma revisão sistemática com meta-análise. (55–59)

Na análise primária do ECR PRIMA, o uso de niraparibe levou a um risco significativamente menor de progressão da doença ou morte que o placebo em pacientes com mutação *BRCA*. Os desfechos secundários (SG, TFST e SLP2) foram avaliados em pacientes com HRD e apesar de não apresentarem diferenças significativas entre os grupos, apresentaram resultados numericamente melhores para niraparibe. (55) Uma possível justificativa para a ausência de significância estatística é a questão da maturidade dos dados (SG), que durante a análise foi de 10,8%. Destaca-se que o protocolo do estudo planejou a análise final de SG para 60% de maturidade dos dados. A superioridade em termos de SLP na análise final desse desfecho também foi mantida quando se considerou um subgrupo de pacientes HRD e com mutação *BRCA*. (57) Na análise de QA-PSF e Q-TWiST, o uso de niraparibe levou a tempo relativamente mais longos para as duas medidas, indicando maior tempo com qualidade de vida e sem sintomas ou toxicidade. (56)

De forma similar, a análise primária do ECR PRIME também indicou que o uso de niraparibe prolongou significativamente a SLP quando comparado ao placebo em pacientes com mutação *BRCA*. Assim, como no estudo PRIMA (55), os dados de SG estavam imaturos e apesar de numericamente favoráveis a niraparibe, não diferiram significativamente entre os grupos. (58)

Os estudos PRIMA e PRIME apresentaram resultados de segurança para a amostra total. Em ambos, a frequência de EAs emergentes do tratamento de qualquer grau foi similar entre os grupos. Ainda, niraparibe foi considerado manejável e tolerável. (55,58)

Na revisão sistemática com meta-análise de Zhou *et al.*, 2024 (59), uma análise agrupada dos dados dos estudos PRIMA e PRIME indicou que niraparibe reduziu em 60% o risco de progressão da doença ou morte frente ao placebo em pacientes com mutação *BRCA*. Tal achado reforça os dados descritos acima. (59)

Destaca-se ainda que no contexto do SUS, as tecnologias voltadas para a manutenção de pacientes com câncer de ovário avançado de alto grau com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte à quimioterapia de primeira linha à base de platina ainda não foram implementadas e representa uma necessidade não atendida. Tais pacientes permanecem em vigilância ativa até que ocorra a progressão da doença e possam receber mais uma linha de quimioterápicos. Adicionalmente, sabe-se que cerca de 85% das pacientes que recebem quimioterapia em primeira linha, mesmo com resposta a essa terapia, irão apresentar recorrência da doença. (8,13) É nesse cenário que a terapia de manutenção se insere, com o objetivo de retardar a recorrência ou progressão do câncer em pacientes que alcançaram uma resposta completa ou resposta parcial à quimioterapia. (9,10) Nesta mesma direção as recomendações dos principais *guidelines* como da SBOC (2023), da ESMO (2023) e do NCCN (2024) (36–38), e também das principais agências de ATS como o PBAC(44), NICE(43), CADTH(45) e SMC(46) já reconhecem a importância da utilização de niraparibe como terapia de manutenção para estas pacientes.

Com base nos resultados do modelo econômico, observa-se que Zejula® (niraparibe) é um tratamento custo-efetivo dentro do limiar de custo-efetividade de 3 vezes o PIB conforme preconizado nas recomendações da CONITEC sobre o uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. (68) Também foi apresentado ganhos expressivos em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (1,670) quando comparado a vigilância ativa para o tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina.

Já nos resultados da análise de impacto orçamentário, a incorporação de Zejula® (niraparibe) representaria um incremento de custos de aproximadamente R\$ 231,08 milhões e R\$ 234,73 milhões para o cenário base e cenário alternativo, respectivamente. Vale pontuar que um incremento de custo é esperado para a avaliação em questão uma vez que atualmente não é preconizado o uso de terapia de manutenção para pacientes que respondem à quimioterapia em primeira linha no SUS. Apesar disso, em análise conduzida pelo INCA, apesar do custo incremental obtido como resultado em cinco anos, observou-se que haveria potencial redução dos custos relacionados à progressão da doença com a introdução e inibidores da PARP. (73)

Sendo assim, concluiu-se que Zejula® (niraparibe) é um tratamento custo-efetivo e uma alternativa segura e eficaz para o tratamento de manutenção de pacientes com câncer de

ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV) de alto grau, com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte à quimioterapia de primeira linha à base de platina.

16. Referências bibliográficas

1. American Cancer Society. What Is Ovarian Cancer? - About Ovarian Cancer [Internet]. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2018. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/about/what-is-ovarian-cancer.html>
2. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;41:3–14.
3. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2016 Dec;2(1):16061.
4. Jayde V, White K, Blomfield P. Symptoms and diagnostic delay in ovarian cancer: a summary of the literature. *Contemp Nurse*. 2010;34(1):55–65.
5. U.S. National Institutes of Health (NIH). Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer [Internet]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
6. Manchana T, Phoolcharoen N, Tantbirojn P. BRCA mutation in high grade epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol Reports*. 2019 Aug;29:102–5.
7. Herzog TJ, Pothuri B. Ovarian cancer: a focus on management of recurrent disease. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006 Nov;3(11):604–11.
8. Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Recurrent epithelial ovarian cancer: an update on treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2013 Apr;27(4):288-294,298.
9. Markman M. Maintenance chemotherapy in the management of epithelial ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2015;34(1):11–7.
10. DiSilvestro P, Alvarez Secord A. Maintenance treatment of recurrent ovarian cancer: Is it ready for prime time? *Cancer Treat Rev*. 2018;69(January):53–65.
11. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Understanding Maintenance Therapy [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/understanding-maintenance-therapy#:~:text=Maintenance>
12. Ray-Coquard I, Mirza MR, Pignata S, Walther A, Romero I, du Bois A. Therapeutic options following second-line platinum-based chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer: Comparison of active surveillance and maintenance treatment. *Cancer Treat Rev*. 2020;90(September):102107.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019. p. 71.
14. Jammal MP, de Lima CA, Murta EFC, Nomelini RS. Is Ovarian Cancer Prevention Currently Still a recommendation of Our Grandparents? *Rev Bras Ginecol e Obs Gynecol Obs*. 2017 Dec 1;39(12):676–85.
15. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, FR: International Agency for Research on Cancer; 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
16. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022. p. 156.

17. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>
18. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):284–96.
19. Paulino E, de Melo AC, Silva-Filho AL, Maciel L de F, Thuler LCS, Goss P, et al. Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2020 Nov [cited 2023 Sep 14];6(6):1617–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33108231/>
20. Ovarian Cancer - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/>
21. Agarwal R, Kaye SB. Prognostic factors in ovarian cancer: how close are we to a complete picture? *Ann Oncol*. 2005 Jan;16(1):4–6.
22. Bonadio R, Fogace R, Miranda V, Diz M. Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: a review of its epidemiology and management. *Clinics*. 2018 Oct;73(Suppl 1).
23. Martí JM, Fernández-Cortés M, Serrano-Sáenz S, Zamudio-Martinez E, Delgado-Bellido D, Garcia-Díaz A, et al. The Multifactorial Role of PARP-1 in Tumor Microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2020 Mar;12(3):739.
24. Lajus TBP. A utilização de inibidores de PARP na profilaxia e no tratamento do câncer de mama deficiente no gene BRCA1. *Rev Ciências Médicas e Biológicas*. 2010;9(3):252.
25. Schultz N, Lopez E, Saleh-Gohari N, Helleday T. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP-1) has a controlling role in homologous recombination. *Nucleic Acids Res*. 2003;31(17):4959–64.
26. Zhou Z, Wang X, Ren X, Zhou L, Wang N, Kang H. Disease Burden and Attributable Risk Factors of Ovarian Cancer From 1990 to 2017: Findings From the Global Burden of Disease Study 2017. *Front Public Heal*. 2021;9(September).
27. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res*. 1994;3(5):353–64.
28. Delgado-Ortega L, González-Domínguez A, Borrás JM, Oliva-Moreno J, González-Haba E, Menjón S, et al. The economic burden of disease of epithelial ovarian cancer in Spain: the OvarCost study. *Eur J Heal Econ*. 2019;20(1):135–47.
29. Chin L, Hansen RN, Carlson JJ. Economic Burden of Metastatic Ovarian Cancer in a Commercially Insured Population: A Retrospective Cohort Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020 Aug;26(8):962–70.
30. Santana P, Alemar M, Medeiros Gonçalves de Veras B, Silva D. PCN331 Hospitalizations and Associated Costs for Ovarian Cancer in Brazil. *Value Heal* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jul 25];23:S481. Available from: <http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098301520327248/fulltext>
31. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 01 de 07 de janeiro de 2019: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019.

32. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for ovarian cancer updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;319(6):595–606.
33. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel).* 2020 Dec;11(12):3730.
34. Buys SS. Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality. *JAMA.* 2011 Jun;305(22):2295.
35. ESMO Guidelines Committee. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline ☆. *Ann Oncol.* 2023;34(1):33–47.
36. ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Ann Oncol.* 2023;34(10):833–48.
37. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Ovário: tumores epiteliais. 2023;p30.
38. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Ovarian cancer: including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, version 1.2024. 2024. p. 246.
39. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Zejula® (niraparibe) [Bula]. 2023.
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Zejula (niraparibe) - [Registro] [Internet]. Brasília, DF: ANVISA; 2024. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351232639202055/>
41. U.S. Food and Drug administration (FDA). Zejula. Silver Spring, MD: FDA; 2023.
42. European Medicines Agency (EMA). Zejula (niraparib) [Internet]. Amsterdam, NH: EMA; 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy [TA673] [Internet]. Manchester, UK: NICE; 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta673>
44. Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting - NIRAPARIB, Capsule 100 mg, Zejula®, GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd. Canberra, AU: PBAC; 2022. p. 55.
45. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION. Ottawa, ON: CADTH; 2021. p. 19.
46. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Advice - niraparib (Zejula) [Internet]. Glasgow, GB: SMC; 2021. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/niraparib-zejula-full-smc2338/>
47. Colombo N, Sessa C, Du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019;30(5):672–705.
48. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília:

Ministério da Saúde; 2021. 122 p.

49. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
50. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 72 p.
51. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
52. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;i4919.
53. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
54. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E MZ, editor. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
55. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391–402.
56. Barretina-Ginesta M-P, Monk BJ, Han S, Pothuri B, Auranen A, Chase DM, et al. Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity and quality-adjusted progression-free survival with niraparib maintenance in first-line ovarian cancer in the PRIMA trial. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14.
57. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Lorusso D, McCormick CC, et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2023 Aug 1;189:112908.
58. Li N, Zhu J, Yin R, Wang J, Pan L, Kong B, et al. Treatment with Niraparib Maintenance Therapy in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(9):1230–7.
59. Zhou S, Jiang Y, Luo C, Yuan L. Comparison of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPis) as maintenance therapy for newly-diagnosed and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer with BRCA mutational status: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2024;24(1–2):59–69.
60. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health*. 2022 Jan;25(1):10–31.
61. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. p. 132.

62. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance [TA528] - Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. [Internet]. Manchester, UK: NICE; 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta528>
63. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance [TA611] - Rucaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer. [Internet]. Manchester, UK: NICE; 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta611>
64. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance [TA598] - Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. [Internet]. Manchester, UK: NICE; 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta598>
65. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2022 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2024. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
66. Costa R, Santana P, Martins C, Padilha R, Okumura L, Areas I, et al. Time-Driven Activity Based Costing of Advanced Ovarian Cancer From the Perspective of a Brazilian Public Hospital. Value Health. Forthcoming. 2024.
67. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Produto Interno Bruto - PIB [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2021. Available from: <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>
68. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022. p. 108.
69. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012. p. 71.
70. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
71. Giornelli G, Gallardo D, Hegg R, Abuin GG, La Vega M De, Lim-Law M, et al. FLABRA, frontline approach for BRCA testing in an ovarian cancer population: a Latin America epidemiologic study. Futur Oncol. 2021 May;17(13):1601–9.
72. Kemp Z, Ledermann JA. Update on first-line treatment of advanced ovarian carcinoma. Int J Womens Health. 2013;5(1):45–51.
73. Martins C, Padilha R, Meirelles I, Paulino E, Costa R. Análise de impacto orçamentário dos inibidores da PARP no tratamento do carcinoma de ovário avançado a partir de evidências de mundo real sob a perspectiva de um hospital federal referência em oncologia. J Bras Econ da Saúde. 2023;15(1):52–8.

74. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM-S, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2020 Jun;24(29):1–314.
75. Hettle R, McCrea C, Lee CK, Davidson R. Population-adjusted indirect treatment comparison of maintenance PARP inhibitor with or without bevacizumab versus bevacizumab alone in women with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2021 Jan;13:175883592110496.
76. O’Cearbhaill RE, Pérez-Fidalgo J-A, Monk BJ, Tusquets I, McCormick C, Fuentes J, et al. Efficacy of niraparib by time of surgery and postoperative residual disease status: A post hoc analysis of patients in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *Gynecol Oncol*. 2022 Jul;166(1):36–43.
77. Chase DM, Marín MR, Backes F, Han S, Graybill W, Mirza MR, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life of advanced ovarian cancer patients – Pooled analysis from the PRIMA trial. *Gynecol Oncol*. 2022 Sep;166(3):494–502.
78. Chen X, Wen Q, Kou L, Xie X, Li J, Li Y. Incidence and risk of hypertension associated with PARP inhibitors in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023 Jan;23(1):107.
79. Mirza MR, González-Martín A, Graybill WS, O’Malley DM, Gaba L, Stephanie Yap OW, et al. Prospective evaluation of the tolerability and efficacy of niraparib dosing based on baseline body weight and platelet count: Results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Cancer*. 2023 Jun;129(12):1846–55.
80. Chen W, Xie J, Gao C, Zhang C, Fu Z, Shi C. Hypertension associated with niraparib in cancer patients: A pharmacovigilance analysis based on the FAERS database and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Oncol*. 2024 Mar;182:108–14.
81. Staropoli N, Ciliberto D, Luciano F, Napoli C, Costa M, Rossini G, et al. The impact of PARP inhibitors in the whole scenario of ovarian cancer management: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024 Jan;193:104229.
82. Pothuri B, Han S, Chase DM, Heitz F, Burger RA, Gaba L, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer treated with niraparib vs placebo: Results from the phase 3 randomized PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Gynecol Oncol*. 2024;184:168–77.

**ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO –
Zejula®**

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

20 MG/ML SOL OR CX 50 FR VD AMB X 120 ML + 50 COP				
1.1560.0206.007-5		24 Meses		
40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 120ML + COP				
1.1560.0206.008-3		24 Meses		
40 MG/ML SOL OR CX 50 FR VD AMB X 120ML + 50 COP				

COSMED	INDUSTRIA	DE	COSMETICOS	E MEDICAMENTOS
S.A.	61082426000207			
CITRATO DE COLINA + BETAÍNA + DL-METIONINA				
EPOCLER	25351.637612/2009-19	12/2025		
10207 ESPECÍFICO	- ATUALIZAÇÃO	DE	ESPECIFICAÇÕES	E MÉTODOS
ANALÍTICOS	0632300/20-6			
1.7817.0079.001-9		36 Meses		
(100 + 50 + 10)MG/ML SOL OR CT 4 FLAC PLAS TRANS X 10 ML				
1.7817.0079.002-7		36 Meses		
(100 + 50 + 10)MG/ML SOL OR CT 6 FLAC PLAS TRANS X 10 ML				
1.7817.0079.003-5		36 Meses		
(100 + 50 + 10)MG/ML SOL OR CT 12 FLAC PLAS TRANS X 10 ML				
1.7817.0079.004-3		36 Meses		
(100 + 50 + 10)MG/ML SOL OR CT 60 FLAC PLAS TRANS X 10 ML				
1.7817.0079.013-2		36 Meses		
(100 + 50 + 10)MG/ML SOL OR CT 20 FLAC PLAS TRANS X 10 ML				
1.7817.0079.014-0		36 Meses		
(100 + 50 + 10)MG/ML SOL OR CT 30 FLAC PLAS TRANS X 10 ML				
1.7817.0079.015-9		36 Meses		
(100 + 50 + 10)MG/ML SOL OR CT 48 FLAC PLAS TRANS X 10 ML				

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.		44734671000151		
clonazepam	25351.810498/2018-08	03/2031		
155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO		1140497/18-3		
1.0298.0554.001-1		24 Meses		
2,5 MG/ML SOL GOT OR CT FR VD AMB X 20 ML + CGT				

CSL	BEHRING	COMÉRCIO	DE	PRODUTOS FARMACÊUTICOS
LTDA	62969589000198			
ALFA-ALBUTREPENONACOGUE				
IDELVION	25351.579681/2016-09	10/2028		
1532 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA				
1.0151.0127.001-5		36 Meses		0341968/20-1
250 UI PÓ LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS + FA VD TRANS DIL X 2,5 ML + DISP TRANSF				
C/ FILTRO + SER 5 ML + 2 COMPRESSAS + 1 CURATIVO + 1 KPV				
1.0151.0127.002-3		36 Meses		
500 UI PÓ LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS + FA VD TRANS DIL X 2,5 ML + DISP TRANSF				
C/ FILTRO + SER 5 ML + 2 COMPRESSAS + 1 CURATIVO + 1 KPV				
1.0151.0127.003-1		36 Meses		
1000 UI PÓ LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS + FA VD TRANS DIL X 2,5 ML + DISP TRANSF				
C/ FILTRO + SER 5 ML + 2 COMPRESSAS + 1 CURATIVO + 1 KPV				
1.0151.0127.004-1		36 Meses		
2000 UI PÓ LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS + FA VD TRANS DIL X 5 ML + DISP TRANSF				
C/ FILTRO + SER 10 ML + 2 COMPRESSAS + 1 CURATIVO + 1 KPV				

DR. REDDYS FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA		03978166000175		
PREGABALINA				
LYSUGI	25351.686176/2015-44	09/2030		
11093 RDC 73/2016 - SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO		0271086/21-2		
1.5143.0058.009-3		36 Meses		
75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30				
1.5143.0058.010-7		36 Meses		
150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30				
pregabalina	25351.819439/2016-73	06/2030		
11091 RDC	73/2016	-	GENÉRICO	- INCLUSÃO DE NOVA
APRESENTAÇÃO	0271084/21-6			
1.5143.0054.009-1		36 Meses		
75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30				
1.5143.0054.010-5		36 Meses		
150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30				

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.		61190096000192		
PAMIDRONATO DISSÓDICO	25351.037967/2003-49	12/2028		
11091 RDC	73/2016	-	GENÉRICO	- INCLUSÃO DE NOVA
APRESENTAÇÃO	4476627/20-1			
1.0043.0030.011-3		24 Meses		
90 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS				

FARMOQUÍMICA S/A		33349473000158		
ZINGIBER OFFICINALE ROSCOE				
GENGIMIN	25351.666989/2012-34	10/2028		
1798 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO				
COMERCIAL	4143824/20-8			
1.0390.0185.005-1		24 Meses		
160 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 4				

GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A		03485572000104		
PARACETAMOL + CARISOPRODOL + DICLOFENACO SÓDICO + CAFEÍNA				
FLEXALGIN	25351.006644/2003-11	05/2028		
11096 RDC	73/2016	-	SIMILAR	- INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO
FRACIONÁVEL	3551244/20-0			
1.5423.0027.004-9		24 Meses		
(300,0 + 125,0 + 50,0 + 30,0) MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 100 (EMB FRAC)				

GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA		33247743000110		
Partícula semelhante a vírus de proteína L1 do HPV do tipo 16 + Partícula semelhante a vírus de proteína L1 do HPV do tipo 18				
CERVARIX	25351.206050/2006-43	02/2028		
10408 PRODUTO BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO PRODUTO				
TERMINADO 2715261/20-8				
1.0107.0267.001-7		60 Meses		
20 MCG SUS INJ CT FA VD TRANS X 0,5 ML				
1.0107.0267.002-5		60 Meses		
20 MCG SUS INJ CT 10 FA VD TRANS X 0,5 ML				
1.0107.0267.003-3		60 Meses		
20 MCG SUS INJ CT 100 FA VD TRANS X 0,5 ML				
1.0107.0267.004-1		60 Meses		
20 MCG SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML				
1.0107.0267.005-1		60 Meses		
20 MCG SUS INJ CT 02 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML				
1.0107.0267.006-8		60 Meses		
20 MCG SUS INJ CT 05 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML				
1.0107.0267.007-6		60 Meses		
20 MCG SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML				
1.0107.0267.008-4		60 Meses		
20 MCG SUS INJ CT 20 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML				
1.0107.0267.009-2		60 Meses		
20 MCG SUS INJ CT 50 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML				
1.0107.0267.010-6		60 Meses		
20 MCG SUS INJ CT 100 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML				

TOSILATO DE NIRAPARIBE MONOIDRATADO				
ZEJULA	25351.232639/2020-55	03/2024		
11306 MEDICAMENTO	NOVO	REGISTRO	DE	MEDICAMENTO
NOVO	0950987/20-9			
1.0107.0349.001-2 36 Meses				
100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 28				
1.0107.0349.002-0 36 Meses				
100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 56				
1.0107.0349.003-9 36 Meses				
100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 84				
Cepa influenza tipo A (H1N1) + Cepa influenza tipo A (H3N2) + CEPA INFLUENZA TIPO B				
+ CEPA INFLUENZA TIPO B				
FLUARIX TETRA	25351.250266/2013-12	11/2029		
1518 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DA(S) CEPA(S) DE PRODUÇÃO DA VACINA INFLUENZA 3992092/20-5				
1.0107.0314.005-4 12 Meses				
SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL				
1.0107.0314.006-2 12 Meses				
SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL				

IFAL INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS FARMAC LTDA			00376959000126	
MIKANIA GLOMERATA SPRENG.				
GUACOTOSS	25351.723386/2012-21	09/2028		
10639 PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO - ALTERAÇÃO OU INCLUSÃO DE FABRICANTE DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL, QUANDO FOREM MANTIDAS AS ESPECIFICAÇÕES APROVADAS NO DOSSIÊ 4271329/20-3				
1.3531.0033.001-6 24 Meses				
0,05 ML/ML XPE FR PLAS AMB X 100 ML				
1.3531.0033.002-4 24 Meses				
0,05 ML/ML XPE FR PLAS AMB X 120 ML				
1.3531.0033.003-2 24 Meses				
0,05 ML/ML XPE FR PLAS AMB X 150 ML				
1.3531.0033.004-0 24 Meses				
0,05 ML/ML XPE CT FR PLAS AMB X 100 ML				
1.3531.0033.005-9 24 Meses				
0,05 ML/ML XPE CT FR PLAS AMB X 120 ML				
1.3531.0033.006-7 24 Meses				
0,05 ML/ML XPE CT FR PLAS AMB X 150 ML				
1.3531.0033.007-5 24 Meses				
0,05 ML/ML SOL OR FR PLAS AMB X 100 ML				
1.3531.0033.008-3 24 Meses				
0,05 ML/ML SOL OR FR PLAS AMB X 120 ML				
1.3531.0033.009-1 24 Meses				
0,05 ML/ML SOL OR FR PLAS AMB X 150 ML				
1.3531.0033.010-5 24 Meses				
0,05 ML/ML XPE CX 32 FR PLAS AMB X 100 ML				
1.3531.0033.011-3 24 Meses				
0,05 ML/ML XPE CX 32 FR PLAS AMB X 120 ML				
1.3531.0033.012-1 24 Meses				
0,05 ML/ML XPE CX 54 FR PLAS AMB X 150 ML				
1.3531.0033.013-1 24 Meses				
0,05 ML/ML SOL OR CX 32 FR PLAS AMB X 100 ML				
1.3531.0033.014-8 24 Meses				
0,05 ML/ML SOL OR CX 32 FR PLAS AMB X 120 ML				
1.3531.0033.015-6 24 Meses				
0,05 ML/ML SOL OR CX 54 FR PLAS AMB X 150 ML				
1.3531.0033.016-4 24 Meses				
0,05 ML/ML SOL OR CT FR PLAS OPC X 100 ML				
1.3531.0033.017-2 24 Meses				
0,05 ML/ML SOL OR CT FR PLAS OPC X 120 ML				
1.3531.0033.018-0 24 Meses				
0,05 ML/ML SOL OR CT FR PLAS OPC X 150 ML				

INFAN INDUSTRIA QUIMICA FARMACEUTICA NACIONAL S/A			08939548000103	
SCHINUS TEREBINTHIFOLIA RADDI				
KRONEL	25000.038395/99-76	08/2021		
10690 PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO 0232709/20-1				
1.1557.0046.003-8 18 Meses				
0,67 ML/G GEL VAG CT BG AL X 10 G + 1 APLIC				
1.1557.0046.004-6 18 Meses				
0,67 ML/G GEL VAG CT BG AL X 60 G + 10 APLIC				

INSTITUTO BUTANTAN		61821344000156		
Cepa influenza tipo A (H1N1) + Cepa influenza tipo A (H3N2) + CEPA INFLUENZA TIPO B				
VACINA INFLUENZA TRIVALENTE (FRAGMENTADA E INATIVADA) 25351.000981/00-55				
12/2027				
1518 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DA(S) CEPA(S) DE PRODUÇÃO DA VACINA INFLUENZA 4636460/20-9				
1.2234.0020.002-0 12 Meses				
SUS INJ IM SC CT 10 FA VD INC X 5 ML				

LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A		17159229000176		
CEFALOTINA SÓDICA TAMPONADA				
INKEF	25351.166434/2015-15	03/2031		
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE				
(155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 020493/00-5 - 25351.002877/00-12)			0239724/15-2	
1.0370.0752.001-2 24 Meses				
1 G PO SOL INJ/INFUS IV/IM CT FA VD TRANS + DIL AMP VD TRANS X 4 ML				
1.0370.0752.002-0 24 Meses				
1 G PO SOL INJ/INFUS IV/IM CX 50 FA VD TRANS + 50 DIL AMP VD TRANS X 4 ML				
1.0370.0752.003-9 24 Meses				
1 G PO SOL INJ/INFUS IV/IM CT FA VD TRANS + DIL AMP PLAS X 4 ML				
1.0370.0752.004-7 24 Meses				
1 G PO SOL INJ/INFUS IV/IM CX 50 FA VD TRANS + 50 DIL AMP PLAS X 4ML				
1.0370.0752.005-5 24 Meses				
1 G PO SOL INJ/INFUS IV/IM CT FA VD TRANS				
1.0370.0752.006-3 24 Meses				
1 G PO SOL INJ/INFUS IV/IM CX 50 FA VD TRANS				
CLORIDRATO DE DOPAMINA				
TEUDOM	25351.166447/2015-86	03/2031		
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE				
(155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 124057/02-9 - 25351.184956/2002-76)			0239746/15-3	
1.0370.0753.001-8 24 Meses				
5 MG/ML SOL INJ CX 5 AMP VD AMB X 10 ML				
1.0370.0753.002-6 24 Meses				
5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML				
1.0370.0753.003-4 24 Meses				
5 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD AMB X 10 ML				
1.0370.0753.004-2 24 Meses				
5 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 10 ML (EMB HOSP)				
1.0370.0753.005-0 24 Meses				
5 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 10 ML (EMB HOSP)				
1.0370.0753.006-9 24 Meses				
5 MG/ML SOL INJ CT 60 AMP VD AMB X 10 ML (EMB HOSP)				
1.0370.0753.007-7 24 Meses				

ANEXO 2. PREÇO - Zejula®

		PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO												Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED - Secretaria Executiva			
		PREÇO FÁBRICA - PF (PREÇO PARA LABORATÓRIOS E DISTRIBUIDORES)															
		PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG)															
Publicada em 16/04/2024 às 18h30min, atualizada 18/04/2024 às 15:00.																	
GGREM	Medicamento	Apresentação	CMED 0%	CMED 12%	CMED 17%	CMED 17,5%	CMED 18%	CMED 19%	CMED 19,5%	CMED 20%	CMED 20,5%	CMED 21%	CMED 22%				
	Laboratório		PF 0%	PF 12%	PF 17%	PF 17,5%	PF 18%	PF 19%	PF 19%	PF 20%	PF 21%	PF 21%	PF 22%				
	Det. Jur. At. Rec. CAP Reg. Preço CMED%		PMVG 0%	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG				
TOSILATO DE NIRAPARIBE MONOIDRATADO																	
91062108059202	ZEJULA (JANUINTECHLINE BRASIL LTDA)	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVOCTPTE OPC X 25	6919,18	11487,84	12252,44	12339,82	12424,80	12502,59	12602,94	12794,82	12877,73	12972,22	13168,74				
			7780,43	8090,97	8514,49	8581,04	8749,74	8859,88	9050,01	9202,01	9310,15	9479,38	9639,18				
910621080598102	ZEJULA (JANUINTECHLINE BRASIL LTDA)	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVOCTPTE OPC X 50	19830,31	22915,87	24504,97	24678,02	24849,58	25204,17	25385,28	25899,02	25759,45	25944,83	26331,40				
			18560,84	17981,49	19228,97	19305,37	19499,47	19777,71	19919,93	20094,51	20210,30	20358,79	20662,30				
TOSILATO DE SORAFENIBE																	
938912050212113	NEOAVAR (BAYER S.A.)	200 MG COM REV CT BL AL / AL X 63	7793,12	8944,45	9377,28	9434,28	9491,51	9528,75	9595,47	9729,80	9790,59	9852,05	9979,38				
			6107,41	6640,25	7358,33	7402,82	7448,07	7540,82	7598,85	7694,27	7682,28	7730,80	7830,02				
TOSILATO DE TALAZOPARIBE																	
922722080901002	TALZENNA (PFIZER BRASIL LTDA)	0,25 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30 7201,19		8321,61	8898,71	8980,87	9023,89	9152,65	9218,42	9285,15	9352,85	9421,55	9582,02				
			5850,77	6526,97	6982,82	7031,80	7081,05	7182,08	7233,09	7289,05	7336,18	7393,09	7503,32				
922722080909002	TALZENNA (PFIZER BRASIL LTDA)	1 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	28079,05	28981,05	30690,88	31207,34	31428,83	31876,27	32104,32	32398,70	32572,47	32811,72	33309,94				
			19579,53	22741,43	24318,54	24488,40	24690,83	25012,52	25182,28	25374,61	25559,62	25747,38	26131,25				
TOXINA BOTULÍNICA A																	
906713201151410	PROSIGNE (ORISTAL PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA.)	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC CAP	1549,82	1781,16*	1897,25*	1878,57*	1890,02*	1913,38*	1925,24*	1937,20*	1946,49*	1961,80*	1986,95*				
			1216,14	1381,68*	1465,23*	1474,11*	1483,10*	1501,41*	1510,74*	1520,18*	1529,74*	1539,42*	1559,16*				
906713202158419	PROSIGNE (ORISTAL PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA.)	50 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC	774,90	880,04	933,89	939,35	945,07	958,74	962,80	968,70	974,70	980,68	993,54				
			608,11	691,04	732,67	737,11	741,80	750,75	755,41	760,14	764,92	769,78	779,83				
916098011153412	BOTULIFT (LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÉUTICO BERGAMO LTDA.)	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC CAP	1798,30	2020,89*	2152,17*	2185,21*	2178,41*	2205,31*	2219,01*	2232,89*	2246,92*	2261,14*	2290,13*				
			1401,71	1592,85*	1688,81*	1696,04*	1709,40*	1730,51*	1741,28*	1752,14*	1763,19*	1774,32*	1787,07*				
916519070820503	BOTULIFT (LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÉUTICO BERGAMO LTDA.)	50 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC	893,14	1014,00	1076,07	1082,59	1089,19	1102,04	1108,40	1123,45	1128,58	1143,65	1165,05				
			700,85	795,42	844,39	849,51	854,69	865,24	870,62	876,06	881,57	887,15	898,52				

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação do risco de viés dos ECRs incluídos, foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (50), que, conforme apresentado na Figura 5, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam cada um dos desfechos como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.

Nos estudos PRIMA e PRIME (55,58), o risco de viés elevado foi observado em todos os desfechos principalmente pela perda de seguimento dos pacientes ao longo dos estudos, o que pode ter inferido viés de atrito.

Figura 13. Avaliação do risco de viés segundo Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	PRIME	Niraparibe	Placebo	SLP	+	+	-	+	+	-	+ Low risk
2	PRIME	Niraparibe	Placebo	SG	+	+	-	+	+	-	! Some concerns
3	PRIME	Niraparibe	Placebo	TFST	+	+	-	+	+	-	- High risk
4	PRIME	Niraparibe	Placebo	SLP2	+	+	-	+	+	-	
5	PRIME	Niraparibe	Placebo	Segurança	+	+	-	+	+	-	D1 Randomisation process
6	PRIMA	Niraparibe	Placebo	SLP	+	+	-	+	+	-	D2 Deviations from the intended interventions
7	PRIMA	Niraparibe	Placebo	SG	+	+	-	+	+	-	D3 Missing outcome data
8	PRIMA	Niraparibe	Placebo	Segurança	+	+	-	+	+	-	D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (50) SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; TFST: tempo até primeira terapia subsequente; SLP2: segunda sobrevida livre de progressão.

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análise foi avaliada através do AMSTAR-2 para avaliações críticas de revisões sistemáticas. Essa ferramenta possui 16 questões, com respostas mais simples que a versão anterior (AMSTAR) e inclui um guia de resposta e uma pontuação da confiança nos resultados baseada na fraqueza dos domínios críticos (questões dois, quatro, sete, nove, onze, treze e quinze). Apesar disso, o AMSTAR-2 não se propõe a gerar um escore global. (74)

A revisão sistemática com meta-análise de Zhou *et al.*, 2024 (59) apresentou grau de confiança criticamente baixo por possuir mais de uma falha crítica, acompanhada de falhas não críticas.

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Zhou, 2024 (59)		
1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíam os componentes da PICO?	☒ Sim ☐ Não	Para Sim: ☒ População ☒ Intervenção ☒ Grupo comparador ☒ Desfecho Opcional (recomendado): ☐ Tempo de seguimento

4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*	☐ Sim	Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca (x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? (x) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos () Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área (x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta (x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão
	☒ Sim parcial	
	☐ Não	

5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	☐ Sim	Se sim, um dos seguintes: () pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
	☒ Não	

6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	☒ Sim	Se sim, um dos seguintes: (x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
	☐ Não	

7. Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?*	☐ Sim	Para Sim parcial: () Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante
	☐ Sim parcial	
	☒ Não	

8. Os autores da revisão descreveram os estudos	☐ Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):
--	------------------------------	--

incluídos em detalhes quando adequados?

- (x) Sim parcial
() Não

- (x) Descreveram população
(x) Descreveram intervenções
(x) Descreveram comparadores
(x) Descreveram desfechos
(x) Descreveram os desenhos de estudos

Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:

- () Descreveram população em detalhes
(x) Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)
() Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)
(x) Descreveram o cenário do estudo
() Tempo de seguimento

9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?*

- ECR
() Sim
() Sim parcial
(x) Não
() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados

Ensaio clínico não-randomizado
() Sim
() Sim Parcial
() Não
() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados

- ECR
Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:
() Alocação não oculta, e
() Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)

Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:
() Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e
() Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico

Ensaio Clínico não-randomizado
Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:
() De confusão, e
() De viés de seleção

Para Sim, deve ser avaliado também RoB:
() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e
() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico

10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	☐ Sim ☒ Não	Para Sim: ☐ Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?*	☒ Sim ☐ Não ☐ Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: ☒ Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise ☒ E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. ☒ E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. Ensaios clínicos não-randomizados Para Sim: ☐ Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise ☐ E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. ☐ E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis ☐ E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.
12. Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	☐ Sim ☒ Não ☐ Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: ☐ incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. ☐ OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.
13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao	☐ Sim ☒ Não	Para Sim: ☐ incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés

interpretar/discutir os resultados da revisão?*		() OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.
14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	() Sim (x) Não	Para Sim: () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.
15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?*	(x) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: (x) realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.
16. Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	(x) Sim () Não	Para SIM: (x) Os autores relataram não conflitos de interesse OU () Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.

Fonte: Shea, 2017. (74)

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Hettle	2021	(75)	População. Sem dados para pacientes com <i>BRCA</i> mutado.
2. O'Cearbhaill	2022	(76)	População. Sem dados para pacientes com <i>BRCA</i> mutado.
3. Chase	2022	(77)	População. Sem dados para pacientes com <i>BRCA</i> mutado.
4. Chen	2023	(78)	População. Sem dados para pacientes com <i>BRCA</i> mutado.
5. Mirza	2023	(79)	População. Sem dados para pacientes com <i>BRCA</i> mutado.
6. Chen	2024	(80)	População. Sem dados para pacientes com <i>BRCA</i> mutado.
7. Staropoli	2024	(81)	Desfechos. Sem resultados para desfechos na análise de pacientes com <i>BRCA</i> mutado. Os estudos versus placebo foram incluídos na íntegra
8. Pothuri	2024	(82)	População. Sem dados para pacientes com <i>BRCA</i> mutado.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
SLP							
3	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
SG¹							
2	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ²	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
TFST							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ²	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
SLP2							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ²	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Segurança							
2	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

Fonte: elaboração própria. SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; TFST: tempo até primeira terapia subsequente; SLP2: segunda sobrevida livre de progressão. ¹ A SG não foi rebaixada por imprecisão pois os dados ainda não estavam maduros. ²População avaliada não inclui exatamente a população determinada na PICO.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Declaração de conflitos de interesses

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Laura Murta Amaral	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de	Sim ☐ Não ☒

artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

15/04/2024

Rosa Helena Amaral

Assinatura

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

Nome: Leticia Lucia dos Santos Dias	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒

7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor

aproximado.

- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

15/04/2024



Assinatura

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

Nome: Gabriel Leonel Marasco	
Instituição: ORIGIN Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒

7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor

aproximado.

- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

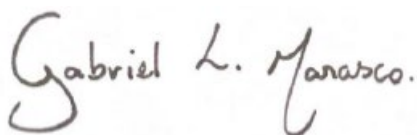
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

15/04/2024



Assinatura

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

Nome: Straus Tanaka	
Instituição: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☒ Não ☐
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☒ Não ☐
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☒ Não ☐
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☒ Não ☐
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒

7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

Sou parte do quadro de funcionários em regime integral da empresa GlaxoSmithKline, detentora do registro do medicamento Zejula (niraparibe).

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

02/05/2024

Straus Tanaka

Electronically signed by: Straus Tanaka
Reason: I am signing for the reasons as
stated in the document.
Date: May 2, 2024 09:10 ADT

Assinatura

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

Nome: Cleverton Lima	
Instituição: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☒ Não ☐
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☒ Não ☐
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☒ Não ☐
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☒ Não ☐
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

Sou parte do quadro de funcionários em regime integral da empresa GlaxoSmithKline, detentora do registro do medicamento Zejula (niraparibe).

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

02/05/2024



Electronically signed by: Cleverton Kleiton Freitas
de Lima
Reason: I am signing for the reasons as stated in
the document.
Date: May 2, 2024 10:12 ADT

Assinatura

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

Nome: Tatiana Pires	
Instituição: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☒ Não ☐
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☒ Não ☐
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☒ Não ☐
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☒ Não ☐
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒

7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

Sou parte do quadro de funcionários em regime integral da empresa GlaxoSmithKline, detentora do registro do medicamento Zejula (niraparibe).

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

02/05/2024

Tatiana Pires

Electronically signed by: Tatiana Pires
Reason: I am signing for the reasons as
stated in the document.
Date: May 2, 2024 10:40 ADT

Assinatura

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

Nome: Graziela Bernardino	
Instituição: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☒ Não ☐
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☒ Não ☐
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☒ Não ☐
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☒ Não ☐
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒

7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

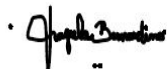
Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

Sou parte do quadro de funcionários em regime integral da empresa GlaxoSmithKline, detentora do registro do medicamento Zejula (niraparibe).

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

02/05/2024



*Electronically signed by: Graziela Bernardino
Reason: I am signing for the reasons as
stated in the document.
Date: May 2, 2024 09:23 ADT*

Assinatura

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

ANEXO 8. MICROCUSTEIO

Anemia						
Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
Concentrados de hemácias	100%	3	R\$ 564,75	R\$ 1.694,25	Calculado	-
Total				R\$ 1.736,58		
Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 03/2024	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	SIGTAP 03/2024	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	3	R\$ 10,15	R\$ 30,45	SIGTAP 03/2024	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	3	R\$ 75,00	R\$ 225,00	SIGTAP 03/2024	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em do	100%	3	R\$ 15,00	R\$ 45,00	SIGTAP 03/2024	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à tra	100%	3	R\$ 13,61	R\$ 40,83	SIGTAP 03/2024	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotado	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 03/2024	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 03/2024	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 03/2024	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cru	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 03/2024	02.12.01.003-4
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 8,39	R\$ 8,39	SIGTAP 03/2024	03.06.02.006-8
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB err	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 03/2024	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de h	100%	1	R\$ 45,00	R\$ 45,00	SIGTAP 03/2024	02.12.02.001-3
Total				R\$ 564,75		
Trombocitopenia						
Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 03/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 03/2024	02.02.02.038-0
Concentrados de hemácias	100%	3	R\$ 564,45	R\$ 1.693,35	Calculado	-
Total				R\$ 1.735,68		
Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 03/2024	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	SIGTAP 03/2024	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	3	R\$ 10,15	R\$ 30,45	SIGTAP 03/2024	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	3	R\$ 75,00	R\$ 225,00	SIGTAP 03/2024	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em do	100%	3	R\$ 15,00	R\$ 45,00	SIGTAP 03/2024	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à tra	100%	3	R\$ 13,61	R\$ 40,83	SIGTAP 03/2024	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotado	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 03/2024	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 03/2024	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 03/2024	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cru	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 03/2024	02.12.01.003-4
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 8,09	R\$ 8,09	SIGTAP 03/2024	03.06.02.006-8
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB err	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 03/2024	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de h	100%	1	R\$ 45,00	R\$ 45,00	SIGTAP 03/2024	02.12.02.001-3
Total				R\$ 564,45		
Neutropenia						
Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 03/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 03/2024	02.02.02.038-0
Tempo de protrombina ativada (TAP)	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 03/2024	02.02.02.014-2
Tempo de tromboplastina parcial (PT)	100%	3	R\$ 5,77	R\$ 17,31	SIGTAP 03/2024	02.02.02.013-4
Plaquetas	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 03/2024	02.02.02.002-9
VHS	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 03/2024	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	3	R\$ 2,83	R\$ 8,49	SIGTAP 03/2024	02.02.03.020-2
Hemocultura	100%	3	R\$ 11,49	R\$ 34,47	SIGTAP 03/2024	02.02.08.015-3
Radiografia de tórax	100%	3	R\$ 9,50	R\$ 28,50	SIGTAP 03/2024	02.04.03.015-3
TC de tórax	50%	1	R\$ 136,41	R\$ 68,21	SIGTAP 03/2024	02.06.02.003-1
ECG	100%	3	R\$ 5,15	R\$ 15,45	SIGTAP 03/2024	02.11.02.003-6
EAS	100%	3	R\$ 3,70	R\$ 11,10	SIGTAP 03/2024	02.02.05.001-7
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 39,94	R\$ 19,97	SIGTAP 03/2024	02.05.01.003-2
Cultura de urina	100%	3	R\$ 5,62	R\$ 16,86	SIGTAP 03/2024	02.02.08.008-0
Ciprofloxacina 500mg	100%	14	R\$ 0,19	R\$ 2,61	BPS, 03/2024	BR0267632
Aciclovir 400mg	100%	60	R\$ 0,29	R\$ 17,40	BPS, 03/2024	BR0268372
Nistatina suspensão oral 120 ml	100%	60	R\$ 3,72	R\$ 223,09	BPS, 03/2024	BR0267378
Total				R\$ 540,36		

Fadiga/Astenia

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	50%	2	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 03/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	50%	1	R\$ 4,11	R\$ 2,06	SIGTAP 03/2024	02.02.02.038-0
Glicose	50%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 03/2024	02.02.01.047-3
Ureia	50%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 03/2024	02.02.01.069-4
VHS	50%	1	R\$ 2,73	R\$ 1,37	SIGTAP 03/2024	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	50%	1	R\$ 2,83	R\$ 1,42	SIGTAP 03/2024	02.02.03.020-2
ECG	50%	1	R\$ 5,15	R\$ 2,58	SIGTAP 03/2024	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	30%	1	R\$ 39,94	R\$ 11,98	SIGTAP 03/2024	02.05.01.003-2
Radiografia tórax	50%	1	R\$ 9,50	R\$ 4,75	SIGTAP 03/2024	02.04.03.015-3
Total				R\$ 35,99		

Hipertensão

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 03/2024	03.01.01.007-2
Ácido Acetil Salicílico (AAS)	100%	60	R\$ 0,04	R\$ 2,15	BPS, 03/2024	BR0337678
Propranolol 40mg	50%	120	R\$ 0,03	R\$ 1,94	BPS, 03/2024	BR0267772
Atenolol 50mg	50%	60	R\$ 0,11	R\$ 3,18	BPS, 03/2024	BR0267518
Diltiazem 60mg	60%	180	R\$ 0,22	R\$ 23,97	BPS, 03/2024	BR0267568
Captopril 50mg	70%	180	R\$ 0,06	R\$ 7,98	BPS, 03/2024	BR0267615
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 03/2024	02.02.02.038-0
Ureia	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 03/2024	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 03/2024	02.02.01.031-7
Sódio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 03/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 03/2024	02.02.01.060-0
Tempo de protrombina ativada (TAP)	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 03/2024	02.02.02.014-2
Tempo de tromboplastina parcial (PT)	100%	2	R\$ 5,77	R\$ 11,54	SIGTAP 03/2024	02.02.02.013-4
Cintilografia do miocárdio	10%	1	R\$ 383,07	R\$ 38,31	SIGTAP 03/2024	02.08.01.003-3
ECG	100%	3	R\$ 5,15	R\$ 15,45	SIGTAP 03/2024	02.11.01.003-6
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 39,94	R\$ 39,94	SIGTAP 03/2024	02.05.01.003-2
ECG com esforço	40%	1	R\$ 30,00	R\$ 12,00	SIGTAP 03/2024	02.11.02.006-0
Total				R\$ 226,44		

Linfopenia

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 03/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 03/2024	02.02.02.038-0
Tempo de tromboplastina parcial (PT)	100%	3	R\$ 5,77	R\$ 17,31	SIGTAP 03/2024	02.02.02.013-4
VHS	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 03/2024	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66	SIGTAP 03/2024	02.02.03.020-2
Hemocultura	100%	2	R\$ 11,49	R\$ 22,98	SIGTAP 03/2024	02.02.08.015-3
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 14,32	R\$ 28,64	SIGTAP 03/2024	02.04.03.013-7
TC de tórax	50%	1	R\$ 136,41	R\$ 68,21	SIGTAP 03/2024	02.06.02.003-1
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 03/2024	02.11.02.003-6
Urina	100%	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	SIGTAP 03/2024	02.02.05.001-7
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 67,86	R\$ 33,93	SIGTAP 03/2024	02.05.01.003-2
Total				R\$ 222,96		

ANEXO 9. BULAS DO PRODUTO

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

Zejula®

GlaxoSmithKline Brasil Ltda

Cápsula dura

100mg

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Zejula

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zejula

tosilato de niraparibe monoidratado

APRESENTAÇÃO

Cápsulas duras, contendo 100 mg de niraparibe, é apresentado em embalagens contendo 28 ou 56 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Zejula contém:

niraparibe.....100 mg (equivalentes a 159,4 mg de tosilato de niraparibe monoidratado)

excipientes*.....q.s.p.....1 cápsula

*lactose monoidratada, estearato de magnésio, cápsula gelatinosa dura (dióxido de titânio, gelatina, FD&C azul, FD&C vermelho e FD&C amarelo), tinta de impressão preta (goma laca, álcool etílico, álcool isopropílico, álcool butílico, propilenoglicol, água purificada, solução de amônia concentrada, hidróxido de potássio, óxido de ferro preto) e tinta de impressão branca (goma laca, álcool etílico, álcool isopropílico, álcool butílico, propilenoglicol, hidróxido de sódio, povidona e dióxido de titânio).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zejula cápsulas é indicado para:

- terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (Estágios III e IV – FIGO) de alto grau, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina.
- terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário seroso de alto grau, recorrente e sensível à platina. A paciente deve ter respondido completamente ou em parte à quimioterapia à base de platina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Terapia de manutenção de primeira linha para câncer de ovário

O estudo PRIMA foi um estudo duplo-cego, controlado por placebo, no qual as pacientes (n = 733) com carcinoma de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado de alto grau com resposta completa ou parcial à quimioterapia de primeira linha à base de platina foram randomizadas na proporção de 2:1 para o tratamento com Zejula ou foram atribuídas a um placebo correspondente.

Após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina, com ou sem cirurgia, as pacientes foram randomizadas. O bevacizumabe foi permitido juntamente com a quimioterapia. Pacientes que tinham recebido bevacizumabe com a quimioterapia, mas não podiam receber bevacizumabe como tratamento manutenção foram permitidas (n=6). As pacientes não poderiam ter recebido outro inibidor da PARP. As pacientes foram randomizadas dentro de 12 semanas do primeiro dia do último ciclo de quimioterapia. As pacientes receberam entre 6 e 9 ciclos de quimioterapia à base de platina. Após a cirurgia de citorredução com intervalo (IDS) as pacientes tiveram 2 ciclos ou mais de quimioterapia à base de platina pós-operatória. As pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia de citorredução com intervalo (IDS) poderiam ter um tumor residual visível ou nenhum tumor residual. As pacientes com doença estágio III que tiveram citorredução completa (isto é, sem doença residual visível) após cirurgia primária de citorredução (PDS) foram excluídas.

As pacientes deveriam ter CA-125 na faixa normal ou CA-125 reduzida em mais de 90% durante a quimioterapia de primeira linha à base de platina que é estável por, pelo menos, 7 dias (por exemplo, nenhum aumento >15% do nadir).

A randomização foi estratificada com base na melhor resposta durante regime de primeira linha à base de platina (resposta completa vs. parcial), quimioterapia neoadjuvante (NACT; sim vs. não) e status de deficiência de recombinação homóloga (HRD; positivo vs. negativo ou indeterminado). O teste de HRD foi realizado usando um teste de HRD no tecido tumoral, que foi retirado do diagnóstico inicial.

Em alguns casos, outros critérios além do RECIST, como sinais clínicos e sintomas e aumento do CA-125 foram empregados.

O estudo PRIMA foi iniciado com uma dose inicial de 300 mg uma vez ao dia em ciclos contínuos de 28 dias (a seguir denominada dose inicial fixa ou FSD). Com base na análise retrospectiva do estudo NOVA, a dose inicial no estudo PRIMA foi alterada pela Emenda 2 do protocolo. A partir desse momento, as pacientes com peso corporal ≥ 77 kg e contagem plaquetária $\geq 150.000/\mu\text{L}$ receberam Zejula 300 mg (cápsulas 3 $\times$ 100 mg) ou placebo (3 cápsulas) diariamente no início do estudo. As pacientes com peso corporal < 77 kg ou contagem de plaquetas $< 150.000/\mu\text{L}$ no início do estudo receberam Zejula 200 mg (cápsulas 2 $\times$ 100 mg) ou placebo (2 cápsulas) diariamente (a seguir denominada dose inicial ajustada individualmente ou ISD).

Antes da Emenda 2, os 475 pacientes receberam a dose inicial fixa de 300 mg (317- niraparibe, 158-placebo). Após a Emenda, 258 pacientes receberam ISD (44-300mg, 125-200mg, 86-placebo, 3-não dosados após randomização).

O parâmetro decisivo para o resultado da eficácia, PFS (sobrevida livre de progressão), foi determinado com base nos critérios RECIST (versão 1.1.) por revisão central independente cega (BICR). A sobrevida global foi um importante objetivo secundário. Os testes de PFS foram realizados de forma hierárquica: primeiro na população positiva para deficiência da recombinação homóloga e depois na população total. A idade média de 62 anos foi resultado de uma faixa etária de 32 a 85 anos em pacientes randomizadas para Zejula e uma faixa etária de 33 a 88 anos em pacientes randomizadas para placebo. 89% de todas as pacientes eram caucasianas. 69% das pacientes randomizadas para Zejula e 71% daquelas randomizadas para placebo tiveram um ECOG de 0 no início do estudo. Na população total, 65% das pacientes apresentavam doença em estágio III e 35% em estágio IV. 67% das pacientes receberam quimioterapia neoadjuvante. 69% das pacientes apresentaram resposta completa à quimioterapia de primeira linha à base de platina.

O estudo PRIMA mostrou uma melhora estatisticamente significativa na PFS em pacientes randomizadas para Zejula em comparação com o placebo na população positiva para deficiência da recombinação homóloga e na população total (Tabela 1; Figuras 1 e 2).

Tabela 1: Resultados de eficácia - estudo PRIMA (determinado pelo BICR*)

	População HRD pos	População total
--	-------------------	-----------------

	Zejula (N=247)	Placebo (N=126)	Zejula (N=487)	Placebo (N=246)
PFS médio (IC 95%)^b	21,9 (19,3; NE)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Valor de p^b	<0,0001		<0,0001	
Relação de risco (HR) (IC 95%)^c	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	

- a. A análise de eficácia foi baseada em revisão central independente cega (BICR).
b. Baseado em um teste de log-rank estratificado
c. Com base em um modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox
PFS = Sobrevida livre de progressão
IC = Intervalo de confiança
NE = Não avaliável

Em uma análise de subgrupo exploratória das pacientes que receberam as doses de 200mg ou 300mg de niraparibe com base no seu peso corporal basal ou contagem plaquetária basal (grupo ISD), eficácia comparável (PFS avaliada pelo investigador) foi observada para o grupo com a dose fixa inicial de 300mg (FSD), com RR de 0,54 (IC 95% 0,33; 0,91) na população HRD pos e RR de 0,68 (IC 95% 0,49; 0,94) na população total. No subgrupo HRD neg, a dose de 200 mg pareceu produzir um efeito de tratamento inferior em comparação com a dose de 300 mg.

Figura 1: Sobrevida livre de progressão em pacientes com tumores positivos para deficiência da recombinação homóloga – PRIMA (população- ITT, N = 373)

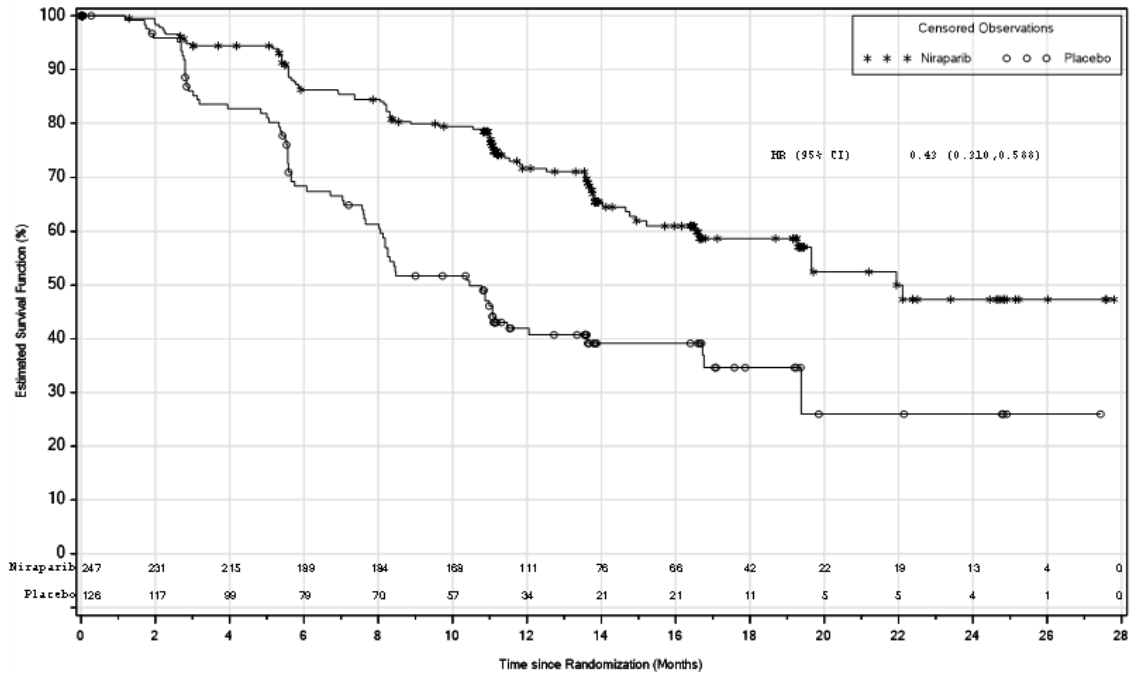
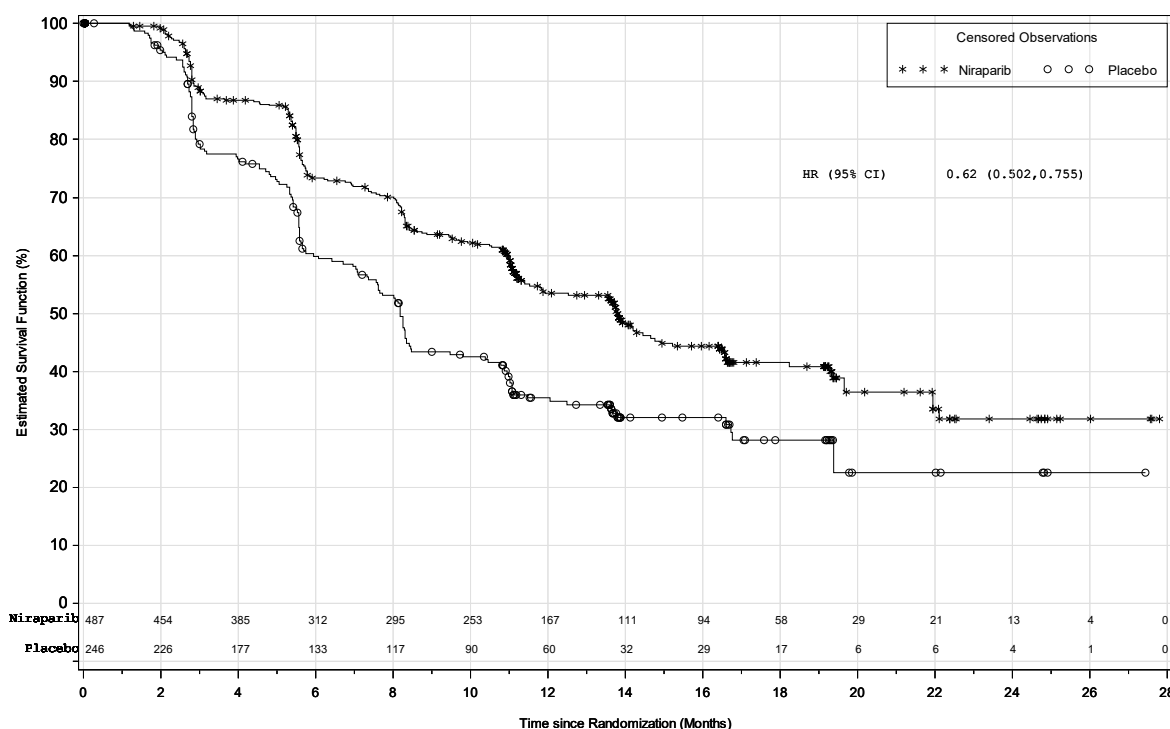


Figura 2: Sobrevida livre de progressão na população total- PRIMA (população ITT, N = 733)



Dentro da população positiva para deficiência da recombinação homóloga, uma taxa de risco de 0,40 (IC 95%: 0,27; 0,62) foi encontrada no subgrupo de pacientes com câncer de ovário mutado BRCA (n = 223). No subgrupo de pacientes sem uma mutação BRCA (n = 150), a taxa de risco foi de 0,50 (IC 95%: 0,31; 0,83).

Para a população negativa para deficiência da recombinação homóloga (HRD negativa) (n = 249), a taxa de risco foi de 0,68 (IC 95%: 0,49, 0,94).

No momento da análise da PFS, os dados de sobrevida global eram limitados com 11% de mortes na população total.

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre Zejula e placebo em termos de sintomas relatados pelas pacientes ou QVRS (qualidade de vida relacionada à saúde) devido às taxas de melhora e deterioração medidas com FOSI, EQ-5D-5L e EORTC-QLQ.

O tratamento com Zejula não teve um impacto negativo nos resultados relatados pelas pacientes ou na qualidade de vida relacionada à saúde, conforme avaliado por FOSI e EQ-5D-5L. Exceções foram observadas nos resultados gastrointestinais do EORTC-QLQ-C30 nas pacientes tratadas com niraparibe [constipação, náusea/vômito, perda de apetite, dispnéia] e nas pacientes com placebo [diarreia]. Além disso, nenhuma diferença relacionada à piora abdominal/GI foi observada conforme medido pelo EORTC-QLQ-OV28, entre as pacientes tratadas com niraparibe e placebo.

Terapia de manutenção para câncer de ovário recorrente

A segurança e a eficácia do niraparibe como terapia de manutenção foram investigadas em um estudo internacional de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (NOVA) em pacientes com carcinoma de ovário epitelial seroso, das trompas de Falópio ou peritoneal primário, principalmente de alto grau, anteriormente sensíveis à platina. As pacientes deveriam ter uma histologia serosa de alto grau (ou Grau 3), uma histologia predominantemente serosa ou uma gBRCAmut conhecida. No entanto, nos dados clínicos, o grau numérico do câncer de ovário, das trompas de Falópio ou peritoneal primário não foram coletados.

A sensibilidade à platina foi definida pela resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) por mais de seis meses ao penúltimo regime terapêutico à base de platina.

Todas as pacientes haviam recebido anteriormente pelo menos dois regimes terapêuticos à base de platina e mostraram uma resposta (completa ou parcial) ao seu último regime terapêutico à base de platina. As concentrações de CA-125 deveriam estar na faixa normal ou terem tido uma redução maior que 90% durante seu último tratamento à base de platina e deveriam estar estáveis por pelo menos 7 dias. As pacientes não haviam recebido tratamento anterior com um inibidor da PARP (PARPi), incluindo o niraparibe.

As pacientes elegíveis para o estudo foram designadas para uma das duas coortes, dependendo dos resultados de um teste de mutação da linha germinativa BRCA (coorte gBRCAmut e coorte não gBRCAmut). Em cada coorte, as pacientes foram aleatoriamente designadas para o tratamento com niraparibe ou placebo na proporção de 2:1.

As pacientes foram designadas para a coorte gBRCAmut com base no resultado de teste em amostras de sangue para análise gBRCA realizadas antes da randomização. O teste para mutação do tumor BRCA(tBRCA) e HRD foi realizado usando o teste HRD em tecido tumoral obtido no momento do diagnóstico inicial ou no momento da recorrência.

Nesta coorte, a eficácia foi avaliada na população gBRCAmut global. O estudo atendeu ao objetivo primário de uma melhoria na PFS estatisticamente significativa para o tratamento de manutenção com niraparibe quando comparado ao placebo na coorte gBRCAmut (HR 0,27; IC 95 % 0,173; 0,410; p < 0,0001).

Dentro de cada coorte, a randomização foi estratificada com base em três critérios: tempo para progressão após o penúltimo tratamento à base de platina antes do recrutamento para o estudo (6 a <12 meses ou ≥ 12 meses); uso de bevacizumabe com o penúltimo ou último regime terapêutico à base de platina (sim/não); melhor resposta durante o último regime terapêutico à base de platina (resposta total ou parcial).

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Zejula

As pacientes iniciaram o tratamento no ciclo 1/dia 1 com 300 mg de niraparibe ou o placebo correspondente, com administração diária em ciclos contínuos de 28 dias. As visitas à clínica foram realizadas em cada ciclo (4 semanas $\pm$ 3 dias).

Durante o estudo NOVA, 48% das pacientes necessitaram de interrupção do tratamento no ciclo 1. Aproximadamente 47% das pacientes retomaram o tratamento com uma dose reduzida no ciclo 2.

A dose mais comum usada em pacientes tratadas com niraparibe no estudo NOVA foi de 200 mg.

A sobrevida livre de progressão como desfecho primário foi determinada por uma avaliação central, independente e cega, de acordo com os critérios RECIST (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos, Versão 1.1) ou de acordo com os achados clínicos, os sintomas e o aumento no antígeno CA-125. A sobrevida livre de progressão foi medida entre o tempo de randomização (até 8 semanas após o término do regime de quimioterapia) e a progressão da doença ou óbito.

A análise de eficácia primária para sobrevida livre de progressão foi definida e avaliada prospectivamente e separadamente para a coorte gBRCAmut e a coorte não gBRCAmut. O desfecho primário de eficácia, sobrevida livre de progressão, foi analisado para a coorte não-gBRCAmut usando um esquema de teste hierárquico. Durante a primeira etapa do teste, a PFS foi avaliada no grupo de pacientes com tumores HRD pos; se o resultado fosse significativo, a PFS seria avaliada na coorte não-gBRCAmut completa (BRCAmut somática, HRD pos/BRCA selvagem, HRD neg).

Os desfechos secundários de eficácia incluíram intervalo livre de quimioterapia (CFI), tempo até a primeira terapia subsequente (TFST), PFS antes da primeira terapia subsequente (PFS2) e sobrevida global (OS).

Os dados demográficos, as características basais da doença e a história do tratamento foram geralmente bem equilibrados entre os grupos niraparibe e placebo nas coortes gBRCAmut (n = 203) e não-gBRCAmut (n = 350). A idade mediana, entre tratamentos e coortes, variou de 57 a 63 anos. O tumor primário estava localizado, na maioria das pacientes (> 80%) em cada coorte, no ovário; na maioria das pacientes (> 88%), a histologia do tumor mostrou características serosas. Nos dois grupos de tratamento e nas duas coortes, uma alta proporção de pacientes recebeu 3 ou mais linhas de tratamento antes da quimioterapia, incluindo 49% e 34% das pacientes tratadas com niraparibe nas coortes gBRCAmut e não-gBRCAmut, respectivamente. A maioria das pacientes tinha entre 18 e 64 anos (65%), branca (87%) e apresentava um desempenho ECOG de 0 (68%).

Tabela 2 Relatório do Estudo Clínico NOVA (dados demográficos)

Características Basais/Demográficas	Coorte gBRCAmut (N=203)		Coorte Não-gBRCAmut (N=350)		Todos os indivíduos N=553
	niraparibe (N=138)	Placebo (N=65)	niraparibe (N=234)	Placebo (N=116)	
Idade (anos), n (%)					
18-64	110 (79,7)	49 (75,4)	130 (55,6)	69 (59,5)	358 (64,7)
65-74	24 (17,4)	16 (24,6)	85 (36,3)	39 (33,6)	164 (29,7)
≥ 65	28 (20,3)	16 (24,6)	104 (44,4)	47 (40,5)	195 (35,3)
≥ 75	4 (2,9)	0	19 (8,1)	8 (6,9)	31 (5,6)
Raça: branca	123 (89,1)	55 (84,6)	201 (85,9)	101 (87,1)	480 (86,8)
Desempenho ECOG de 0 no recrutamento	91 (65,9)	48 (73,8)	160 (68,4)	78 (67,2)	377 (68,2)

Entre as coortes gBRCAmut e não gBRCAmut, 24% a 27% tinham recebido anteriormente bevacizumabe com o penúltimo ou último regime de platina.

Na coorte gBRCAmut, o número médio de ciclos de tratamento foi maior no braço de niraparibe do que no braço de placebo (14 e 7 ciclos, respectivamente). Mais pacientes no grupo niraparibe continuaram o tratamento por mais de 12 meses do que pacientes no grupo placebo (54,4% e 16,9%, respectivamente).

Na coorte geral não-gBRCAmut, o número médio de ciclos de tratamento foi maior no braço de niraparibe do que no braço de placebo (8 e 5 ciclos, respectivamente). Mais pacientes no grupo niraparibe continuaram o tratamento por mais de 12 meses do que pacientes no grupo placebo (34,2% e 21,1%, respectivamente).

Na coorte não-gBRCAmut, testes exploratórios para tumor com mutação BRCA e HRD realizados antes do estudo foram não-cegos usando tecido obtido no momento do diagnóstico inicial ou no momento da recorrência. A eficácia na coorte não gBRCAmut foi realizada de maneira hierárquica com o teste de subconjunto de HRD positivo (BRCAmut somático e HRD positivo/BRCAwt) realizado inicialmente, seguido por um teste da coorte não-gBRCAmut global caso o primeiro teste fosse estatisticamente significativo.

O estudo atendeu ao desfecho primário na coorte não-gBRCAmut global (RH 0,45; IC95 % 0,338; 0,607; $p < 0.0001$).

O estudo alcançou seu objetivo principal de melhorar estatisticamente a sobrevida livre de progressão com niraparibe como monoterapia de manutenção em comparação com o placebo na coorte gBRCAmut (HR 0,27; IC 95%: 0,173,0,410; $p < 0,0001$); sobrevida média livre de progressão 21,0 meses (IC 95% 12,9 - não alcançado) com niraparibe e sobrevida média livre de progressão 5,5 meses (IC 95% 3,8 - 7,2) com placebo e nas pacientes não-gBRCAmut (HR 0,45; IC 95% 0,338-0,607, $p < 0,0001$); sobrevida média sem progressão 9,3 meses (IC 95% 7,2 - 11,2) com niraparibe e sobrevida média sem progressão 3,9 meses (IC 95% 3,7 - 5,5) com placebo. A avaliação do pesquisador sobre a sobrevida livre de progressão coincidiu com a do comitê de revisão independente, que realizou a avaliação radiológica central e clínica clínico-oncológica às cegas.

No momento da análise da sobrevida livre de progressão, os dados de sobrevida global disponíveis eram limitados com 17% de mortes entre as duas coortes.

A Tabela 3 e as Figuras 3 e 4 mostram os resultados para o endpoint primário de PFS para as populações de eficácia primária (coorte gBRCAmut e a coorte geral não gBRCAmut).

Tabela 3: Resumo dos resultados objetivos primários no estudo NOVA

	Coorte gBRCAmut		Coorte Não-gBRCAmut	
	niraparibe (N=138)	Placebo (N=65)	niraparibe (N=234)	Placebo (N=116)
PFS mediana, meses (95% IC)	21.0 (12.9, NE)	5.5 (3.8, 7.2)	9.3 (7.2, 11.2)	3.9 (3.7, 5.5)
Valor de p	< 0.0001		< 0.0001	
Relação de risco (95 % IC)	0.27 (0.173, 0.410)		0.45 (0.338, 0.607)	

PFS= sobrevida livre de progressão, IC = intervalo de confiança, NE= não avaliável

Antes da revelação do estudo, os tumores dos pacientes foram testados quanto à presença de HRD usando um teste experimental de HRD, o qual avalia a presença do tumor BRCAmut e três medidas indiretas de instabilidade do genoma do tumor: perda de heterozigosidade, desequilíbrio alélico telomérico (TAI) e transições de forma em grande escala. No grupo positivo para deficiência da recombinação homóloga (HRD positiva), a razão de risco foi de 0,38 (IC 95%, 0,243; 0,586; $p < 0,0001$). No grupo negativo para deficiência da recombinação homóloga (HRD negativa), a razão de risco foi de 0,58 (IC95% 0,361; 0,922; $p = 0,0226$). O teste experimental não foi capaz de discriminar quais as pacientes se beneficiariam ou não com a terapia de manutenção com niraparibe.

Figura 3: Gráfico de Kaplan Meier para sobrevida livre de progressão na coorte gBRCAmut com base na avaliação IRC-NOVA (população ITT, N = 203)

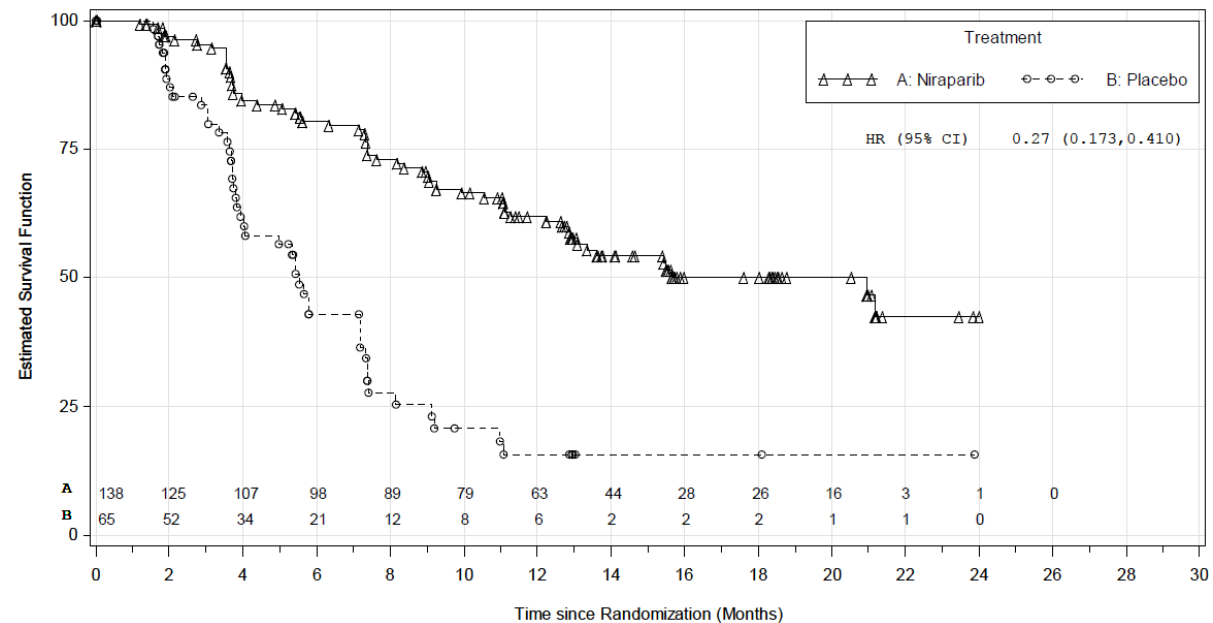
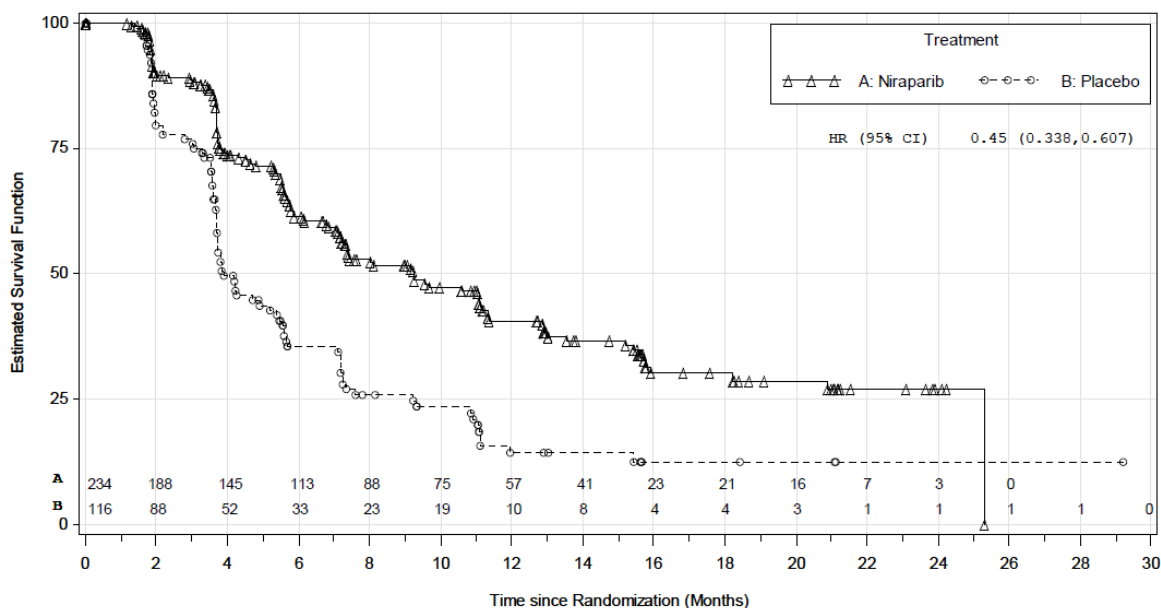


Figura 4: Gráfico de Kaplan Meier para sobrevida livre de progressão na coorte não gBRCAmut geral com base na avaliação IRC – NOVA (população ITT, N = 350)



Dados de desfechos reportados pelas pacientes a partir de ferramentas validadas (FOSI -Avaliação Funcional da Terapia para Câncer/ Índice de Sintomas Ovarianos e EQ-5D- escala Europeia de Qualidade de Vida, 5-Dimensões) indicam que as pacientes tratadas com niraparibe não reportaram diferenças em relação àquelas tratadas com placebo em medidas associadas à qualidade de vida.

Desfechos secundários de eficácia no NOVA

Na análise final, o CFI mediano na coorte gBRCAmut foi de 20.0 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 9.4 meses para pacientes que receberam placebo (HR=0,39; IC 95%: 0.27, 0.56). O CFI mediano na coorte não-gBRCAmut foi de 13.4 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 8.7 meses para pacientes que receberam placebo (HR=0,56; 95% CI: 0.43, 0.73).

Na análise final, o TFST mediano na coorte gBRCAmut foi de 19.1 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 8.6 meses para pacientes que receberam placebo (HR=0,57; IC 95%: 0.41, 0.78). A mediana do TFST na coorte não-gBRCAmut foi de 12.4 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 7.4 meses para pacientes que receberam placebo (HR=0,58; IC 95%: 0.45, 0.74).

Na análise final, a PFS2 mediana na coorte gBRCAmut foi de 29.9 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 22.7 meses para pacientes que receberam placebo (HR=0,70; IC 95%: 0.50, 0.97). A PFS2 mediana na coorte não-gBRCAmut foi de 19.5 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 16.1 meses para pacientes que receberam placebo (HR=0,80; 95% CI: 0.63, 1.02).

Análise de Sobrevida Global no NOVA

As análises de sobrevida global foram medidas de resultados secundários do estudo NOVA. Na análise final da sobrevida global, a OS mediana na coorte gBRCAmut (n = 203) foi de 40.9 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 38.1 meses para pacientes que receberam placebo (HR=0,85; IC 95%: 0.61, 1.20). A maturidade da coorte para a coorte gBRCAmut foi de 76%. A OS mediana na coorte não-gBRCAmut (n = 350) foi de 31.0 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 34.8 meses para pacientes que receberam placebo (HR=1,06; IC 95%: 0.81, 1.37). A maturidade da coorte para a coorte não-gBRCAmut foi de 79%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Código ATC
L01XK02

Mecanismo de ação

O niraparibe é um inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), PARP-1 e PARP-2, que desempenham um papel no reparo do DNA. Estudos *in vitro* mostraram que a citotoxicidade induzida pelo niraparibe pode inibir a atividade enzimática da PARP e aumentar a formação de complexos DNA-PARP, levando a danos no DNA, apoptose e morte celular.

Efeitos Farmacodinâmicos

Foi observado um aumento na citotoxicidade induzida pelo niraparibe em linhagens celulares de tumor com ou sem deficiência na expressão dos genes BRCA1/2. Demonstrou-se que o niraparibe reduz o crescimento do tumor em diferentes modelos experimentais: xenoinxertos implantados em camundongos de tumores humanos de câncer de ovário seroso de alto grau com mutação BRCA 1 e 2; sem mutação BRCA, mas com deficiência da recombinação homóloga; e sem mutação BRCA e sem deficiência da recombinação homóloga detectável.

Eletrofisiologia Cardíaca

O niraparibe não demonstrou prolongamento do intervalo QTc clinicamente significativo nos estudos clínicos. O potencial de prolongamento do intervalo QTc com niraparibe foi avaliado em um estudo randomizado e controlado com placebo em pacientes com câncer de ovário

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Zejula

(NOVA). A análise QTcF foi conduzida em 58 indivíduos no total (53 com niraparibe, 5 com placebo) derivados do estudo NOVA principal e dois subestudos (Efeito de Alimentos Aberto e QTc Aberto). Nenhuma paciente que foi submetida a monitoramento intensivo de ECG no estudo NOVA principal ou no subestudo QTc apresentou QTcF > 480 ms ou alteração do QTcF do valor basal > 30 ms em qualquer momento pós-administração.

O estudo avaliou os efeitos do niraparibe na repolarização cardíaca após uma dose única de niraparibe (300 mg por via oral) e correlacionou as alterações do valor basal do QTc com as concentrações plasmáticas de niraparibe. Em pacientes que foram submetidas a monitoramento intensivo de ECG no NOVA principal ou subestudo QTc, o maior aumento observado no QTcF desde a linha de base (Δ QTcF) foi de $4,3 \pm 8,8$ ms (média $\pm$ DP) 3 horas após administração da dose. O limite superior do IC 95% unilateral do Δ QTcF foi de 6,7 ms 3 horas após a administração da dose. O maior limite superior do IC 95% unilateral da alteração média da linha de base e do placebo no intervalo QTcF (Δ QTcF) foi de 6,3 ms 4 horas após a administração da dose.

Toxicologia Animal e/ou Farmacologia

In vitro, o niraparibe se ligou ao transportador de dopamina (DAT), transportador de norepinefrina (NET) e transportador de serotonina (SERT) e inibiu a captação de norepinefrina e dopamina em células com valores de IC_{50} menores do que C_{min} no estado de equilíbrio, em pacientes que receberam a dose recomendada. O niraparibe tem o potencial de causar, em pacientes, efeitos relacionados à inibição desses transportadores (por exemplo, cardiovascular ou SNC).

A administração intravenosa de niraparibe a 1, 3 e 10 mg/kg durante 30 minutos a cães vagotomizados resultou em aumento da faixa de pressão arterial de 13-20, 18-27 e 19-25% e aumento da faixa de frequência cardíaca de 2-11, 4-17 e 12-21% acima dos níveis pré-dose, respectivamente. As concentrações plasmáticas de niraparibe não-ligado em cães a estes níveis de dose foram aproximadamente 0,5, 1,5 e 5,8 vezes a C_{max} não ligada no estado de equilíbrio em pacientes recebendo a dose recomendada.

Além disso, o niraparibe atravessou a barreira hematoencefálica em ratos e macacos após administração oral. A razão líquido cefalorraquidiano (LCR): C_{max} plasmático de niraparibe administrado a 10 mg/kg por via oral a dois macacos Rhesus foram de 0,10 e 0,52.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após uma dose única de 300 mg de niraparibe em jejum, o niraparibe foi mensurável no plasma após 30 minutos. A concentração plasmática máxima média (C_{max}) de niraparibe [804 ng/mL (coeficiente de variação de 50,2%)] foi atingida após aproximadamente 3 horas. Após doses orais múltiplas de 30 mg a 400 mg de niraparibe uma vez ao dia, o acúmulo de niraparibe foi de aproximadamente 2-3 vezes.

A exposição sistêmica ao niraparibe (C_{max} e AUC) aumentou proporcionalmente à dose quando a dose de niraparibe aumentou de 30 mg para 400 mg. A biodisponibilidade absoluta do niraparibe é de aproximadamente 73%, indicando efeito mínimo de primeira passagem.

Uma refeição concomitante com alto teor de gordura não alterou significativamente os parâmetros farmacocinéticos do niraparibe após administração de 300 mg de niraparibe.

Distribuição

Em uma análise farmacocinética populacional de niraparibe, o V_d/F foi de 1311 L em pacientes com câncer, consistente com o volume aparente de distribuição de 1220 L observado no estudo ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Eliminação).

Metabolismo

O niraparibe é metabolizado principalmente em M1 por carboxilesterases (CE), esse metabólito não inibe a PARP. Em um estudo de balanço de massa, M1 e M10 (os glicuronídeos de M1 formados posteriormente) foram os principais metabólitos na corrente sanguínea. No plasma, os 3 metabólitos glicuronídeos do M1 juntos representam ~ 55,7% da AUC da radioatividade total, M1 9,3%, niraparibe 2,4% e M1 metilado 2,5%. As isoformas responsáveis da CES e UGT não são totalmente caracterizadas.

Eliminação

Após uma dose oral única de 300 mg de niraparibe, sua meia-vida média terminal ($t_{1/2}$) variou de 48 horas a 51 horas (aproximadamente 2 dias). Numa análise farmacocinética populacional, a depuração total aparente (CL/F) do niraparibe em pacientes com câncer foi de 16,5 L/h. O niraparibe é principalmente excretado no fígado e nos rins. Após a administração de uma dose oral única de 300 mg [^{14}C]-niraparibe, uma média de 86,2% (variação de 71% a 91%) da dose foi encontrada na urina e nas fezes novamente durante 21 dias. Da radioatividade detectada, 47,5% da dose (intervalo de 33,4% a 60,2%) estava na urina e 38,8% (intervalo de 28,3% a 47,0%) nas fezes. Nas amostras coletadas durante 6 dias, 40,0% da dose foi encontrada na urina, principalmente como M1, e 31,6% da dose nas fezes, principalmente como niraparibe inalterado.

Carcinogênese

Nenhum estudo de carcinogenicidade foi realizado com niraparibe.

Toxicologia Reprodutiva

Não foram realizados estudos em animais sobre toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

Toxicidade por dose repetida

Estudos de toxicidade de dose repetida, com administração diária por via oral de niraparibe por até 3 meses, foram realizados em ratos e cães.. O principal órgão alvo de ambas as espécies foi a medula óssea, com alterações correspondentes nos parâmetros hematológicos periféricos. Uma diminuição na espermatogênese também foi encontrada em ambas as espécies. Estes resultados foram observados em exposições mais baixas do que as observadas clinicamente e foram amplamente reversíveis nas 4 semanas após a última administração.

Genotoxicidade

O niraparibe não mostrou efeitos mutagênicos no teste de Ames, mas foi clastogênico em um teste *in vitro* de aberrações cromossômicas em mamíferos e em um teste *in vivo* de micronúcleos na medula óssea do rato. Essa clastogênese é consistente com a instabilidade genômica resultante da farmacologia primária do niraparibe e indica potencial genotóxico em humanos.

Populações Especiais de Pacientes

Insuficiência Renal

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Zejula

Na análise farmacocinética populacional, as pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina 60-90 mL/min) e moderada (30-60 mL/min) tiveram *clearance* do niraparibe levemente reduzido em comparação com indivíduos com função renal normal (exposição 7-17% maior na insuficiência renal leve e 17-38% maior na insuficiência renal moderada). A diferença na exposição não é considerada para justificar um ajuste da dose.

Insuficiência Hepática

De acordo com a análise farmacocinética da população, os valores iniciais de albumina sérica, AST, bilirrubina total e ALT não tiveram influência clinicamente significativa na farmacocinética do niraparibe em pacientes com insuficiência hepática leve.

Em um estudo clínico em pacientes com câncer usando os critérios NCI-ODWG para classificar o grau de insuficiência hepática, a AUC_{inf} do niraparibe em pacientes com insuficiência hepática moderada ($n = 8$) foi 1,56 (IC 90%: 1,06 a 2,30) vezes a AUC_{inf} do niraparibe em pacientes com função hepática normal ($n = 9$) após administração de uma dose única de 300 mg. O ajuste da dose de niraparibe é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada (ver Posologia e Modo de Usar). A insuficiência hepática moderada não teve efeito na C_{max} do niraparibe ou na ligação do niraparibe às proteínas.

A farmacocinética de **Zejula** em pacientes com insuficiência hepática grave é desconhecida.

Idade, peso e raça

Não houve efeito covariável significativo de idade, peso e etnia na farmacocinética do niraparibe; estes parecem não afetar a farmacocinética do niraparibe.

População pediátrica

Nenhum estudo farmacocinético pediátrico foi realizado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zejula é contraindicado nos seguintes casos de:

- Hipersensibilidade ao ingrediente ativo ou a qualquer um dos excipientes.
- Amamentação durante o tratamento e até 1 mês após a última dose (ver Advertências e Precauções).

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres que estejam amamentando.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos adversos hematológicos

Para descobrir quaisquer alterações clinicamente relevantes nos parâmetros hematológicos durante o tratamento, recomenda-se verificar o hemograma uma vez por semana durante o primeiro mês, depois uma vez por mês durante os próximos 11 meses e, em seguida, em intervalos regulares (ver Posologia e Modo de Usar). **Zejula** deve ser descontinuado se a paciente desenvolver um hemograma tóxico persistente grave incluindo pancitopenia, que não normalizou no período de 28 dias após a descontinuação. A paciente deve ser encaminhada a um hematologista para investigações adicionais.

Devido ao risco de trombocitopenia, os anticoagulantes e os medicamentos que diminuem a contagem de plaquetas devem ser usados com cautela (ver Reações Adversas).

Reações adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia e neutropenia) foram reportadas em pacientes tratadas com **Zejula** (ver Reações Adversas).

Pacientes com baixo peso corporal ou baixa contagem plaquetária podem estar sob risco aumentado de apresentar trombocitopenia grau 3 ou maior (ver Posologia e Modo de Usar).

Não iniciar o tratamento com **Zejula** até que as pacientes tenham se recuperado de toxicidades hematológicas causadas para quimioterapia prévia.

Síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda

Síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda (MDS/AML), incluindo casos com desfecho fatal, foi relatada em pacientes que receberam **Zejula** (ver item Reações Adversas).

Nos estudos clínicos, a duração do tratamento com **Zejula** antes do aparecimento de uma MDS/AML variou entre 0,5 meses e mais de 4,9 anos. Os casos eram típicos de MDS/AML secundária associada ao tratamento antineoplásico. Todas as pacientes receberam vários esquemas de quimioterapia à base de platina e um grande número delas também recebeu outras substâncias prejudiciais ao DNA e radioterapia. Algumas pacientes tinham histórico de supressão da medula óssea.

Para suspeita de MDS / AML ou toxicidades hematológicas prolongadas, o paciente deve ser encaminhado a um hematologista para avaliação adicional. Se MDS / AML for confirmado, o tratamento com **Zejula** deve ser interrompido.

Hipertensão, incluindo crise hipertensiva

Foram notificados casos de hipertensão, incluindo crise hipertensiva, durante o tratamento com **Zejula** (ver Reações Adversas).

A hipertensão arterial pré-existente deve ser efetivamente controlada antes do início do tratamento com **Zejula**. A pressão sanguínea deve ser verificada semanalmente nos primeiros dois meses de tratamento com **Zejula**, depois mensalmente no primeiro ano de tratamento, e posteriormente em intervalos regulares. Pacientes devem ser orientadas a procurar seu médico em caso de aumento da pressão sanguínea. Pacientes com distúrbios cardiovasculares, especialmente insuficiência coronariana, arritmia cardíaca e hipertensão, devem ser cuidadosamente monitoradas. A hipertensão deve ser tratada com medicamentos anti-hipertensivos e a dose de **Zejula** ajustada, se necessário (ver Posologia e Modo de Usar).

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Houve raros relatos (0,09% das pacientes em estudos clínicos) de pacientes tratadas com niraparibe que desenvolveram sinais e sintomas consistentes com Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES) (ver Reações Adversas). PRES é um distúrbio neurológico raro que pode se apresentar com os seguintes sinais e sintomas, incluindo convulsões, cefaleia, alteração do estado mental, distúrbio visual ou cegueira cortical, com ou sem hipertensão associada. Um diagnóstico de PRES requer confirmação por imagem do cérebro, de preferência imagem de ressonância magnética (MRI). Em pacientes que desenvolvem PRES, é recomendado o tratamento de sintomas específicos, incluindo controle

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Zejula

da hipertensão, junto com a descontinuação do niraparibe. A segurança de reiniciar a terapia com niraparibe em pacientes que já experimentaram PRES não é conhecida.

Lactose

As cápsulas de **Zejula** contêm lactose monohidratada. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Excipientes

Este medicamento contém tartrazina (E102), que pode causar reações alérgicas.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Gravidez e Lactação

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a influência de **Zejula** na fertilidade. Foi observada uma diminuição reversível da espermatogênese em estudos com animais.

Mulheres com potencial para engravidar/contracepção

Mulheres com potencial para engravidar não devem estar grávidas no início do tratamento e não devem planejar engravidar enquanto estiverem tomando **Zejula**. Para todas as mulheres em idade fértil, um teste de gravidez deve ser realizado antes do tratamento.

Mulheres com potencial para engravidar devem usar contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e por 6 meses após receber a última dose de **Zejula**.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre o uso de **Zejula** em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos em animais sobre toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento. No entanto, devido ao seu mecanismo de ação, o niraparibe pode prejudicar o embrião ou o feto quando administrado a uma mulher grávida, incluindo efeitos letais e teratogênicos no embrião. **Zejula** não deve ser utilizado durante a gravidez.

Lactação

Não se sabe se o niraparibe ou seus metabólitos são excretados no leite humano. A amamentação é contraindicada durante o tratamento com **Zejula** e no primeiro mês após a última dose (ver Contraindicações).

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Capacidade de realizar tarefas que requerem habilidades motoras, cognitivas ou de julgamento

As pacientes podem sentir fraqueza, cansaço, com dificuldade de concentração e tonturas enquanto estiverem usando **Zejula**. Pacientes com esses sintomas devem ter cuidado ao conduzir veículos e operar máquinas.

Populações especiais

Ver Populações Especiais de Pacientes, em Características Farmacológicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Farmacodinâmicas

A administração simultânea de niraparibe e vacinas ou agentes imunossupressores não foi investigada.

Também existem dados limitados sobre a combinação de niraparibe com medicamentos citotóxicos. Como resultado, deve-se ter cautela quando o niraparibe é coadministrado com vacinas, agentes imunossupressores ou outros medicamentos citotóxicos.

Interações Farmacocinéticas

Nenhum estudo clínico foi realizado sobre interações medicamentosas com **Zejula**.

O niraparibe inibe o MATE1 (transportador de extrusão de múltiplos medicamentos e toxinas) e o MATE2-K *in vitro*. O niraparibe pode aumentar a concentração de medicamentos no plasma e nas células tubulares dos rins que são excretados principalmente pelo MATE1 e MATE2-K (por exemplo, metformina).

O niraparibe inibe a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) em pequena extensão *in vitro*. A relevância clínica é desconhecida e o niraparibe pode aumentar os níveis plasmáticos de medicamentos cuja distribuição ou eliminação depende do BCRP.

Resumo dos resultados de estudos *in vitro*

Inibição das UDP-glucuronosiltransferases (UGTs): O niraparibe não apresentou efeito inibitório contra as isoformas da UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 e UGT2B7) até 200 µM *in vitro*. Portanto, o potencial de inibição clinicamente relevante das UGTs pelo niraparibe é mínimo.

Inibição do CYP: O niraparibe e seu principal metabólito M1 não são inibidores das enzimas CYP2A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4.

O niraparibe induz ligeiramente o CYP1A2 *in vitro*; a relevância clínica não é excluída. Logo, deve-se cautela ao coadministrar niraparibe com substratos da CYP1A2, em especial, aqueles com faixa terapêutica estreita como clozapina, teofilina e ropinirol.

Indução do CYP: O niraparibe e seu principal metabólito M1 não são indutores do CYP3A4.

O niraparibe é um provável substrato da carboxilesterase 1. O papel de outras isoformas da carboxilesterase no metabolismo do niraparibe é desconhecido.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Zejula

Inibição de sistemas de transporte: O niraparibe é um inibidor do MATE1 e MATE2-K. O metabólito M1 não é um inibidor da P-gp, BCRP ou BSEP. O niraparibe e o M1 não são inibidores dos polipeptídeos de transporte de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) ou do transportador de ânions orgânicos 1 (OAT1) e 3 (OAT3) ou do transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2).

O niraparibe não é um inibidor de BSEP. *In vitro*, niraparibe inibe a P-gp muito fracamente e BCRP com um $IC_{50} = 161 \mu M$ e $5.8 \mu M$, respectivamente. Portanto, uma interação clinicamente significativa relacionada a uma inibição desses transportadores de efluxo, embora improvável, não pode ser excluída. Deve-se ter cautela quando niraparibe é administrado com substratos do BCRP (irinotecano, rosuvastatina, sinvastatina, atorvastatina e metotrexato).

Substrato do sistema de transporte: O niraparibe é um substrato da glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). O niraparibe não é um substrato da bomba de exportação de sal biliar (BSEP). O metabólito M1 não é um substrato de P-gp, BCRP ou BSEP. Nem niraparibe nem M1 são substratos dos polipeptídeos de transporte de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) ou do transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1), do transportador de ânions orgânicos 1 (OAT1) e 3 (OAT3) ou o transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2). *In vitro*, niraparibe causou inibição fraca do transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1), cuja relevância clínica não foi estudada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura abaixo de 25°C. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Cápsulas gelatinosa dura, tamanho 0 com corpo branco gravado '100mg' em preto e tampa roxa gravado 'niraparibe' em branco contendo um pó branco a quase branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Uso

O tratamento com **Zejula** deve ser iniciado e monitorado por um médico com experiência no uso de medicamentos antineoplásicos.

Zejula é administrado por via oral. A cápsula deve ser engolida sem necessidade de considerar as refeições.

A administração no momento de dormir pode ser um método em potencial para o manejo da náusea.

Posologia

Terapia de Manutenção de Câncer de Ovário de Primeira Linha

A dose inicial recomendada de **Zejula** é de 200 mg (duas cápsulas de 100 mg) uma vez ao dia. No entanto, para pacientes com peso ≥ 77 kg e uma contagem plaquetária basal $\geq 150.000/\mu L$, a dose inicial recomendada é de 300 mg (três cápsulas de 100 mg) uma vez ao dia.

Terapia de Manutenção de Câncer de Ovário Recorrente

A dose é de três cápsulas de 100 mg uma vez ao dia, equivalente a uma dose diária total de 300 mg.

As pacientes devem ser orientadas a usar as cápsulas de **Zejula** aproximadamente no mesmo horário todos os dias.

O tratamento com **Zejula** deve continuar até que seja observada a progressão da doença ou aparecimento de eventos adversos, que não podem ser controlados.

Se a paciente se esquecer de tomar uma dose de **Zejula**, ela deve tomar a próxima dose no horário normal.

Terapia de Manutenção de Câncer de Ovário de Primeira Linha

Para o tratamento de manutenção de câncer de ovário avançado, as pacientes devem iniciar o tratamento com **Zejula** não mais que 12 semanas após a quimioterapia à base de platina mais recente.

Terapia de Manutenção de Câncer de Ovário Recorrente

Para o tratamento de manutenção de câncer de ovário avançado, as pacientes devem iniciar o tratamento com **Zejula** não mais que 8 semanas após a quimioterapia à base de platina mais recente.

Ajuste da dose em caso eventos adversos aos medicamentos

Os ajustes de dose recomendados para eventos adversos estão listados nas Tabelas 4, 5 e 6.

Tabela 4: Ajustes recomendados para eventos adversos		
Dose inicial	200 mg/dia (duas cápsulas de 100 mg)	300 mg/dia (três cápsulas de 100 mg)
Primeira redução de dose	100 mg/dia (uma cápsula de 100 mg)	200 mg/dia (duas cápsulas de 100 mg)
Segunda redução de dose	Interrupção do tratamento	100 mg/dia ** (uma cápsula de 100 mg)

Se for necessária uma redução adicional da dose para menos de 100 mg/dia, o tratamento com **Zejula deve ser interrompido.

Tabela 5: Ajustes de dose para eventos adversos não hematológicos	
Eventos adversos não hematológicos de gravidade relacionados ao tratamento ≥ 3 , de acordo com o CTCAE*,	Primeira ocorrência:

para os quais a profilaxia não é considerada possível, ou eventos adversos persistirem apesar do tratamento.	- Interrompa Zejula por um período máximo de 28 dias ou até que os eventos adversos desapareçam. - Reinicie Zejula novamente com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 4. São permitidas até duas reduções de dose para a dose de 300 mg; é permitida uma redução de dose única para a dose de 200 mg.
Os eventos adversos de gravidade relacionados ao tratamento ≥ 3 , de acordo com a CTCAE que duram mais de 28 dias.	Interromper o tratamento.

*CTCAE = Critérios comuns de terminologia para eventos adversos.

Tabela 6: Ajustes de dose para efeitos adversos hematológicos	
Efeitos adversos hematológicos foram observados durante o tratamento com Zejula , particularmente no início do tratamento. Portanto, recomenda-se verificar o hemograma semanalmente no primeiro mês de tratamento e ajustar a dose individualmente, se necessário. Após o primeiro mês, recomenda-se verificar o hemograma uma vez por mês e depois a intervalos regulares (ver Advertências e Precauções).	
Efeitos adversos hematológicos que requerem transfusão ou suporte de um fator de crescimento hematopoiético.	- Uma transfusão de plaquetas deve ser considerada em pacientes com uma contagem de plaquetas $\leq 10.000/\mu\text{L}$. Se houver outros fatores de risco para hemorragias, como a administração simultânea de anticoagulantes ou inibidores da agregação plaquetária, a interrupção desses medicamentos e/ou uma transfusão deve ser considerada mesmo com uma contagem plaquetária mais alta. - Reinicie Zejula novamente com uma dose reduzida.
Contagem de plaquetas $<100.000/\mu\text{L}$	Primeira ocorrência: - Interrompa Zejula por no máximo 28 dias e verifique o hemograma uma vez por semana até que a contagem de plaquetas suba novamente para $\geq 100.000/\mu\text{L}$. - Dependendo da avaliação clínica, Zejula deve ser tomado novamente com a mesma dose ou com uma dose reduzida, conforme a Tabela 4. - Se a contagem de plaquetas, em qualquer momento, for $<75.000/\mu\text{L}$, o tratamento com uma dose reduzida deve ser retomado de acordo com a Tabela 4.
	Segunda ocorrência: - Interrompa Zejula por no máximo 28 dias e verifique o hemograma uma vez por semana até que a contagem de plaquetas suba novamente para $\geq 100.000/\mu\text{L}$. - Reinicie Zejula novamente com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 4. - Interrompa Zejula se a contagem de plaquetas não retornar a um nível aceitável dentro de 28 dias após a descontinuação ou se a paciente já tiver reduzido a dose para 100 mg por dia.
Neutrófilos $<1.000/\mu\text{L}$ ou hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$	- Interrompa Zejula por no máximo 28 dias e verifique o hemograma uma vez por semana até que a contagem de neutrófilos suba novamente para $\geq 1.500/\mu\text{L}$ ou a hemoglobina suba novamente para $\geq 9 \text{ g/dL}$. - Reinicie Zejula novamente com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 4. - Interrompa Zejula se a contagem de neutrófilos e/ou hemoglobina não retornar a um nível aceitável dentro de 28 dias após a descontinuação ou se a paciente já tiver reduzido a dose para 100 mg por dia.
Diagnóstico confirmado de síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia mieloblástica aguda (LMA)	Pare definitivamente com o uso de Zejula.

Populações especiais

Idosas (65 anos ou mais)

Não é necessário ajuste da dose em pacientes idosas (≥ 65 anos). Dados clínicos limitados estão disponíveis para pacientes > 75 anos.

Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de **Zejula** em crianças e adolescentes com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis (ver Características Farmacológicas).

Insuficiência Renal

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. A segurança de **Zejula** em pacientes com insuficiência renal grave ou com nefropatia na fase terminal tratada com hemodiálise não é conhecida.

Insuficiência Hepática

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve. Em pacientes com insuficiência hepática moderada, a dose inicial recomendada é de 200mg uma vez ao dia (ver Características Farmacológicas). A segurança de **Zejula** em pacientes com insuficiência hepática grave não é conhecida (ver Características Farmacológicas).

Pacientes com status de desempenho de ECOG de 2 a 4 (ECOG = Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental)

Não há estudo clínico para pacientes com status de desempenho de ECOG 2 a 4.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de Estudos Clínicos

Resultado da população e do perfil de segurança

Os efeitos adversos de todos os graus de gravidade, que ocorreram em $\geq 10\%$ das 851 pacientes que receberam **Zejula** em monoterapia no estudo PRIMA agrupado (dose inicial de 200 mg ou 300 mg) e no estudo NOVA, foram náusea e anemia, trombocitopenia, cansaço, constipação, vômito, dor de cabeça, insônia, contagem reduzida de plaquetas, neutropenia, perda de apetite, dor abdominal, diarreia, dispneia, hipertensão, astenia, tontura, tosse, artralgia, dor nas costas, leucopenia e ondas de calor.

As reações adversas graves mais comuns em $> 1\%$ das pacientes (frequência de reações durante o tratamento) foram: trombocitopenia e anemia.

Reações adversas tabuladas

As seguintes reações adversas foram identificadas com base em dados agrupados obtidos nos estudos clínicos PRIMA e NOVA em pacientes recebendo niraparibe em monoterapia e durante experiência pós-comercialização (ver Tabela 7). As frequências das reações adversas listadas são: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muito rara ($< 1/10,000$). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 7: Lista tabulada de reações adversas^a

Classe do Sistema de Órgãos	Frequência de todos os graus CTCAE ^{a,b}	Frequência de CTCAE ^{a,b} grau 3 ou 4
Infecções e infestações	Muito comum Infecção do trato urinário Comum Bronquite, conjuntivite	Incomum Infecção do trato urinário, bronquite
Neoplasias benignas, malignas e não especificado (incluindo cistos e pólipos)	Comum Síndrome mielodisplásica/ leucemia mieloide aguda	Comum Síndrome mielodisplásica/ leucemia mieloide aguda
Desordens do sistema circulatório e linfático	Muito comum Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia Comum Infecção neutropênica Incomum Neutropenia febril, pancitopenia, sepse neutropênica	Muito comum Trombocitopenia, anemia, neutropenia Comum Leucopenia Incomum Infecção neutropênica, neutropenia febril, sepse neutropênica, pancitopenia
Desordens do sistema imune	Comum Hipersensibilidade (incluindo anafilaxia)	Incomum Hipersensibilidade (incluindo anafilaxia)
Desordens do metabolismo e nutrição	Muito comum Diminuição do apetite Comum Hipocalemia	Comum Hipocalemia Incomum Diminuição do apetite
Desordens psiquiátricas	Muito comum Insônia Comum Ansiedade, depressão, comprometimento cognitivo (comprometimento da memória, comprometimento da concentração) Incomum Estado confusional / desorientação, alucinação	Incomum Insônia, ansiedade, depressão, estado confusional / desorientação, alucinação
Desordens do sistema nervoso	Muito comum Cefaleia, tontura Comum Disgeusia Rara Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)**	Incomum Cefaleia Rara Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)**
Desordens cardíacas	Muito comum Palpitações Comum Taquicardia	
Desordens vasculares	Muito comum Hipertensão arterial Rara Crise hipertensiva	Comum Hipertensão arterial Rara Crise hipertensiva
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais	Muito comum Dispneia, tosse, nasofaringite Comum	Incomum Dispneia, epistaxe, pneumonite não-infecciosa

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Zejula

	Epistaxe Incomum Pneumonite não-infecciosa	
Desordens gastrointestinais	Muito comum Náusea, constipação, vômito, dor abdominal, diarreia, dispepsia Comum Boca seca, mucosite e estomatite.	Comum Náusea, vômito, dor abdominal Incomum Diarreia, constipação, mucosite, estomatite, boca seca
Desordens da pele e do tecido subcutâneo	Comum Fotosensibilização, erupção cutânea	Incomum Fotosensibilização, erupção cutânea
Desordens musculoesqueléticas e de tecido conectivo	Muito comum Dor nas costas, artralgia Comum Mialgia	Incomum Dor nas costas, artralgia, mialgia
Desordens gerais e condições ao local de administração	Muito comum Fadiga, astenia Comum Edema periférico	Comum Fadiga, astenia
Investigações	Comum Aumento da gama-glutamil transferase, aumento de AST, aumento da creatinina sérica, aumento de ALT, aumento da fosfatase alcalina no sangue, perda de peso	Comum Aumento da gama-glutamil transferase, aumento de ALT Incomum aumento de AST, aumento da fosfatase alcalina no sangue

^a Frequência com base em dados de ensaios clínicos de niraparibe não limitados ao pivotal NOVA ou estudos de monoterapia PRIMA.

^bCTCAE = Critérios comuns de terminologia para eventos adversos versão 4.02

No grupo de pacientes que receberam uma dose inicial de 200 mg de **Zejula** no início do estudo devido ao seu peso ou contagem de plaquetas, a frequência de reações adversas observadas foi semelhante ou menor que a frequência no grupo que recebeu 300 mg (Tabela 7). Ver abaixo para informações específicas sobre a frequência de trombocitopenia, anemia e neutropenia.

As reações adversas graves mais frequentes > 1 % (frequências emergentes do tratamento) foram trombocitopenia e anemia.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas hematológicas

Nos estudos NOVA e PRIMA, as pacientes elegíveis para terapia com **Zejula** apresentaram os seguintes parâmetros hematológicos basais: contagem absoluta de neutrófilos (CPN) ≥ 1.500 células/ μL , plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{L}$ e hemoglobina ≥ 9 g/dL (NOVA) ou ≥ 10 g/dL (PRIMA) antes da terapia. No programa clínico, as reações adversas hematológicas foram gerenciadas com monitoramento laboratorial e modificações de dose (ver Posologia e Modo de Usar).

No estudo PRIMA, as pacientes que receberam uma dose inicial de **Zejula** com base no seu peso ou contagem de plaquetas no início do estudo apresentaram uma redução de trombocitopenia, anemia e neutropenia de gravidade ≥ 3 de 39% para 21%, 31% para 23%, e 21% para 15%, respectivamente, quando comparadas ao grupo que recebeu uma dose inicial fixa de 300 mg. A descontinuação do tratamento devido a trombocitopenia, anemia e neutropenia ocorreu em 4%, 2% e 2% das pacientes, respectivamente.

Os efeitos adversos hematológicos (trombocitopenia, anemia, neutropenia), incluindo diagnósticos clínicos e/ou resultados laboratoriais, geralmente ocorreram após o tratamento com niraparibe e sua incidência diminuiu ao longo do tempo.

Trombocitopenia

No estudo PRIMA, 39% das pacientes tratadas com **Zejula** apresentaram trombocitopenia grau 3-4, em comparação com 0,4% das pacientes tratadas com placebo, com um período médio de 22 dias desde a primeira dose até a primeira ocorrência (Intervalo: 15 a 335 dias) e uma duração média de 6 dias (intervalo: 1 a 374 dias). A descontinuação devido à trombocitopenia ocorreu em 4% das pacientes.

No estudo NOVA, aproximadamente 60% das pacientes que receberam niraparibe apresentaram trombocitopenia de qualquer grau, e 34% das pacientes apresentaram trombocitopenia de grau 3/4. O tempo médio para o início da trombocitopenia de todas as gravidades foi de 22 dias. A incidência geral de eventos de trombocitopenia foi de 49% durante o primeiro mês de tratamento com niraparibe; diminuiu para 9% durante o segundo mês. A taxa de novas incidências de trombocitopenia foi de 1,2% após modificações intensivas de dose realizadas durante os primeiros dois meses de tratamento do Ciclo 4. A duração média de eventos de trombocitopenia de qualquer grau foi de 23 dias e a duração média de eventos de trombocitopenia grau 3/4 foi de 10 dias. As pacientes tratadas com **Zejula** podem ter um risco aumentado de sangramento, especialmente no caso de trombocitopenia simultânea. No programa clínico, a trombocitopenia foi gerenciada por meio de controles laboratoriais, modificação da dose e possivelmente transfusão de plaquetas (ver Posologia e Modo de Usar). O tratamento foi interrompido em 3% das pacientes devido à trombocitopenia.

No estudo NOVA, 48 de 367 (13%) pacientes apresentaram sangramento com trombocitopenia concomitante. Todos os eventos hemorrágicos concomitantes com a trombocitopenia foram de Grau 1 ou 2 em gravidade, exceto para um evento de petéquias de Grau 3 e hematoma observado simultaneamente com um evento adverso sério de pancitopenia. A trombocitopenia ocorreu mais comumente em pacientes cuja contagem de plaquetas basal era inferior a 180.000 células / μL .

Aproximadamente 76% dos pacientes com plaquetas basais mais baixas (<180.000 células / μL) que receberam **Zejula** apresentaram trombocitopenia de qualquer grau, e 45% dos pacientes apresentaram trombocitopenia de Grau 3/4. Pancitopenia foi observada em <1% dos pacientes recebendo **Zejula**.

Anemia

No estudo PRIMA, 31% das pacientes tratadas com **Zejula** apresentaram anemia grau 3-4, em comparação com 2% das pacientes tratadas com placebo, com um período médio de 80 dias desde a primeira dose até a primeira ocorrência (intervalo: 15 a 533 dias) e uma duração média de 7 dias (intervalo: 1 a 119 dias). A interrupção devido à anemia ocorreu em 2% das pacientes.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Zejula

No estudo NOVA, aproximadamente 50% das pacientes que receberam niraparibe apresentaram anemia de qualquer grau, e 25% apresentaram anemia de grau 3/4. O tempo médio de aparecimento de anemia de qualquer gravidade foi de 42 dias e 85 dias para anemia grau 3-4. A duração média da anemia de todos os graus de gravidade foi de 63 dias, mas consideravelmente mais curta para a anemia de grau 3-4, ou seja, 8 dias. Pode ocorrer anemia de qualquer gravidade durante o tratamento com **Zejula**. No programa clínico, as anemias foram gerenciadas usando controles laboratoriais, modificação da dose (ver Posologia e Modo de Usar) e, se necessário, transfusão de eritrócitos. 1% das pacientes interromperam o tratamento devido a anemia.

Neutropenia

No estudo PRIMA, 21% das pacientes tratadas com **Zejula** apresentaram neutropenia grau 3-4, em comparação com 1% das pacientes tratadas com placebo, com um período médio de 29 dias desde a primeira dose até a primeira ocorrência (intervalo: 15 a 421 dias) e uma duração média de 8 dias (intervalo: 1 a 42 dias). A interrupção por neutropenia ocorreu em 2% das pacientes.

No estudo NOVA, aproximadamente 30% das pacientes que receberam niraparibe apresentaram neutropenia de qualquer grau, e 20% apresentaram neutropenia de grau 3/4. O tempo médio para o início da neutropenia em todos os níveis de gravidade foi de 27 dias e 29 dias nos níveis de gravidade 3-4. A duração média da neutropenia de todos os níveis de gravidade foi de 26 dias e 13 dias para os níveis de gravidade 3-4. No programa clínico, as neutropenias foram tratadas usando controles laboratoriais e modificação da dose (ver Posologia e Modo de Usar). A maioria das pacientes não recebeu tratamento para os eventos de neutropenia. O tratamento foi interrompido em 2% das pacientes devido a neutropenia. O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) foi administrado a aproximadamente 6% das pacientes tratadas com niraparibe.

Síndrome mielodisplásica / leucemia mieloide aguda

Em estudos clínicos, MDS / AML ocorreu em 1% dos pacientes tratados com **Zejula**, com 41% dos casos tendo um resultado fatal. A incidência foi maior em pacientes com recidiva de câncer de ovário que receberam 2 ou mais linhas de quimioterapia de platina anterior e com gBRCAmut após acompanhamento de sobrevida de 5,6 anos. Todos os pacientes apresentavam potenciais fatores contribuintes para o desenvolvimento de MDS / AML, tendo recebido quimioterapia anterior com agentes de platina. Muitos também receberam outros agentes que danificam o DNA e radioterapia. A maioria dos relatórios foi em portadores gBRCAmut. Alguns dos pacientes tinham história de câncer anterior ou de supressão da medula óssea.

No estudo PRIMA, a incidência de MDS / AML foi de 0,8% em pacientes que receberam **Zejula** e 0,4% em pacientes que receberam placebo.

No estudo NOVA em pacientes com recidiva de câncer de ovário que receberam pelo menos duas linhas anteriores de quimioterapia de platina, a incidência geral de MDS / AML foi de 3,5% em pacientes que receberam **Zejula** e 1,7% em pacientes que receberam placebo em um acompanhamento de 5,6 anos. Em coortes gBRCAmut e não gBRCAmut, a incidência de MDS / AML foi de 6,6% e 1,7% em pacientes que receberam **Zejula** e 3,1% e 0,9% em pacientes que receberam placebo, respectivamente.

Hipertensão

No estudo PRIMA, 6% das pacientes tratadas com **Zejula** apresentaram hipertensão grau 3-4, em comparação com 1% das pacientes tratadas com placebo, com um período médio de 50 dias desde a primeira dose até a primeira ocorrência (intervalo: 1 a 589 dias) e uma duração média de 12 dias (intervalo: 1 a 61 dias). A interrupção devido a hipertensão ocorreu em 0% das pacientes.

No estudo NOVA, hipertensão de todas as gravidades ocorreu em 19,3% das pacientes tratadas com **Zejula** e hipertensão de gravidade 3-4 em <8,2% das pacientes. A hipertensão foi rapidamente tratada com terapia anti-hipertensiva. O tratamento foi interrompido devido à hipertensão em <1% das pacientes.

População pediátrica

Nenhum estudo foi realizado em pacientes pediátricos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Os sintomas de uma superdose são desconhecidos.

Tratamento

Não há tratamento específico para superdose com **Zejula**. Em caso de superdose, são indicadas medidas gerais de apoio médico e tratamento sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0107.0349

Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto

CRF-RJ N° 11580

Fabricado por: Quotient Sciences – Philadelphia, LLC
3 Chelsea Parkway, Suite 305
Boothwyn, PA 19061
EUA

Embalado por: Sharp Corporation
22-23 Carland Road

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde Zejula

Conshohocken, PA 19428
EUA

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

L1854_zejula_cap_dura_GDS07



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
26/07/2021	2910517/21-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/03/2020	0950987/20-9	11306 - MEDICAMENTO NOVO – Registro de Medicamento Novo	08/03/2021	Todos – bula inicial aprovada na petição de Registro de Medicamento Novo	VP e VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 28 100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 56
09/12/2021	5271799/21-2	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/12/2021	5271799/21-2	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/12/2021	VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 28 100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 56
26/04/2022	2540877/22-2	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/04/2022	2540877/22-2	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/04/2022	VPS: 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 28 100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 56
18/05/2023	Não aplicável – nº expediente é gerado após peticionamento eletrônico	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/05/2023	Não aplicável – nº expediente é gerado após peticionamento eletrônico	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/05/2023	VPS: 2..RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 28 100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 56