



Brasília, DF | Dezembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 953

Niraparibe para tratamento de manutenção do câncer de ovário (incluindo trompas de Falópio ou peritoneal primário), de alto grau, avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA, sensível à quimioterapia de primeira linha, à base de platina

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@sauda.gov.br

Elaboração do relatório

NATS - IMS/ Universidade do Estado Do Rio de Janeiro - UERJ

Cid Manso de Mello Vianna

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Aramís Tupina - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS

Adriana Prates- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Nayara Castelano Brito -CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Teresa Raquel Tavares Serejo – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

TABELAS

Tabela 1 Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) demandante.....	28
Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) revisada.....	28
Tabela 3 AIC e BIC para as curvas SLP.....	49
Tabela 4. AIC e BIC para as funções de distribuições derivadas para TTD.....	52
Tabela 5. Porcentagem de pacientes com eventos adversos.....	52
Tabela 6. Utilidade e desutilidade utilizados no modelo	53
Tabela 7. Taxa de utilização das terapias subsequentes.	54
Tabela 8. Custos unitário de aquisição dos medicamentos da terapia subsequente.....	54
Tabela 9. Razão de custo-efetividade incremental para as estratégias em comparação.....	55
Tabela 10 Custo anual médio dos tratamentos	60
Tabela 11. Impacto orçamentário cenário base demandante.....	61
Tabela 12 Impacto orçamentário cenário alternativo	61
Tabela 13- Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 68/2024.	66
Tabela 14 Razão de custo-efetividade incremental para o desconto de 41,1% no preço.....	75

QUADROS

Quadro 1 . Estadiamento cirúrgico da FIGO para câncer de ovário, trompa de Falópio.....	16
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	19
Quadro 3. Resumo das reações adversas	23
Quadro 4 Preço da tecnologia proposta.....	27
Quadro 5. Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão.....	32
Quadro 6 Características dos estudos incluídos.	33
Quadro 7. Estudos incluídos após refinamento da estratégica de busca e pesquisa nas bases de dados.....	34
Quadro 8 . Avaliação da certeza da evidência por meio da ferramenta GRADE	41
Quadro 9. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.....	42
Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	46
Quadro 11. Estimativa da população elegível.....	59
Quadro 12. Número de pacientes elegíveis para o período 2025 – 2029	59
Quadro 13. Pacientes elegíveis ao tratamento com niraparibe – o cenário proposto pelo demandante	60
Quadro 14. Pacientes elegíveis ao tratamento com niraparibe – cenário alternativo.....	60
Quadro 15- Opiniões relativas à incorporação do niraparibe recebidas por meio da CP nº 68/2024.	67
Quadro 16- Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 68/2024 sobre resultados positivos/facilidades relacionados a niraparibe.	68

Quadro 17- Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 68/2024 sobre resultados negativos /dificuldades relacionados a niraparibe.....	68
Quadro 18- Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 68/2024 sobre resultados positivos relacionados ao uso de outras tecnologias.	69
Quadro 19 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 68/2024 sobre resultados negativos relacionados ao uso de outras tecnologias.	70
Quadro 20 Bibliografia anexada	72
Quadro 21. Bibliografia anexada	73

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante	30
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos revisados.	31
Figura 3. Risco de viés dos ECRs incluídos pelo demandante (3).....	39
Figura 4. Risco de viés dos ECRs incluídos pelos pareceristas.	39
Figura 5. Estrutura do modelo de sobrevida (4)	47
Figura 6 Curvas paramétricas SLP para niraparibe (4).....	48
Figura 7 Curvas paramétricas SLP para vigilância ativa (4)	48
Figura 8 Curva log-normal de sobrevida global para niraparibe e vigilância ativa (37).....	50
Figura 9. Curvas paramétricas TTD para niraparibe (37)	51
Figura 10 Curvas paramétricas TTD para vigilância ativa (37)	51
Figura 11. Diagrama de tornado com análises de sensibilidade univariadas.	56
Figura 12 Curva de aceitabilidade niraparibe versus vigilância ativa	58
Figura 13 Medicamentos referidos na Consulta pública 68/2024.....	69
Figura 14 Síntese temática das contribuições referentes à Consulta Pública nº 68/2024	71

GRÁFICO

Gráfico 1. Análise probabilística para a comparação entre o tratamento com niraparive e vigilância ativa.....	57
---	----

1 Sumário

1	Sumário	6
2	APRESENTAÇÃO	9
3	CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
4	RESUMO EXECUTIVO	10
5	INTRODUÇÃO	13
5.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
5.2	Diagnóstico e estadiamento da doença.....	14
5.3	Tratamento recomendado.....	17
6	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	18
6.1	Características gerais	18
6.2	Cuidados e precauções	20
6.3	Preço proposto para incorporação	27
7	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	28
7.1	Evidências apresentadas pelo demandante	28
7.2	Caracterização dos estudos incluídos	32
7.3	Evidência Clínica.....	35
7.3.1	Efeitos desejáveis da tecnologia	35
7.3.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia	37
7.4	Avaliação do risco de viés (RoB-2)	38
7.4.1	Certeza geral das evidências (GRADE)	39
7.5	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	45
8	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	46
8.1	Avaliação econômica	46
8.1.1	Metodologia e Pressupostos	46
8.1.2	Resultados.....	55

8.2	Impacto orçamentário	58
8.2.1	Metodologia e Pressupostos	58
8.2.2	Resultados.....	61
9	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	62
10	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	63
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE	64
12	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC:.....	65
13	CONSULTA PÚBLICA.....	65
13.1	Método de análise	65
13.1.1	Dados da consulta e análise.....	65
13.2	Contribuições para o tópico evidências científicas.....	71
13.3	Contribuições para o tópico estudos econômicos.....	74
13.4	Avaliação global das contribuições.....	76
14	CONSIDERAÇÕES FINAIS	76
15	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	77
16	DECISÃO	78
17	REFERÊNCIAS.....	79
18	Anexo 1 - Estratégia de busca apresentados pelo demandante e pelos pareceristas	85
19	Anexo 2 - Avaliação do risco de viés (RoB2) apresentado pelo demandante (GlaxoSmithKline do Brasil)..	90

2 APRESENTAÇÃO

O câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica mais comum. Ocupa o 18º lugar em número de casos novos no mundo (1). Em 2022, sua incidência foi de 324.603 casos em todas as faixas etárias e 206.956 óbitos. No Brasil, estima-se 7.310 novos casos de câncer de ovário, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, refletindo um risco estimado de 6,62 casos novos a cada 100 mil mulheres (2).

O niraparibe é indicado como 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 medicamentos derivados da platina e na 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, onde a paciente deve ter respondido completa ou parcial à quimioterapia à base de platina.

Este relatório tem por objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para incorporação do medicamento niraparibe no Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA 1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em derivados da platina. Esta demanda foi submetida pela GlaxoSmithKline do Brasil (3) à Conitec, e a análise crítica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

3 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

4 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: niraparibe

Indicação: Tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA 1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

Demandante: GlaxoSmithKline do Brasil.

Introdução: O câncer de ovário é uma doença maligna, rara, considerada a principal causa de morte associada a um tumor ginecológico. Sua incidência foi de 324.603 casos em todas as faixas etárias, causando 206.956 óbitos de mulheres em 2022. No Brasil, estima-se 7.310 novos casos de câncer de ovário, para cada ano do triênio de 2023 a 2025. A taxa de mortalidade no Brasil em 2020 foi de 3,62 mortes para cada 100 mil mulheres. As diretrizes do Ministério da Saúde que estabelecem os critérios diagnósticos e terapêuticos da neoplasia maligna epitelial de ovário, recomendam que mulheres com diagnóstico do câncer de ovário epitelial em estágio avançado (IIIC ou IV) devem ser submetidas a cirurgia citorreductora primária seguida de quimioterapia (ou quimioterapia pré-operatória neoadjuvante). A terapia de manutenção após a quimioterapia de primeira linha busca aumentar ou mesmo prevenir a recidiva e alcançar a remissão a longo prazo. O niraparibe é um inibidor de poli [adenosina difofato-ribose] polimerase (PARP) em monoterapia com resultados na primeira linha de tratamento do câncer de ovário independentemente da presença do BRCA, status de mutação e busca prolongar o tempo de vida do paciente sem progressão da doença ou morte. A GlaxoSmithKline propõe a incorporação do uso do niraparibe), 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 medicamentos derivados de platina no SUS.

Pergunta: O niraparibe é eficaz e seguro 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 derivados de platina?

Evidências clínicas: Para a seleção da evidência clínica, foi conduzida uma revisão sistemática nas bases Medline (via PubMed), Lilacs, Cochrane, Embase, e Google Scholar, com objetivo de identificar revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliassem eficácia e segurança da niraparibe comparada ao placebo (vigilância ativa) 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. Um total de 4 estudos (2 ensaios clínicos randomizados e 2 Ad Hoc) atenderam aos critérios de elegibilidade. Para eficácia, observou-se que niraparibe mostrou-se superior ao placebo para o desfecho Sobrevida Livre de Progressão (SLP) em 34 meses para a população geral (HR: 0,62 [IC 95% 0,50 - 0,76], p< 0,001), em pacientes com deficiência na recombinação homóloga (HRD) (HR: 0,43 [IC 95% 0,31 - 0,59], p< 0,001) e em pacientes com HRD e mutação no gene BRCA (HR: 0,40 [IC 95% 0,27 - 0,62], p< 0,001); para SLP, o niraparibe também foi superior ao placebo na população geral após 36 meses (HR: 0,45 [IC 95% 0,34-0,60]; p< 0,001) e no grupo de pacientes HRD, e com mutação germinativa BRCA (HR: 0,48 [IC 95% 0,34-0,68]) e (HR: 0,48 [IC 95% 0,34-0,67]), respectivamente; para o desfecho SLP em 3,5 anos na população HRD (HR: 0,52 [IC 95% 0,40-0,68; p< 0,001]), na população geral (HR: 0,66 [IC 95% 0,56-0,79; p< 0,001]) e na população BRCA mutados HRD (HR: 0,45 [IC 95% 0,32-0,64]); a Sobrevida Global (SG) em 36 meses não atingiu a maturidade de dados, e no ponto de corte para a população com HRD apresentou significância estatística (HR: 0,48 [IC 95% 0,34-0,68]); para o desfecho TPTS em 34 meses, os dados estavam imaturos na população geral (HR: 0,65 [IC 95% 0,52-0,80]) e na população com HRD (HR: 0,46 [IC 95% 0,33-0,64]); para o desfecho TPTS em 36 meses na população geral (HR: 0,45 [IC 95% 0,34-0,59]; p< 0,001); Para o desfecho SG em 34 meses os dados estavam imaturos para a população geral (HR: 0,70 [IC 95% 0,44-1,11]) e população com HRD (HR: 0,61 [IC 95% 0,27-1,39]) não apresentando nesse ponto de corte significância estatística; em 36 meses também não se atingiu a mediana de SG para a população geral (HR: 0,63 [IC 95% 0,38-1,03]) e sem significância estatística; para o desfecho SLP2 não se alcançou a maturidade dos dados na população geral (HR: 0,81 [IC 95% 0,58-1,14]) e HRD(HR: 0,84 [IC 95% 0,49-1,45]), e no ponto de corte não apresentaram significância estatística, e finalmente, para qualidade de vida as análises não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos placebo e niraparibe nas pontuações médias para saúde

global/qualidade de vida geral, função física, fadiga e dor. Também não foi observada diferença estatisticamente significativa no questionário FOSI entre os grupos.

Quanto à segurança, a frequência de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foi maior no grupo niraparibe (12,0%) em comparação ao grupo placebo (2,5%), sendo a mielossupressão o principal motivo. Eventos adversos graves (anemias, trombocitopenia e neutropenia) também foram mais comuns no grupo niraparibe (32,2%) do que no placebo (13,1%), sendo os de grau ≥3 foram mais frequentes no grupo niraparibe (70,5%) do que no grupo placebo (18,9%). Todos os desfechos avaliados apresentaram baixo risco de viés segundo a ferramenta RoB 2.

A qualidade da evidência, avaliada pela metodologia GRADE, foi alta para SLP, TPTS, EA comuns e EA grau ≥3; e moderada para qualidade de vida, SLP2 e SG.

Avaliação econômica: a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre o niraparibe e a vigilância ativa foi de R\$ 192.893/QALY. Esse valor é 60,7% acima do limiar de 120.000/QALY. Por sua vez, a diferença em QALYs do niraparibe foi de 1,268 representando um ganho em torno de 45% em relação a vigilância ativa.

Análise de impacto orçamentário: a incorporação de niraparibe no SUS implicaria em custo incremental de 22 milhões de reais no primeiro ano e 107 milhões de reais no quinto ano, se considerar a população elegível de 88 e 457 pacientes respectivamente, estimada pelo método epidemiológico.

Experiências internacionais/Recomendações de outras agências de ATS: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canada's Drug Agency, Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS), emitiram resoluções sobre o financiamento para indicação de Zejula® (niraparibe), como tratamento de manutenção em monoterapia pacientes adultas com câncer epitelial de ovário avançado (estágios FIGO III e IV) trompas de falópio de alto grau ou peritoneal primário, que estão em resposta (completa ou parcial) após completar uma primeira linha de QT baseado em platina.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: não foram identificadas tecnologias potenciais para tratamento de manutenção de pessoas com câncer de ovário com mutação BRCA, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de derivados de platina.

Considerações finais: O niraparibe mostrou-se superior em comparação com placebo nos desfechos SLP, e TPTS em 34 meses, apresentando semelhança nos desfechos SLP2, SG em 36 meses e qualidade de vida. Além disso, foi observado que eventos adversos de grau ≥3 foram mais frequentes no grupo niraparibe do que no grupo placebo, sendo os mais comuns: anemia, trombocitopenia, leucopenia e neutropenia. A qualidade da evidência, avaliada pela metodologia GRADE, foi alta para SLP, TPTS, EA comuns e EA grau ≥3; e moderada para qualidade de vida, SLP2 e SG. A avaliação econômica mostrou que a RCEI ficou acima do limiar de 120.000/QALY, mas com um ganho significativo de 45% na qualidade de vida. O custo estimado para se tratar 1.227 pacientes em cinco anos foi de 345 milhões de reais.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 36/2024 foi aberta entre 3 e 12 de junho do mesmo ano e recebeu 25 inscrições. A representante titular, de 45 anos, foi diagnosticada com câncer de ovário seroso de alto grau III, primário, e com mutação genética BRCA 1, em janeiro de 2022. Relatou que fez seis ciclos de quimioterapia e cirurgia para remoção de alguns órgãos e dos tumores. Na sequência, usou olaparibe combinado ao bevacizumabe. Mencionou que sentia neuropatia, cansaço, enjoo e desconforto para engolir o comprimido de olaparibe. Ademais, desenvolveu toxicidade hematológica, que não foi controlada com a redução da dosagem. Fez a substituição para o niraparibe e usa o medicamento há um ano e quatro meses. Após três meses, também desenvolveu toxicidade hematológica, que foi controlada ao ajustar a dosagem para metade. Avalia que não possui eventos adversos e considera o uso do niraparibe mais fácil, pois a cápsula é revestida.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 133ª reunião ordinária, realizada no dia 4 de setembro de 2024, deliberaram por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do niraparibe como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA 1/2, que respondem à

quimioterapia em primeira linha, baseada em medicamentos derivados de platina por considerar que não existe vantagens clínicas do seu uso das terapias existentes e que a avaliação econômica não demonstrou que o seu uso seria custo efetivo com RCEI acima do limiar de 120.000/QALY.

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 68 ocorreu entre 07/10/2024 e 29/10/2024. Todos os respondentes discordaram da recomendação preliminar da Conitec. No âmbito das opiniões sobre a recomendação, foi ressaltada a importância do acesso ao medicamento, devido à necessidade de incluir mais opções terapêuticas no SUS, para garantir a equidade entre usuários do SUS e do sistema privado, o direito à saúde e à vida. Também foram abordados os bons resultados do medicamento, o aumento da sobrevida e da qualidade de vida, assim como a segurança, o conforto posológico e a possibilidade de sua incorporação trazer economia para o sistema, a longo prazo. Sobre experiência com a tecnologia, também foram citados efetividade, aumento da sobrevida, da qualidade de vida, diminuição da progressão da doença, além da posologia cômoda. Como resultados negativos e dificuldades, foram referidos os eventos adversos e a falta de acesso. Outros medicamentos mencionados foram olaparibe, degarelix, paclitaxel, carboplatina, bevacizumabe, cisplatina, rucaparibe, irinotecano, talazoparibe e bleomicina. Como resultados positivos do uso de outros medicamentos destacaram-se a efetividade, o aumento da sobrevida, a remissão, a não progressão e a ausência de recidivas. Como resultados negativos, destacaram-se os eventos adversos e os resultados limitados. Em relação à avaliação econômica, foi sugerido que a incorporação do niraparibe poderia reduzir custos ao aumentar a competição. Uma nova proposta de preço reduziu o custo-efetividade incremental (RCEI), porém ainda acima do limiar recomendado para doenças graves. Apesar da ausência de um impacto orçamentário entre os medicamentos niraparibe e olaparibe, o cenário que compara apenas dos usos desses medicamentos mostrou uma redução de custo de 115 milhões entre o primeiro e o segundo. Apesar de não haver novas evidências clínicas significativas, a maioria das contribuições defendeu a incorporação do niraparibe para garantir melhores tratamentos para as pacientes do SUS.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, em sua 136ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04/12/2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do niraparibe para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio e peritoneal primário), de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III e IV), com mutação nos genes BRCA 1/2, que respondem à quimioterapia de primeira linha, baseada em platina. Considerou-se que as incertezas clínicas (em particular sobre a sobrevida global) e econômicas, que mesmo depois do ajuste de preço sugerido pelo demandante, continua razão de custo-efetividade incremental (RCEI) acima do limiar recomendado para doenças graves. Assim, foi assinado o registro de deliberação nº 950/2024.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, niraparibe como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA 1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em medicamentos derivados de platina.

Compêndio Econômico	
Preço CMED (PMVG 18%)	Cápsulas duras de 100 mg, cx com 56 cápsulas R\$ 19.499,47
Preço final proposto para incorporação	Cápsulas duras de 100 mg, cx com 56 cápsulas R\$ 11.679,30
Desconto sobre preço CMED (PMVG 18%)	40,1%
Custo mensal de tratamento por paciente	R\$ 13.188,55
RCEI final	182.451 R\$/QALY
População estimada	88 pacientes no 1º ano e 1.356 no 5º ano
Impacto Orçamentário	R\$ 14.417.520 em 1 ano e R\$ 349.979.658 em 5 anos

5 INTRODUÇÃO

5.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de ovário (CO) é um termo geral que também inclui o da trompa de Falópio e peritoneal (4). Trata-se de uma doença maligna, rara, mas considerada como principal causa de morte (taxa de sobrevida mais baixa) associada a um tumor ginecológico. 70-80% dos casos são diagnosticados em estágio avançado III e IV, com mau prognóstico (1,4-6). Isto porque há inespecificidade nos sintomas associados, carência de métodos de rastreio precoces efetivos - resultando em ausência de alerta e falta de intervenções eficazes de primeira linha para o CO (4-6). Esse câncer afeta majoritariamente mulheres na pós-menopausa, com incidência máxima entre os 50-75 anos (1,2,7).

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) de neoplasia maligna epitelial de ovário do Ministério da Saúde (4), apesar das pacientes responderem à intervenção terapêutica, existem altos índices de recidiva entre o primeiro e segundo anos após o tratamento, sugerindo que sua identificação em estágios iniciais seria fundamental para um melhor prognóstico e resultado terapêutico. Para a Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO), o CO pode originar-se em várias circunstâncias. Dentre os fatores de risco, encontram-se mutações nos genes BRCA (Breast Cancer) 1 e 2, história familiar de CO em parente de primeiro grau, de câncer de mama, menarca precoce, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal (TRO) e obesidade. Multiparidade, uso prolongado de contraceptivos orais e ligadura tubária são fatores protetivos (2,4,8).

Os riscos cumulativos vitais para mulheres com mutação nos genes BRCA 1 e 2, variam entre 8 e 62% para desenvolvimento de câncer de ovário, comparados com riscos de 1,5% na população geral (9). A mutação nos genes BRCA 1 e 2 está associada ao surgimento do carcinoma seroso ovariano de alto grau, de grande letalidade. Até 15% das pacientes com CO possuem mutações nestes dois genes (MS-INCA, 2023). Estes são elementos fundamentais do sistema de reparo de DNA de recombinação homóloga (HR), junto a outros genes e as mutações nos genes HR ocorrem em aproximadamente 30% das pacientes com CO, e até 75% localizam-se nos genes BRCA1 e BRCA2 (2,10). Estas pacientes com mutação germinativa ou somática BRCA1/BRCA2 foram associadas a um melhor prognóstico e a uma melhor resposta à terapia à base de platina (2,10). O estudo FLABRA avaliou a prevalência de mutações BRCA em população com CO na América Latina, encontrando prevalência de 28% de mutações em gene BRCA, enquanto no Brasil esse valor foi de 24% (11).

O CO é a segunda neoplasia ginecológica mais comum. Ocupa o 18º lugar em número de casos novos no mundo. Em 2012, foram 238.700 novos casos e 151.900 mortes globais, das quais 65.500 novos casos e 42.700 mortes na Europa. Neste mesmo ano, foi responsável por 30% de todos os tumores do aparelho genital feminino na Itália. Em 2013, havia 4.800 casos novos e 37.829 casos prevalentes de CO (11). Em 2017, havia 6.236 novos casos de CO diagnosticados em Inglaterra, representando 4,2% de todos os novos casos de câncer feminino, onde o número de óbitos estimados foi de

3.428 mortes (5,4% de todas as mortes por câncer em mulheres). Sua taxa de sobrevida era de 42,6% em um período de 5 anos (5). Em 2022, sua incidência foi de 324.603 casos em todas as faixas etárias e 206.956 óbitos (1), sendo o tumor aparelho reprodutor feminino mais mortal do mundo (10). No Brasil, estima-se 7.310 novos casos de câncer de ovário, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, refletindo um risco estimado de 6,62 casos novos a cada 100 mil mulheres. A taxa de mortalidade no Brasil em 2020 foi de 3.920 óbitos, com 3,62 mortes para cada 100 mil mulheres (2).

5.2 Diagnóstico e estadiamento da doença

Os sintomas do CO são inespecíficos, e incluem sensação de plenitude gástrica, dispepsia, edema, dor abdominal ou distensão, mimetizando outras condições e levando a paciente a um diagnóstico tardio (8). De forma complementar aos exames clínicos, de imagem e histopatológicos, pode-se realizar o diagnóstico laboratorial por meio do exame do biomarcador CA-125 (12). Esta glicoproteína (CA-125) é o único biomarcador atualmente empregado no diagnóstico de pacientes com câncer de ovário, mas não há consenso sobre seu uso (4).

A Classificação Estatística Internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-11) identifica os CO malignos inespecíficos são em 2C73.Z e outras neoplasias malignas específicas no ovário têm classificação 2C73.Y (13). No CID-10, os códigos encontrados são: C56 – Neoplasia maligna do ovário; C57.0 – Neoplasia maligna da trompa de Falópio (oviduto, tuba uterina); C78.6 – Neoplasia maligna secundária do retroperitônio e do peritônio (4). Os cânceres epiteliais de ovário são classificados por grau histopatológico de 1 a 3. O subtipo mais comum é a histologia serosa, seguida dos subtipos mucinosos e endometrioides (4). “*Mais de 70% dos pacientes se apresentam com a neoplasia em estádio III ou IV com acometimento peritoneal ou metástases à distância, com taxas de sobrevida global (SG) em cinco anos inferiores a 20%*” (p.20) (4).

As DDT de neoplasia maligna epitelial de ovário (4) apontam 3 possibilidades de diagnóstico para neoplasia maligna epitelial de ovário: a) clínico e cirúrgico; b) por imagem; c) laboratorial. Na avaliação clínica, quando as lesões são pequenas e limitadas ao ovário, a ultrassonografia transvaginal é recomendada, indicando ou não malignidade nos achados. A laparoscopia diagnóstica consegue avaliar a distribuição e extensão do tumor, além de prever o desfecho de cirurgias cito redutoras. O material obtido por punção ou biópsia deverá ser sujeito a exame cito ou histopatológico (4). As diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBCO (8) apontam além do exame ginecológico, para pacientes com história familiar de CO, avaliação de câncer hereditário. As pacientes com carcinoma epitelial de ovário teriam indicação de avaliação oncogenética. Testes moleculares e genômicos são recomendados na análise de presença de mutações germinativas ou somáticas em BRCA 1 e 2 e seriam obrigatórios naquelas pacientes com carcinomas epiteliais não-mucinosos, sendo a presença destas mutações indicativa de potencial benefício com inibidores de PARP (*Poly (ADP-ribose polymerase)*). Em pacientes sem mutações somáticas ou germinativas do BRCA 1 e 2 a pesquisa do status da recombinação homóloga (*Homologous recombination deficiency* - HDR ou *Homologous recombination proficiency* - HRP) é desejável a realização dos testes.

Após o diagnóstico, exames de imagem auxiliares são empregados na avaliação da extensão da doença e dos locais de acometimento tumoral. Para isto, são usados a tomografia computadorizada de tórax, a ressonância magnética de abdome total, e a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT). Esta última não tem uso recomendado pela Conitec, mas tem pela SBCO (4,8). A SBCO indica avaliação endoscópica, especialmente em histologia mucinosa.

Os exames laboratoriais propostos pela SBCO (8) são: hemograma, marcadores de função renal e hepática, quantificação de eletrólitos, presença de CA-125 e CEA (na histologia mucinosa). Já o Ministério da Saúde (4), indica o biomarcador tumoral CA-125, glicoproteína de alto peso molecular com especificidade de 90% em mulheres em estágios precoces da doença e cuja expressão é aumentada em 90% das vezes nas pacientes com câncer epitelial de ovário e é o único biomarcador empregado nestas pacientes. A relação plaqueta-linfócito (RPL) no sangue periférico tem valor prognóstico para pacientes com neoplasia de ovário.

O CO é uma doença estadiada cirurgicamente sem um método diagnóstico não invasivo substitutivo. A avaliação cirúrgica adequada requer uma inspeção completa do peritônio e da cavidade abdominal e seus conteúdos, além da análise dos espaços retroperitoneais e de linfonodos (4). No quadro 1 encontra-se a classificação do estadiamento cirúrgico para CO, tuba uterina e primário de peritônio, como determinado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia - FIGO (4,8,14).

Quadro 1 . Estadiamento cirúrgico da FIGO para câncer de ovário, trompa de Falópio

Estágio	Descrição
I	Tumor limitado aos ovários ou às trompas de Falópio
IA	Tumor limitado a um dos ovários (cápsula intacta) ou tuba uterina; ausência de tumor na superfície ovariana ou da tuba uterina; ausência de células malignas no líquido ascítico ou em lavados peritoneais
IB	Tumor limitado a um ou ambos os ovários (cápsula intacta) ou trompas de Falópio; nenhum tumor na superfície do ovário ou trompa de Falópio; nenhuma célula maligna no líquido ascítico ou nos lavados peritoneais
IC	Tumor limitado a um ou ambos os ovários ou às trompas de Falópio, mais qualquer um dos seguintes:
IC1	● Extravasamento cirúrgico
IC2	● Cápsula rompida antes da cirurgia ou tumor na superfície do ovário ou trompa de Falópio
IC3	● Células malignas no líquido ascítico ou em lavados peritoneais
II	Tumor envolvendo um ou ambos os ovários ou trompas de Falópio com extensão pélvica (abaixo da borda pélvica) ou câncer peritoneal
IIA	Extensão e/ou implantes no útero, trompas de Falópio e/ou ovários
IIB	Extensão e/ou implantes em outros tecidos intraperitoneais pélvicos
III	Tumor envolvendo um ou ambos os ovários ou trompas de Falópio ou câncer peritoneal com metástases peritoneais confirmadas microscopicamente fora da pelve e/ou metástase nos linfonodos retroperitoneais
IIIA1	Somente linfonodos retroperitoneais positivos (comprovados histologicamente)
IIIA1(i)	Metástases ≤ 10 mm na maior dimensão
IIIA1(ii)	Metástase > 10 mm na maior dimensão
IIIA2	Envolvimento peritoneal microscópico extrapélvico (para além da borda pélvica), com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos
IIIB	Metástases peritoneais macroscópicas que se estendem para além da pelve e têm ≤ 2 cm de diâmetro na maior dimensão, com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos
IIIC	Metástases peritoneais macroscópicas que se estendem para além da pelve e têm > 2 cm na maior dimensão, com ou sem comprometimento dos linfonodos retroperitoneais (como extensão do tumor à cápsula hepática e à esplênia sem atingir o parênquima de nenhum dos órgãos)
IV	Metástases distantes, exceto metástases peritoneais
IVA	Derrame pleural com citologia positiva
IVB	Metástase parenquimatosa e/ou metástases em órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal)

Fonte: Adaptado de *staging established by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (14).*

Além do estádio, a definição do grau de diferenciação tumoral ao exame histopatológico também é determinante da terapêutica a se adotar. Os graus de diferenciação subdividem-se em: Gx: O grau de diferenciação não pode ser avaliado; G1: Tumor bem diferenciado (baixo grau); G2: Tumor moderadamente diferenciado (grau intermediário); G3: Tumor pouco diferenciado (alto grau); G4: Tumor indiferenciado (alto grau) (4).

5.3 Tratamento recomendado

As diretrizes terapêuticas que estabelecem os critérios diagnósticos e terapêuticos da neoplasia maligna epitelial de ovário (Ministério da Saúde, 2019) recomendam tratamento curativo ou paliativo, dependendo do estágio da doença e das características do tumor (estadio e diferenciação tumoral). Quando há potencial curativo, o tratamento pode abranger quimioterapia prévia ou adjuvante à cirurgia. Todas as mulheres com suspeita devem, antes do início da terapia, receber orientações médicas, identificando se são candidatas ou não à cirurgia citorreductora primária. Nas pacientes com estádios IA e IB (G1 ou G2), indica-se tratamento cirúrgico isolado. Mulheres com diagnóstico do CO epitelial em estágio avançado (IIIC ou IV), devem ser submetidas a cirurgia citorreductora primária seguida de quimioterapia (QT) (ou quimioterapia pré-operatória neoadjuvante) (4).

O tratamento de primeira linha do CO avançado indicado na DDT é composto por seis ciclos de carboplatina e paclitaxel. O advento da associação da QT intraperitoneal, o uso de QT em dose densa e a adição de outros medicamentos são opções terapêuticas (4).

Quando não é possível realizar a cirurgia completa na paciente, a QT prévia ou neoadjuvante a base de taxa no (paclitaxel) e medicamentos derivados de platina (cisplatina ou carboplatina) é indicada por três a seis ciclos, seguidos de cirurgia para citorredução máxima e, após, de QT adjuvante com o mesmo esquema terapêutico, no caso de resposta à QT neoadjuvante. O número mínimo total é de seis ciclos de QT prévia e adjuvante em caso de resposta tumoral ao esquema quimioterápico empregado na neoadjuvância. A QT adjuvante com composto de platina associado a taxano (carboplatina + paclitaxel) para pacientes com câncer de ovário em estágios iniciais de alto risco ou avançados após a cirurgia de citorredução é padronizada (4). A combinação terapêutica de dose densa (carboplatina AUC 6 no D1 e paclitaxel 80 mg/m², nos D1, D8 e D15) pode ser usada nos estádios avançados.

O objetivo da terapia de manutenção após a QT de primeira linha é estender o tempo para a recorrência da doença e a necessidade de QT adicional, ou mesmo prevenir a recidiva e alcançar a remissão a longo prazo (7). No SUS, o tratamento de primeira linha é realizado por meio da associação de cirurgia de citorredução e quimioterapia à base de platina. A primeira linha de tratamento é o único ponto no percurso de gestão onde o tratamento tem intenção curativa e, como tal, é um momento crítico onde até 85% das pacientes (15) com CO avançado com resposta completa ou parcial, recidivam após a conclusão da QT. O SUS não conta com estas alternativas terapêuticas.

O niraparibe é um inibidor oral altamente seletivo de enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP1 e PARP2) com uma indicação proposta como terapia de manutenção em pacientes com doença avançada de CO, trompa de Falópio e peritoneal após resposta à primeira linha de QT à base de medicamentos derivados de platina. É o primeiro inibidor de PARP em monoterapia com resultados na primeira linha de tratamento do CO independente do BRCA, status de mutação e pode ser considerado um tratamento inovador ao prolongar o tempo de vida sem progressão da doença ou morte (3,5).

A GlaxoSmithKline propõe a incorporação do uso do niraparibe, um inibidor PARP, administrado por via oral, como opção terapêutica de manutenção de pacientes com CO, 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.

6 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

6.1 Características gerais

O tosilato de niraparibe monoidratado, possui autorização de comercialização no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária com registro válido número 101070349, processo 25351.232639/2020-55, com vencimento em março de 2029 (16). Na bula (17), constam indicações para:

a) 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;

b) 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.

Apresenta-se em cápsulas de 100 mg para administração oral. A dose inicial recomendada de niraparibe é 200 mg (duas cápsulas de 100 mg), uma vez ao dia. No entanto, para aqueles pacientes com peso ≥ 77 kg e ter uma contagem de plaquetas no início do tratamento $\geq 150.000/\mu\text{L}$, a dose inicial recomendada do niraparibe é de 300 mg (três cápsulas de 100 mg), uma vez por dia. O ajuste não é necessário em idosos com insuficiência renal leve a moderada, avançada ou em insuficiência hepática leve.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	niraparibe
Nome comercial	Zejula®
Apresentação	Cápsulas duras, contendo 100 mg de niraparibe, é apresentado em embalagens contendo 28 ou 56 cápsulas.
Detentor do registro	GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Registro: 101070349. Vencimento 03/2029
Fabricante	Quotient Sciences – Philadelphia, LLC (EUA)
Indicação aprovada pela ANVISA	<p>Zejula® cápsulas é indicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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.
Indicação proposta	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, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina
Posologia e Forma de Administração	<p>Terapia de Manutenção de Câncer de Ovário de Primeira Linha A dose inicial recomendada é de 200 mg (duas cápsulas de 100 mg) uma vez ao dia. No entanto, para pacientes com peso \geq 77 kg e uma contagem plaquetária basal \geq 150.000/μL, a dose inicial recomendada é de 300 mg (três cápsulas de 100 mg) uma vez ao dia. As pacientes devem iniciar o tratamento não mais que 12 semanas após a quimioterapia à base de platina mais recente.</p> <p>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 iniciar o tratamento não mais que 8 semanas após a quimioterapia à base de platina mais recente.</p>
Patente	Número de pedido de patente: PI 0806245-5 B1. Data do depósito: 08/01/2008. Data de publicação: 06/09/2011. Data de concessão: 25/01/2022

Fonte: Autoria própria; (16).

Seu mecanismo de ação ocorre pela inibição PARP-1 e 2, que desempenham um papel no reparo do DNA. 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 (3,17). Foi observado aumento da citotoxicidade induzida pelo medicamento em linhas celulares de tumores com ou sem deficiências nos genes supressores de tumores de mama BRCA1 e 2 (3,17).. Em tumores de xenoenxerto derivados de pacientes com câncer ortóptico de alto grau e CO epitelial seroso, que foram cultivados em ratos, o niraparibe diminuiu o crescimento tumoral nas mutações BRCA 1 e 2, em BRCA

não mutado, mas deficiente em recombinação homóloga (HR) e em tumores que são BRCA não mutado e sem deficiência detectável de HR (7).

As informações relativas às contraindicações, cuidados e reações adversas, foram retiradas diretamente da bula do fabricante (17).

Contraindicações

O niraparibe é contraindicado nos seguintes casos de: (a) Hipersensibilidade ao ingrediente ativo ou a qualquer um dos excipientes; (b) Amamentação durante o tratamento e até 1 mês após a última dose (3,17).

6.2 Cuidados e precauções

Efeitos adversos hematológicos

*Para descobrir quaisquer 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. **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.*

*Reações adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia e neutropenia) foram reportadas em pacientes tratadas com **Zejula**. Pacientes com baixo peso corporal ou baixa contagem plaquetária podem estar sob risco aumentado de apresentar trombocitopenia grau 3 ou maior. Não iniciar o tratamento com **Zejula** até que as pacientes tenham se recuperado de toxicidades hematológicas causadas pela QT 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**. 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. Alguns pacientes tinham histórico de supressão da medula óssea. Para suspeita de MDS/ML 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**. 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.

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). 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 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.

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 receberem 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.

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.

Reações adversas

Segundo o fabricante (3,17,18) os efeitos adversos de todos os graus de gravidade, que ocorreram em ≥ 10% das 851 pacientes que receberam niraparibe 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

Foram identificadas reações adversas com base em dados agrupados baseados nos estudos clínicos PRIMA e NOVA em pacientes recebendo niraparibe em monoterapia e durante a pós-comercialização. As frequências listadas são: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1,000 a < 1/100); rara (≥ 1/10,000 a < 1/1,000); muito rara (< 1/10,000). Dentro de cada grupo, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade a seguir (Quadro 3)

Quadro 3. Resumo das reações adversas

Classe do Sistema de Órgãos	Frequência de todos os graus CTCAE* ^b	Frequência de CTCAE* ^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 Hipocalémia	Comum Hipocalémia 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

Classe do Sistema de Órgãos	Frequência de todos os graus CTCAE* ^b	Frequência de CTCAE* ^b grau 3 ou 4
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais	Muito comum Dispneia, tosse, nasofaringite Comum Epistaxe Incomum Pneumonite não-infeciosa	Incomum Dispneia, epistaxe, pneumonite não-infeciosa
Desordens gastrointestinais	Muito comum Náusea, constipação, vômito, dor abdominal, diarreia, dispépsia 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 Fotossensibilização, erupção cutânea	Incomum Fotossensibilização, 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. ^bCTAE = Critérios comuns de terminologia para eventos adversos versão 4.02

No grupo de pacientes que receberam uma dose inicial de 200 mg de niraparibe no início do estudo devido ao seu peso ou contagem de plaquetas, a periodicidade de reações adversas observadas foi semelhante ou menor que a do grupo que recebeu 300 mg. As reações adversas graves mais frequentes > 1 % (frequências emergentes do tratamento) foram trombocitopenia e anemia.

Reações adversas hematológicas (17)

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 ≥ 100.000/µL 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. 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. 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 neutropenia 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 à 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.

6.3 Preço proposto para incorporação

Os preços propostos para aquisição do niraparibe estão relacionados nos quadros 4 abaixo.

Quadro 4. Preço da tecnologia proposta.

Medicamento	Apresentação	Preço proposto pelo fabricante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³ em 09/06/2024
niraparibe	Cápsulas duras de 100 mg, cx com 56 cápsulas	R\$ 12.132,38	R\$ 19.499,47	R\$ 22.547,28

¹ 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 foi de BRL 12.132,38, caixa com 56 comprimidos de 100mg. (16);

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Publicada em 04/06/2024 às 17h00min (19);

³ Média ponderada das compras realizadas em 2023 e 2024, via Painel de Preços (20). Seu Código é BR 0480012 e o valor médio descrito no Painel de Preços é de R\$402,63, em 08/06/2024.

7 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A avaliação das evidências clínicas apresentadas a seguir considera as informações fornecidas pelo demandante e revisadas pelo NATS IMS/UERJ.

7.1 Evidências apresentadas pelo demandante

Construiu-se a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências (Tabela 1).

Tabela 1 Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) demandante

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
Intervenção (tecnologia)	Zejula® (niraparibe) como terapia de manutenção
Comparador	Placebo (vigilância ativa)
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: SLP, SLP2 SG, TPST, qualidade de vida e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados

Fonte: GlaxoSmithKline (3). Legenda: SLP: sobrevida livre de progressão; SLP2: segunda sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; TPST: Tempo até a primeira terapia subsequente

Modificou-se a pergunta PICO do demandante para um maior detalhamento do desfecho de segurança e os tipos de estudo, conforme Tabela 2. Todos os estudos foram analisados com base nesta informação.

Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) revisada.

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
Intervenção (tecnologia)	niraparabe como terapia de manutenção
Comparador	Placebo
Desfechos (Outcomes)	Desfechos primários: sobrevida livre de progressão; sobrevida global; tempo até a primeira terapia subsequente; Desfechos secundários: segunda sobrevida livre de progressão; qualidade de vida; eventos adversos comuns e eventos adversos grau ≥ 3.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com metanálise direta e ensaios clínicos randomizados de fase III

Fonte: Elaboração própria

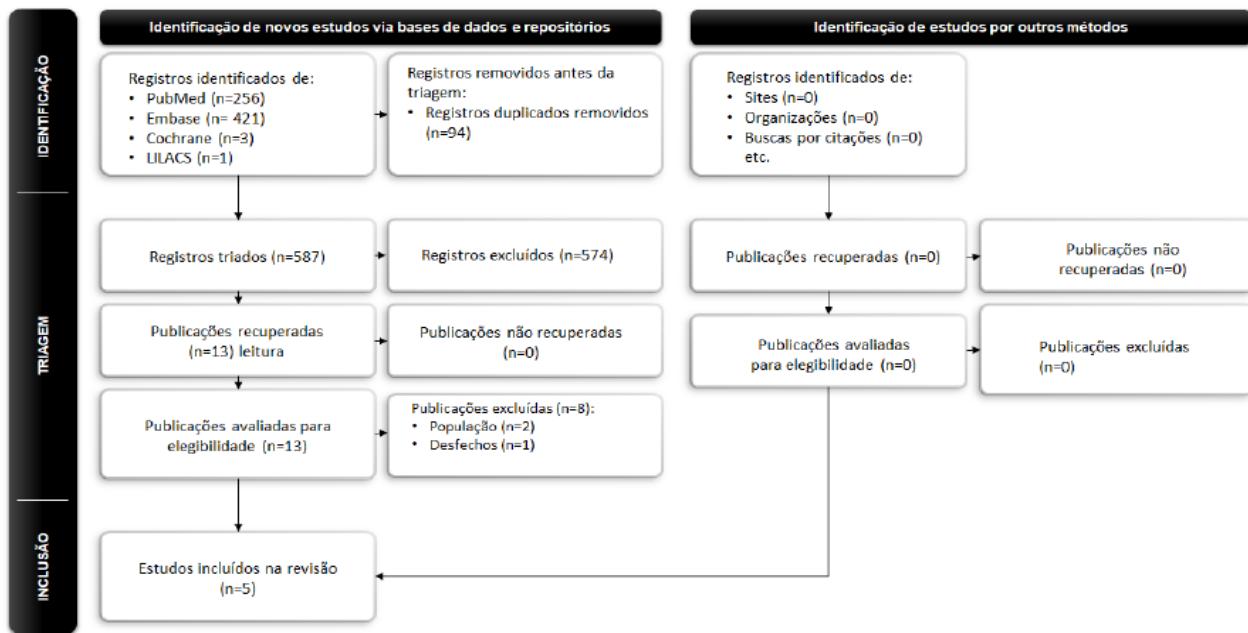
Pergunta: O niraparibe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau com mutação BRCA, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina?

Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram preconizados pelo demandante:

Critérios de inclusão: Revisões sistemáticas com ou sem metanálises e Ensaios Clínicos Randomizados (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 medicamentos derivados de platina em uso de niraparibe em manutenção; em comparação com placebo (vigilância ativa).

Critérios de exclusão: 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.

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. 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. O fluxograma PRISMA de triagem apresentado pelo demandante está na Figura 1 (3).



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

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

Na análise se incluiu o motor de buscas do Google Acadêmico. A estratégia de busca de todas as bases utilizadas é apresentada no anexo 1. O fluxograma PRISMA de triagem dos estudos é apresentado na Figura 2.

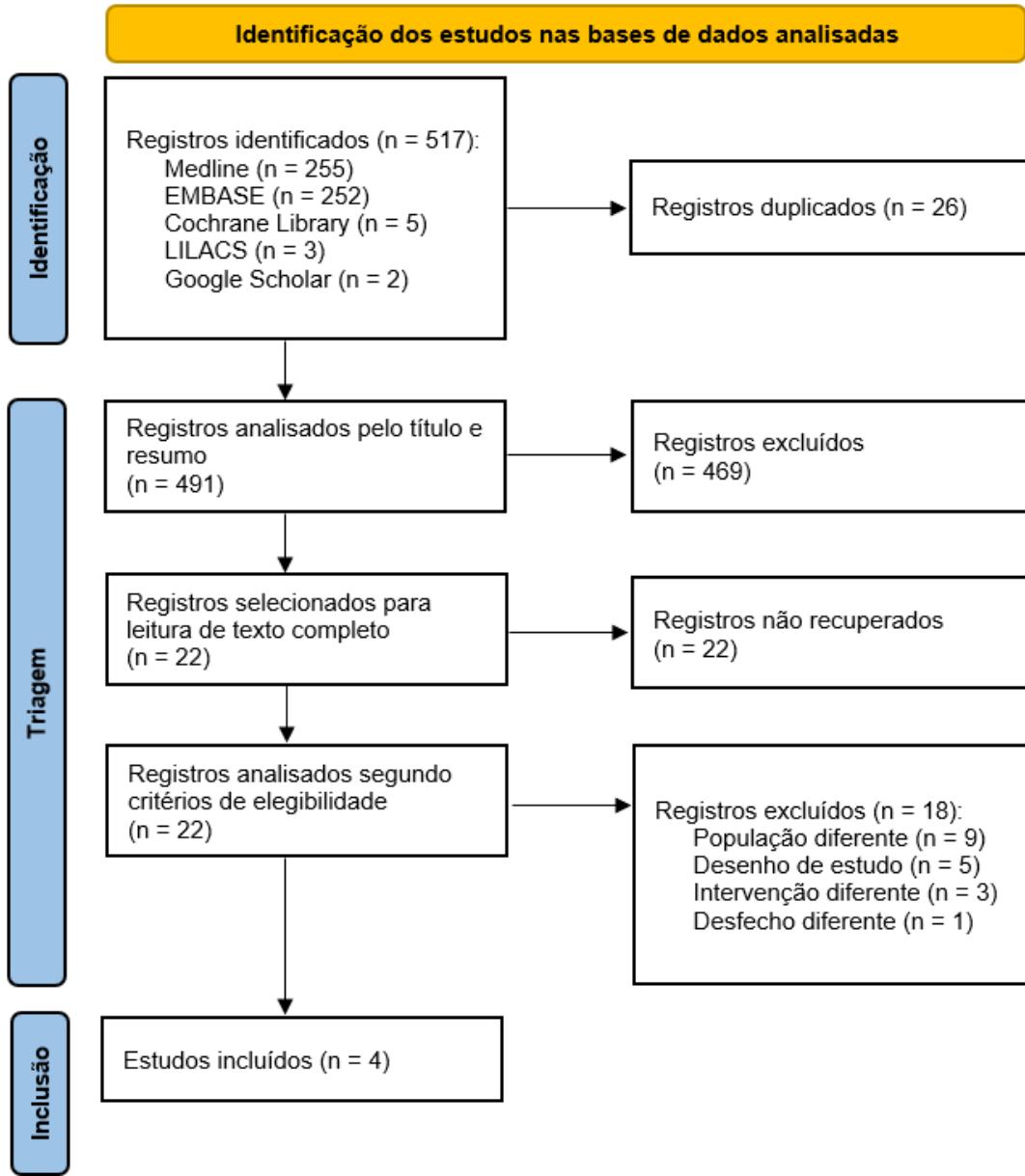


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos revisados.

Os critérios de inclusão e exclusão foram semelhantes ao apresentado pelo demandante, mas apenas foram avaliadas revisões sistemáticas com metanálises diretas.

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ECR) foi analisado utilizando a ferramenta *Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials* (RoB-2) (21). A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada pela ferramenta *A MeASurement Tool to Assess Systematic Reviews version 2* (AMSTAR-2) (22) e a qualidade da evidência pelo sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (23).

7.2 Caracterização dos estudos incluídos

Foram incorporadas seis publicações pelo demandante, cinco delas decorrentes da análise dos ECR PRIMA (24) e PRIME (25) e uma revisão sistemática com metanálise direta. Dentre os estudos apresentados pela demandante (3), três responderam ao critério PICOS ampliados (Quadro 6). Após o refinamento da estratégia de busca e pesquisa nas bases de dados, um estudo adicional foi incluído. O estudo de Barretina-Ginesta (2022) (26) foi excluído, uma vez que os desfechos apresentados não atendiam aos critérios estabelecidos na pergunta PICO definida pelo demandante e ratificada pelo pareceristas (tempo ajustado pela qualidade sem sintomas de doença ou toxicidade e sobrevida livre de progressão ajustada pela qualidade com a terapia de manutenção). A revisão sistemática de Zhou et al. (27) que abrange 15 estudos comparativos envolvendo diversos inibidores de PARP também foi excluída. Isto porque apesar de descrever resultados do niraparibe versus placebo de forma separada, foram incluídos dois ensaios clínicos (NORA e NOVA) que não se adequam aos critérios da pergunta PICO, (a população estudada era composta por pacientes que, em alguns casos, utilizou bevacizumabe de forma adjuvante). Por fim, não foram encontradas revisões sistemáticas atualizadas que satisfizesse os critérios relacionados à população, intervenção e comparador estabelecidos.

Quadro 5. Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
González-Martin et al. 2019 (24)	X	
Barretina-Ginesta et al. 2022 (26)		Mensuração de outros desfechos não relacionados ao PICO.
González-Martin et al. 2023 (28))	X	
Li et al. 2023 (25)	X	
Zhou et al. 2024 (27)		Grupo intervenção incluindo outros iPARP e população diferente dos critérios da pergunta PICO

Legenda: iPARP (inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase)

As características de todos os estudos incluídos neste relatório estão disponíveis nos Quadros 6 e 7.

Quadro 6. Características dos estudos incluídos.

Estudo (Autor, ano)	País	Desenho do estudo	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos (time point de avaliação)	Financiamento
González-Martín et., 2019 (24)	Multicêntrico	ECR duplo-cego, fase III (PRIMA)	Pacientes com câncer de ovário avançado recém-diagnosticado (n=733)	niraparibe (n=487): dose inicial fixa de 300 mg; posteriormente, o protocolo foi alterado para incorporar uma dose inicial individualizada de 200 ou 300 mg com base no peso corporal basal e na contagem de plaquetas.	Placebo (n=246)	SLP (34 meses); SG (34 meses); TPTS (34 meses); SLP2 (34 meses); Análises farmacocinéticas; Resultados relatados pelo paciente (FOSI (24 meses), EQ-5D-5L (24 meses) e EORTC-QLQ-C30 (24 meses)/OV28 (34 meses)) Eventos adversos comuns Eventos adversos grau ≥ 3	Patrocinador: Tesaro, Inc Investigadores: Ensaios Clínicos GSK, GlaxoSmithKline
González-Martin et al. 2023 (28)	Multicêntrico	Ad-Hoc do ECR duplo-cego, fase III (PRIMA)	Pacientes com câncer de ovário avançado recém-diagnosticado (n=733)	niraparibe (n=487): dose inicial fixa de 300 mg; posteriormente, o protocolo foi alterado para incorporar uma dose inicial individualizada de 200 ou 300 mg com base no peso corporal basal e na contagem de plaquetas.	Placebo	SLP e segurança (eventos adversos comuns e grau ≥ 3) em 3,5 anos	Patrocinador: Tesaro, Inc Investigadores: Ensaios Clínicos GSK, GlaxoSmithKline
Li et al., 2023 (25)	Multicêntrico (China)	ECR fase III (NCT03709316 - PRIME)	Pacientes com câncer de ovário avançado recém-diagnosticado, incluindo pacientes sem doença residual pós-operatória (n=384)	niraparibe com DII (200 mg/d para aqueles com peso corporal < 77 kg e/ou contagem de plaquetas < 150 × 10 ³ /µL [para converter para × 10 ⁹ /µL, multiplicar por 1] no início do estudo; 300 mg/d caso contrário)	Placebo	SLP (36 meses) Eventos adversos (36 meses) SG (36 meses) TPTS (36 meses)	Zai Lab (Xangai) Co., Ltd.

Abreviaturas: DII: Dose individual individualizada; SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global; TPTS: Tempo até a primeira terapia subsequente; SLP2: Segunda sobrevida livre de progressão.

Quadro 7. Estudos incluídos após refinamento da estratégica de busca e pesquisa nas bases de dados.

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos (time point de avaliação)	Financiamento
Pothuri et al., 2024 (29)	Multicêntrico	Análise Ad-hoc do ECR PRIMA	Pacientes com câncer de ovário avançado após resposta à quimioterapia de linha de frente à base de platina (n=733)	niraparibe (n=487): dose inicial fixa de 300mg; posteriormente, o protocolo foi alterado para incorporar uma dose inicial individualizada de 200 ou 300 mg com base no peso corporal basal e na contagem de plaquetas.	Placebo (n= 246)	QVRS (56 semanas)	Patrocinador: Tesaro, Inc Investigadores: Ensaios Clínicos GSK, GlaxoSmithKline

Abreviaturas: ECR (Ensaio Clínico Randomizado); QVRS (Qualidade de Vida Relacionada à Saúde)

7.3 Evidência Clínica

Os desfechos avaliados foram: sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), tempo até a primeira terapia subsequente (TPTS), segunda sobrevida livre de progressão (SLP2), qualidade de vida, eventos adversos comuns e eventos adversos de grau ≥ 3 . Os estudos utilizaram o placebo como comparador, uma vez que, atualmente, para a primeira linha de tratamento de manutenção após a conclusão da quimioterapia adjuvante, não há terapia disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

7.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

7.3.1.1 Sobrevida livre de progressão (SLP)

González-Martín et al. (2019) compararam os desfechos ao longo de 34 meses de tratamento em pacientes com câncer de ovário avançado recém-diagnosticado. A duração mediana da SLP em pacientes com deficiência na recombinação homóloga (HRD) foi de 21,9 meses com niraparibe e 10,4 meses com placebo (HR: 0,43 [IC 95% 0,31 - 0,59], $p < 0,001$). Na população geral, a duração média da SLP foi de 13,8 meses com niraparibe e 8,2 meses com placebo (HR: 0,62 [IC 95% 0,50 - 0,76], $p < 0,001$), demonstrando uma diferença estatisticamente significativa para os subgrupos de pacientes. Na análise de subgrupos, a duração mediana da SLP para pacientes com HRD e mutação no gene BRCA foi de 22,1 meses com niraparibe e 10,9 meses com placebo (HR: 0,40 [IC 95% 0,27 - 0,62], $p < 0,001$) (24).

González-Martín et al. (2023) compararam, em uma análise ad-hoc, a SLP ao longo de 3,5 anos de tratamento. Na análise, 79 pacientes (16,3%) estavam recebendo niraparibe, e 27 pacientes (11,1%) estavam recebendo placebo. A SLP mediana avaliada pelo investigador na população HRD foi de 24,5 meses no braço niraparibe versus 11,2 meses no braço placebo (HR: 0,52 [IC 95% 0,40–0,68; $p < 0,001$]). Na população geral, a SLP mediana foi de 13,8 meses no grupo niraparibe versus 8,2 meses no grupo placebo (HR: 0,66 [IC 95% 0,56–0,79; $p < 0,001$]), com significância estatística para os subgrupos de pacientes. Pacientes com tumores BRCA mutados HRD apresentaram uma SLP mediana de 31,5 meses no braço niraparibe versus 11,5 meses no braço placebo (HR: 0,45 [IC 95% 0,32–0,64]) (28).

Li et al. (2023) avaliaram a Sobrevivência Livre de Progressão (SLP) em um período de 36 meses. Um total de 209 pacientes da população de intenção de tratar (ITT) (54,4%) apresentaram progressão da doença ou morreram, sendo 123 pacientes no grupo niraparibe (48,2%) e 86 pacientes no grupo placebo (66,7%). A mediana de SLP para o grupo niraparibe foi de 24,8 meses (IC 95% 19,2-NE) versus 8,3 meses (IC 95% 7,3-11,1) para o grupo placebo (HR: 0,45 [IC 95% 0,34-0,60]; $p < 0,001$), com significância estatística entre os grupos (25).

No subgrupo HRD, a mediana de SLP não foi atingida (IC 95% 22,3-NE) no grupo niraparibe, enquanto foi de 11,0 meses (IC 95% 8,3-13,8) no grupo placebo (HR: 0,48 [IC 95% 0,34-0,68]). A análise de subgrupo com mutação germinativa

BRCA demonstrou que os pacientes do grupo niraparibe apresentaram uma mediana de SLP maior (19,3 meses [IC 95% 13,8-NE]) quando comparado com o grupo placebo (8,3 meses [IC 95% 5,6-11,2]) (HR: 0,48 [IC 95% 0,34-0,67]).

7.3.1.2 Sobrevida global (SG)

González-Martín et al. (2019) realizaram uma análise interina do principal desfecho secundário e não alcançaram a mediana de Sobrevida Global (SG); apenas 79 dos 733 pacientes (10,8%) na população geral alcançaram o desfecho. A probabilidade Kaplan-Meier estimada de sobrevida em 24 meses foi de 84% no grupo tratado com niraparibe e 77% no grupo placebo (HR: 0,70 [IC 95% 0,44-1,11]). Na população com HRD, a probabilidade estimada foi de 91% no grupo niraparibe e 85% no grupo placebo (HR: 0,61 [IC 95% 0,27-1,39]) (24).

González-Martín et al. (2023), em sua análise após 3,5 anos de tratamento, relataram que os dados para o desfecho de SG estavam imaturos: 30,8% para a população HRD e 41,2% para a população geral no momento do corte de dados. Dessa forma, não apresentaram resultados para este desfecho (28).

Li et al. (2023) observaram que os dados de SG não atingiram a maturidade esperada na população ITT. Pelo corte de dados, 65 pacientes (16,9%; 37 no grupo niraparibe [56,9%] e 28 no grupo placebo [43,1%]) morreram (HR: 0,63 [IC 95% 0,38-1,03]), sem significância estatística, e a taxa estimada de SG em 24 meses foi de 87,3% para niraparibe vs 82,7% para placebo. Na população com HRD, 75 pacientes (44,1%) no grupo niraparibe morreram vs 57 pacientes (65,5%) no grupo placebo. A mediana de SG não foi atingida na população com HRD no grupo niraparibe (IC 95% 22,3-NE) vs 11,0 meses no grupo placebo (IC 95% 8,3-13,8) (HR: 0,48 [IC 95% 0,34-0,68]), com significância estatística (25).

7.3.1.3 Tempo até a primeira terapia subsequente (TPTS)

González-Martín et al. (2019) relataram que o desfecho de Tempo para Progressão após o Tratamento Subsequente (TPTS) não havia alcançado a maturidade dos dados, com apenas 47% da população geral alcançando o desfecho. O TPTS na população geral foi de 18,6 meses no grupo tratado com niraparibe e 12,0 meses no grupo placebo (HR: 0,65 [IC 95% 0,52-0,80]). Na população com HRD, o TPTS não foi estimado no grupo niraparibe, enquanto foi de 13,7 meses no grupo placebo (HR: 0,46 [IC 95% 0,33-0,64]) (24).

Li et al. (2023) avaliaram o desfecho de TPTS em 36 meses na população geral ITT. O TPTS mediano foi de 29,2 meses (IC 95% 22,4-NE) no grupo niraparibe e 11,9 meses (IC 95% 8,8-14,8) no grupo placebo (HR: 0,45 [IC 95% 0,34-0,59]; p< 0,001), sendo estatisticamente significativo (25).

7.3.1.4 Segunda sobrevida livre de progressão (SLP2)

González-Martín et al. (2019) relataram que o desfecho de sobrevida Livre de Progressão 2 (SLP2) não havia alcançado a maturidade dos dados, com apenas 20% da população geral atingindo o desfecho. A SLP2 foi comparada

entre niraparibe e placebo na população geral e não mostrou diferença significativa entre os grupos analisados (HR: 0,81 [IC 95% 0,58-1,14]). Na população com HRD, a SLP2 também não encontrou diferença significativa entre os grupos (HR: 0,84 [IC 95% 0,49-1,45]) (24).

7.3.1.5 Qualidade de vida

González-Martín et al. (2019) relataram que a análise dos resultados relatados pelos pacientes por meio do questionário FOSI não indicou uma diferença significativa entre os grupos nos escores de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) no ciclo 30 de tratamento. A média de pontuação \pm SE foi de $26,33 \pm 25,52$ no grupo niraparibe e $26,77 \pm 26,11$ no grupo placebo (25).

Pothuri et al. (2024) realizaram uma análise detalhada dos resultados relatados pelos pacientes do ECR PRIMA. As pontuações médias para saúde global/qualidade de vida geral não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos placebo (76,1 [IC 95% 73,1-81,6]) e niraparibe (77,7 [IC 95% 77,1-82,6]). Não houve diferença significativa nas pontuações médias para função física (niraparibe 86,2 [IC 95% 85,0-91,0] e placebo 83,7 [IC 95% 82,8-89,2]). As médias de pontuação para fadiga também não apresentaram diferença estatística significativa (niraparibe 23,7 [IC 95% 16,61-25,51] e placebo 29,2 [IC 95% 25,38-33,56]). As médias de pontuação para dor não apresentaram diferença significativa entre os grupos (niraparibe 13,9 [IC 95% 11,4-16,89] e placebo 15,4 [IC 95% 8,88-17,66]). A análise do questionário FOSI também não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos niraparibe (26,2 [IC 95% 25,7-26,7]) e placebo (26,0 [IC 95% 25,3-26,9]) (29).

7.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

7.3.2.1 Eventos adversos comuns

González-Martín et al. (2019) encontraram que a frequência de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foi de 12,0% no grupo niraparibe e 2,5% no grupo placebo. Mielossupressão foi o principal motivo para a descontinuação, mas foram pouco frequentes, com trombocitopenia ocorrendo em 4,3% dos pacientes no grupo niraparibe. Eventos adversos graves foram mais comuns no grupo niraparibe (32,2%) em comparação com o grupo placebo (13,1%) (24).

González-Martín et al. (2023), em sua análise após 3,5 anos de tratamento, não observaram nenhum novo evento adverso em comparação com os especificados na primeira análise interina. O grupo niraparibe apresentou 99,0% de eventos adversos emergentes ao tratamento (EAET) de qualquer grau, enquanto o grupo placebo apresentou 93,9% (28).

Li et al. (2023) relataram que eventos adversos emergentes ao tratamento graves ocorreram em 48 pacientes tratados com niraparibe (18,8%) e em 11 pacientes tratados com placebo (8,5%). No grupo niraparibe, houve 1 caso de leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica (25).

7.3.2.2 Eventos adversos grau ≥ 3

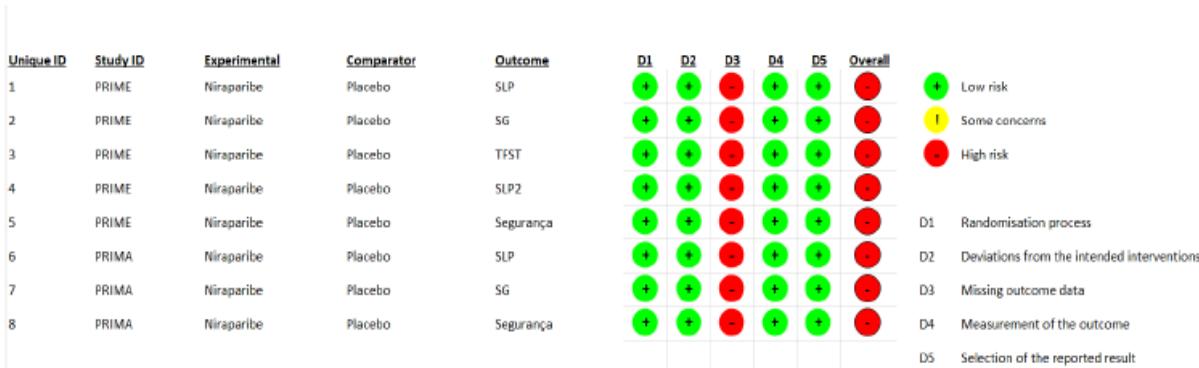
González-Martín et al. (2019) avaliaram que os eventos adversos de grau ≥ 3 foram mais frequentes no grupo niraparibe (70,5%) do que no grupo placebo (18,9%). Os eventos adversos de grau ≥ 3 mais comuns no grupo niraparibe foram: anemia (em 31,0% dos pacientes), trombocitopenia (28,7%) e neutropenia (12,8%) (24).

González-Martín et al. (2023), em sua análise após 3,5 anos de tratamento, observaram que a implementação da dose inicial individualizada (DII) melhorou a segurança, com reduções nas proporções de pacientes tratados com niraparibe que apresentaram eventos adversos emergentes ao tratamento (EAET) de grau ≥ 3 (62,7% versus 78,4%) e eventos adversos de grau ≥ 3 relacionados ao tratamento (53,8% versus 73,0%) em pacientes que receberam uma DII em comparação com aqueles que receberam uma dose inicial fixa (DIF) (28).

Li et al. (2023) relataram que eventos adversos emergentes ao tratamento de grau ≥ 3 foram observados em 139 pacientes tratados com niraparibe (54,5%) e em 23 pacientes tratados com placebo (17,8%). No grupo niraparibe, os EAETs de grau ≥ 3 mais comuns incluíram anemia (18,0%), diminuição na contagem de neutrófilos (17,3%), diminuição na contagem de plaquetas (14,1%) e diminuição na contagem de glóbulos brancos (6,7%) (25).

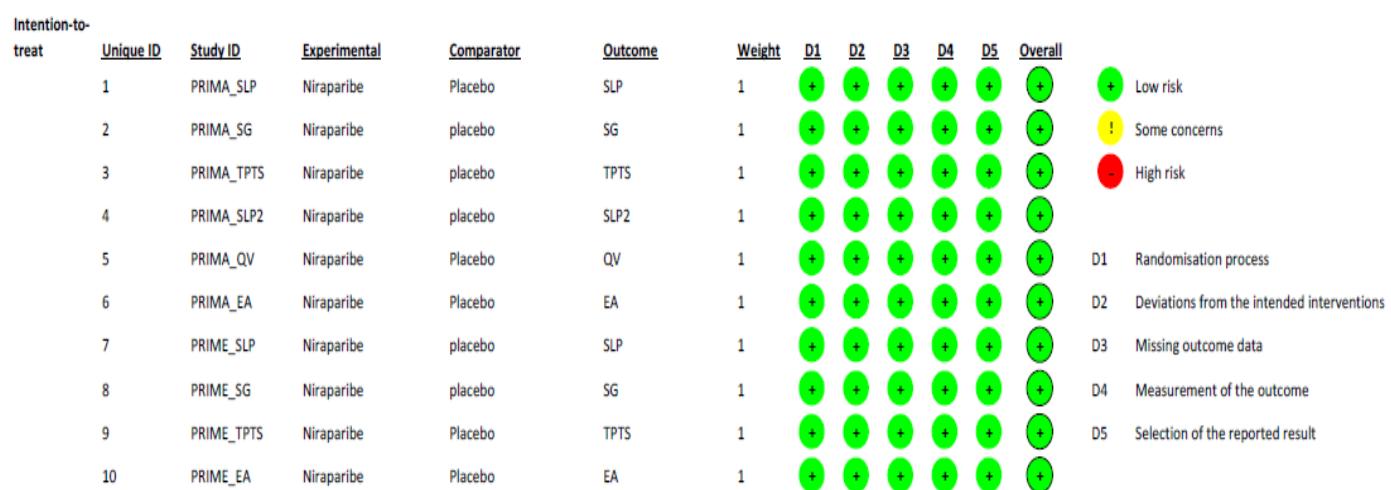
7.4 Avaliação do risco de viés (RoB-2)

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliados pela ferramenta RoB-2 (21) está apresentado na Figura 3. Os ECR PRIMA (24) e PRIME (25) demonstraram baixo risco de viés para os desfechos avaliados. O demandante classificou os estudos com alto risco de viés devido à perda de seguimento ao longo das análises, caracterizando um viés de atrito, que penaliza o domínio relacionado a dados faltantes nos desfechos (Figura 3). No entanto, o viés ocorre quando há perdas desequilibradas entre os grupos, o que não se verifica nos estudos analisados. Em ambos ECRs, o ajuste é realizado por meio da análise por intenção de tratar (ITT), na qual todos os resultados dos desfechos estão disponíveis para a população em estudo. Na abordagem ITT, as perdas de seguimento são consideradas como se os pacientes tivessem sido tratados e não se penalizar por isso, os ensaios clínicos no domínio relacionado aos dados faltantes em relação aos desfechos.



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.

Figura 3. Risco de viés dos ECRs incluídos pelo demandante (3)



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

Figura 4. Risco de viés dos ECRs incluídos pelos pareceristas.

7.4.1 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (23). A avaliação realizada pelo demandante está ilustrada na Quadro 8, que inclui três ensaios clínicos distintos em sua análise: González-Martin, 2019 [PRIMA] (24), Li, 2023 [PRIME] (25) e González-Martin, 2023 (28). Este último é um estudo Ad hoc e não um ensaio clínico independente. A forma como o demandante avaliou o risco de viés impactou os resultados do GRADE, resultando em discrepâncias entre as conclusões apresentadas

por ele e aquelas dos pareceristas. Enquanto um ECR é um estudo projetado para testar a eficácia de uma intervenção de forma controlada e sistemática, um estudo *Ad hoc* geralmente serve como uma atualização ou complementação aos dados de um ECR já existente, sem alterar a análise dos domínios principais.

Na análise do GRADE para o desfecho SLP, o proponente incluiu três estudos (24,25,28), enquanto os pareceristas concentraram-se exclusivamente nos ensaios clínicos principais (24,25). Os estudos *Ad hoc* foram excluídos da análise pois não impactam nas avaliações dos domínios do GRADE.

Para o desfecho “tempo até a primeira terapia subsequente”, o demandante considerou apenas o estudo de González-Martin, 2019 [PRIMA] (24), desconsiderando Li, 2023 [PRIME] (25). Este último artigo foi incorporado ao parecer, pois população geral apresentava uma proporção significativa de pacientes com HRD (66,7% no grupo niraparibe e 67,4% no grupo placebo), todos com mutação BRCA, germinativa ou não germinativa, encontrando-se nos estágios FIGO III ou IV.

Julgou-se que os desfechos sobrevida livre de progressão, sobrevida global, tempo até o primeiro tratamento subsequente e qualidade de vida de forma semelhante ao demandante. Os desfechos de segurança foram desmembrados em eventos adversos comuns e de grau ≥ 3 e analisados separadamente.

Quadro 8 . Avaliação da certeza da evidência por meio da ferramenta GRADE

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certainty
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.

Quadro 9. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.

Nº de estudos	Delineamento do estudo	Fatores que podem rebaixar a evidência					Nº pacientes		Efeito relativo (IC 95%)	Certeza da evidência
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Niraparibe	Placebo		
Sobrevida livre de progressão*										
2 ¹	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	742	375	PRIMA:HR: 0,62 [IC 95% 0,50 - 0,76] P<0,001 PRIME: HR 0,45 [IC95% 0,34-0,60]; P<0,001)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida global*										
2 ¹	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ²	nenhum	742	375	PRIMA: HR: 0,70 [IC 95% 0,44-1,11] PRIME: HR: 0,63 [IC95% 0,38-1,03]	⊕⊕⊕○ Moderada
Tempo até a primeira terapia subsequente*										
2 ¹	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	742	375	PRIMA: (HR: 0,65 [IC 95% 0,52-0,80] PRIME:HR: 0,45 [IC95% 0,34-0,59]; p < 0,001)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Segunda sobrevida livre de progressão*										

Nº de estudos	Delineamento do estudo	Fatores que podem rebaixar a evidência					Nº pacientes		Efeito relativo (IC 95%)	Certeza da evidência
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Niraparibe	Placebo		
1 ³	ECR	não grave	NA	não grave	grave ⁴	nenhum	487	246	PRIMA: HR: 0,81 [IC 95% 0,58-1,14]	⊕⊕⊕○ Moderada
Qualidade de vida*										
1 ³	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ⁵	nenhum	487	246	Análises dos escores de pontuação de qualidade avaliados no ECR e nas análises posteriores demonstram não significância estatística entre o grupo niraparibe e placebo	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos comuns										
2 ¹	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	742	375	Ambos os ensaios clínicos demonstram a superioridade do niraparibe nos eventos adversos comuns quando comparado com o placebo	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos grau ≥3										
2 ¹	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	742	375	Ambos os ensaios clínicos demonstram	⊕⊕⊕⊕ Alta

Nº de estudos	Delineamento do estudo	Fatores que podem rebaixar a evidência					Nº pacientes		Efeito relativo (IC 95%)	Certeza da evidência
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Niraparibe	Placebo		
									a superioridade do niraparibe nos eventos adversos comuns quando comparado com o placebo	

NOTAS: (*) Desfechos avaliados para análise ITT da população geral dos estudos; 1- (24,25); 2- Para ambos ECR o IC95% apresenta imprecisão devido ao cruzamento do efeito nulo; 3- (24); 4- O IC95% apresenta imprecisão devido ao cruzamento do efeito nulo; 5- Escores não apresentam significância estatística entre os estudos, não favorecendo o niraparibe e placebo.

7.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em relação aos desfechos de eficácia “sobrevida livre de progresso na população HRD BRCA+ e “Tempo até a primeira terapia subsequente” na população geral, os estudos de González-Martín et al. (2019) (24) e Li et al. (2023) (25) apresentaram risco de viés baixo, e a qualidade de evidência alta, demonstrando superioridade entre o niraparibe e o placebo. Para o desfecho de eficácia “sobrevida global”, os estudos de González-Martín et al. (2019) (24) e Li et al. (2023) (25) (na população HRD apresentaram risco de viés baixo e qualidade de evidência moderada, não apresentando diferenças estatísticas entre os grupos analisados. O estudo de González-Martín et al. (2019) (24) que avaliaram o desfecho de eficácia “qualidade de vida” e “segunda sobrevida livre de progressão” na população geral apresentou baixo risco de viés e qualidade de evidência moderada e não apontaram diferenças significativas entre os grupos avaliados para esses desfechos.

Para o desfecho de segurança “eventos adversos comuns” e “eventos adversos grau ≥ 3 , os estudos de González-Martín et al. (2019) (24) e Li et al. (2023) (25) na população geral apresentaram risco de viés baixo e qualidade de evidência alta, demonstrando superioridade do niraparibe quando comparado ao placebo.

8 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

A avaliação econômica e o impacto orçamentário apresentadas a seguir considera as informações fornecidas pelo demandante e revisadas pelo NATS IMS/UERJ.

8.1 Avaliação econômica

O quadro 10 apresenta as principais características da avaliação econômica do uso da niraparibe no tratamento de manutenção do câncer de ovário com mutação BRCA após a conclusão da quimioterapia, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (30).

Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: niraparibe Comparadores: Placebo (vigilância ativa)	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Mulheres 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. A idade inicial foi de 57 anos	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de Vida ajustados por qualidade (QALY)	Adequado
Horizonte temporal	Toda vida (100 anos)	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos e qualidade de vida	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas da efetividade	Anos de Vida ajustados por qualidade (QALY)	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foram considerados os custos envolvidos na aquisição do medicamento e no tratamento do câncer de ovário, inclusive dos efeitos adversos.	O demandante se comprometeu a fornecer o teste genético por cinco anos.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de sobrevida particionado	Adequado.
Pressupostos do modelo	Início do tratamento de pacientes com 57 anos	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado.

Fonte: Autoria própria

8.1.1 Metodologia e Pressupostos

Desenvolveu-se um modelo unidirecional de sobrevida com três estados de saúde – doença livre de progressão (DLP); doença progredida (DP); e morte por qualquer causa. A avaliação da ocupação dos estados de saúde é produto das funções paramétricas extrapoladas a partir de curva de Kaplan-Meier (KM) do estudo PRIMA (24,28) em ciclos mensais

de 30,44 dias (365/12). O estado de saúde de Doença Livre de Progressão (DLP) é calculado dos dados da curva de SLP. A morte é determinada como sendo igual ao complemento da curva de SG- ($1 - SG$). A DP é estimada pela diferença das curvas de SG e SLP, ou seja, ($DP = SG - SLP$). Foi também assumido que os pacientes podem alcançar uma remissão da doença a longo prazo, considerando-se curados após 7 anos sem progressão da doença, permanecendo nessa condição até o final de suas vidas.

A figura abaixo mostra estrutura do modelo.

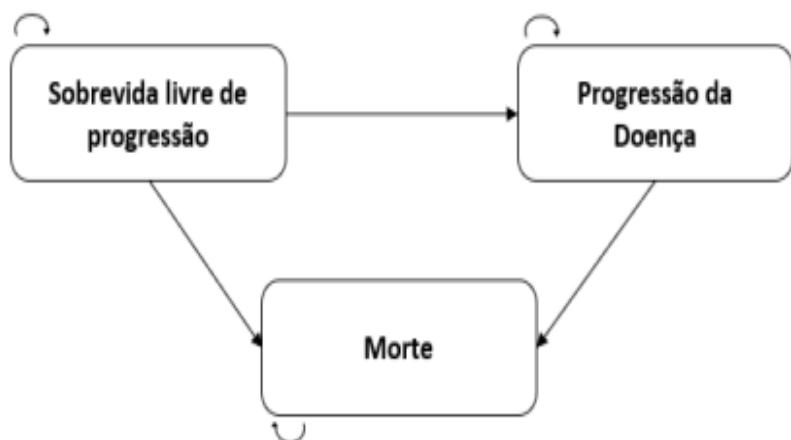


Figura 5. Estrutura do modelo de sobrevida (4)

Os dados de sobrevida do estudo PRIMA (24,28) tem um acompanhamento médio aproximado de 3,8 meses. Para análise para toda vida, ajustou-se as curvas SG, SLP e a de descontinuação do tratamento (TTD) às seguintes funções paramétricas: exponencial; Weibull; Gompertz; log-logística; log-normal; gamma generalizada; e gamma. Essas curvas foram ajustadas a DLP, e aos braços de vigilância ativa e do niraparibe simultaneamente com uma covariável para tratamento (3). Esse ajuste também garantiu que a SLP e a TTD fossem sempre menores que SG.

As figuras a seguir apresentam as curvas paramétricas extrapoladas para a SLP para o niraparibe e vigilância ativa.

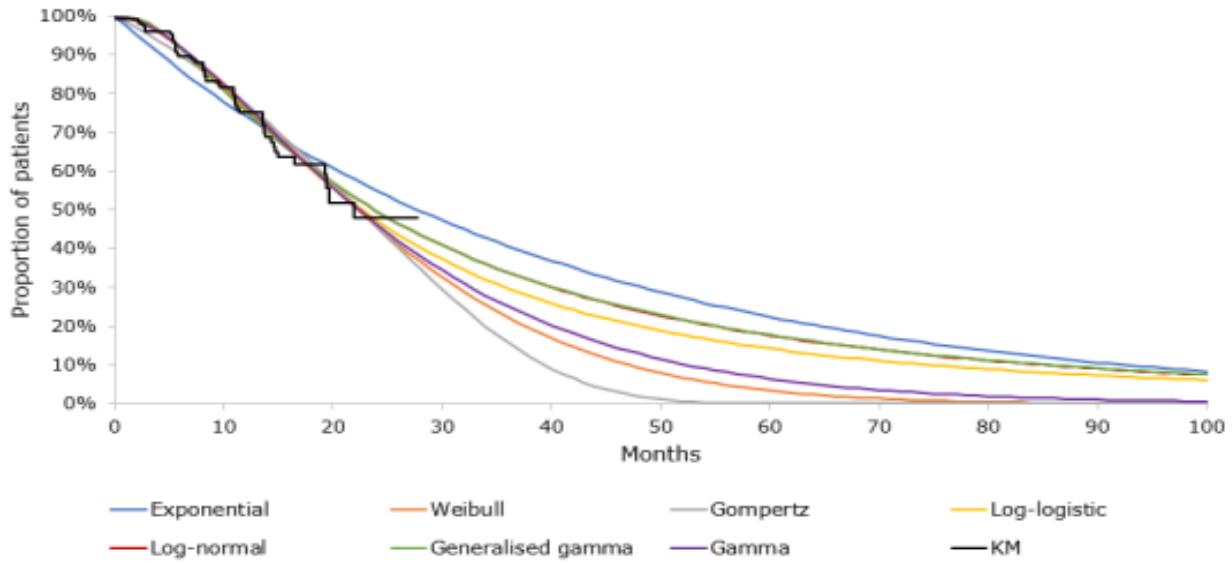


Figura 6. Curvas paramétricas SLP para niraparibe (4)

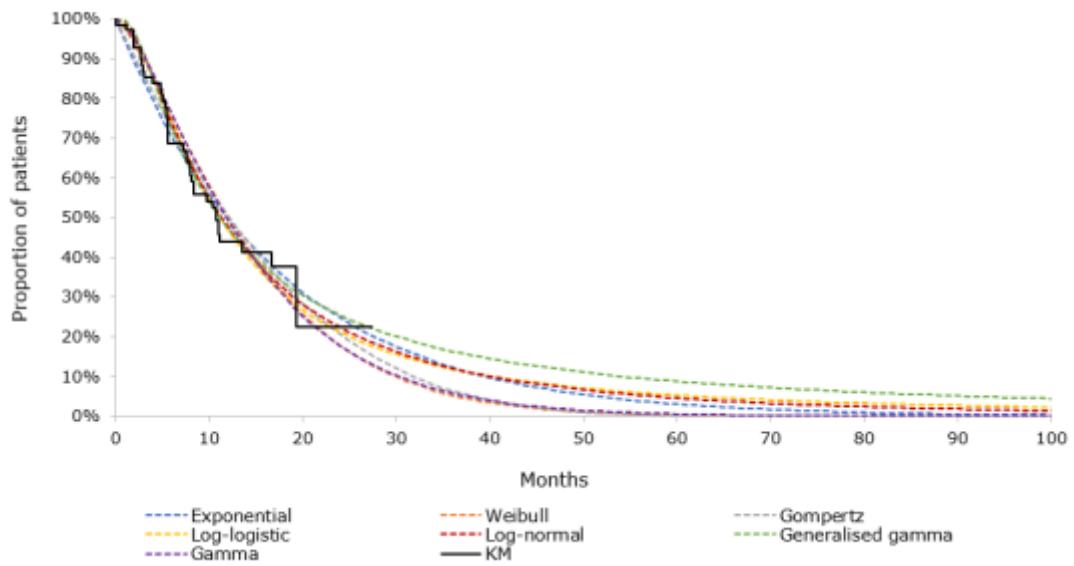


Figura 7. Curvas paramétricas SLP para vigilância ativa (4)

Para a seleção da função de distribuição utilizaram-se os seguintes critérios: o menor valor do ajuste do modelo estatístico medido pelo critério de informação de Aike (AIC) (31) e de informação Bayesiano (BIC) (32); e plausibilidade clínica da extração visual. A tabela 3 mostra os valores calculados do AIC e BIC.

Tabela 3. AIC e BIC para as curvas 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: GlaxoSmithKline (3)

De acordo com os critérios acima delineados, optou-se pela curva log-normal, ao contrário da exponencial selecionada pelo demandante (3). Isto porque esta última distribuição tem maiores valores de AIC e BIC, como em consulta a especialista a log-normal foi selecionada por inspeção visual.

Na estimativa da sobrevida global, utilizaram-se critérios distintos para o niraparibe e para a vigilância ativa. Para o primeiro, supõe-se uma correspondência de 1:1 entre a SLP e SG, devido às incertezas do estudo PRIMA (24,28). A hipótese é que a SG não pode ser menor do que a SLP (33–35). Para o segundo, derivou-se a curva paramétrica do estudo PRIMA (24), com o menor AIC. Em ambos os casos, optou-se pela distribuição log-normal, conforme mostrada na figura abaixo. As duas curvas também foram ajustadas para que os valores não superassem ao da mortalidade geral fornecida pelo IBGE (36)¹.

¹ Como as projeções da mortalidade vão até 90 anos, adotou-se a taxa de mortalidade para 89 anos para completar os dados até 100 anos, corrigindo-se os valores fornecidos pelo demandante para esse grupo de idade.

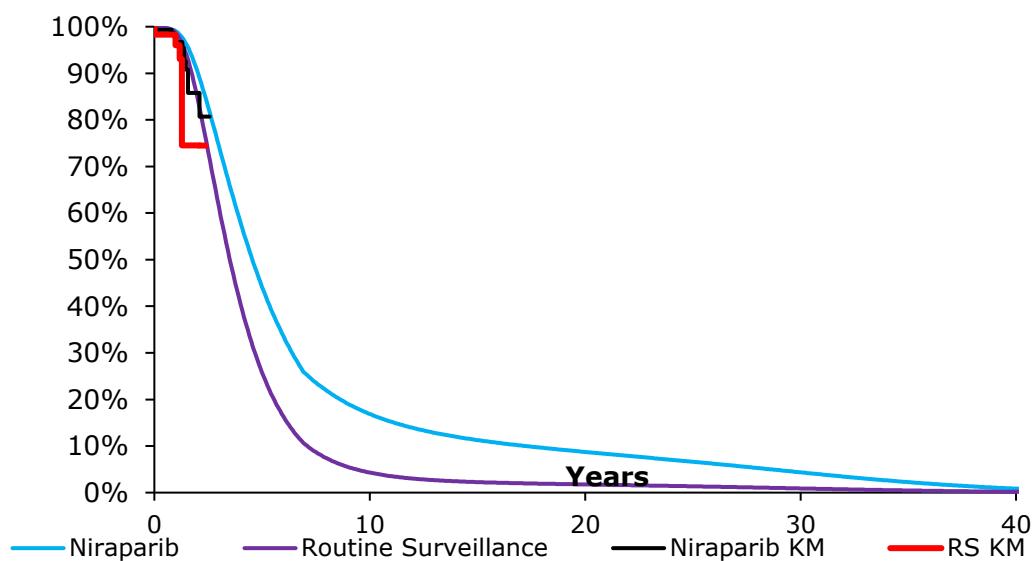


Figura 8 Curva log-normal de sobrevida global para niraparibe e vigilância ativa (37)

O tempo para a descontinuação do tratamento (TTD) foi também derivado do estudo PRIMA (24). As curvas para as funções de distribuições para o niraparibe e vigilância ativa encontram-se abaixo.

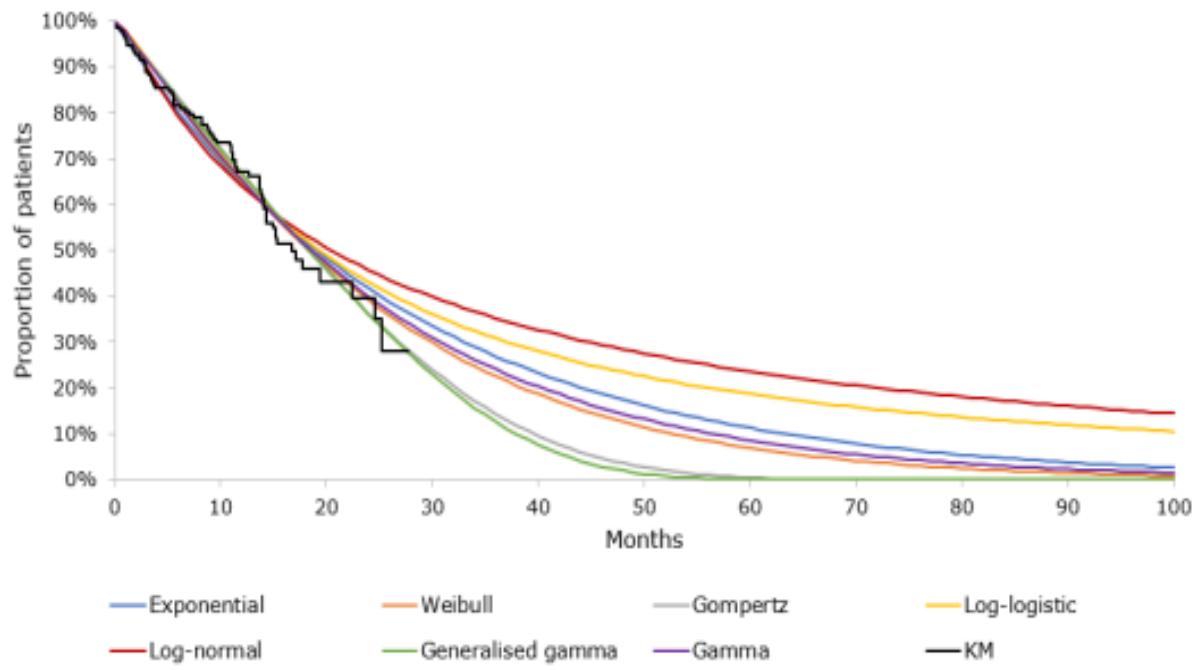


Figura 9. Curvas paramétricas TTD para niraparibe (37)

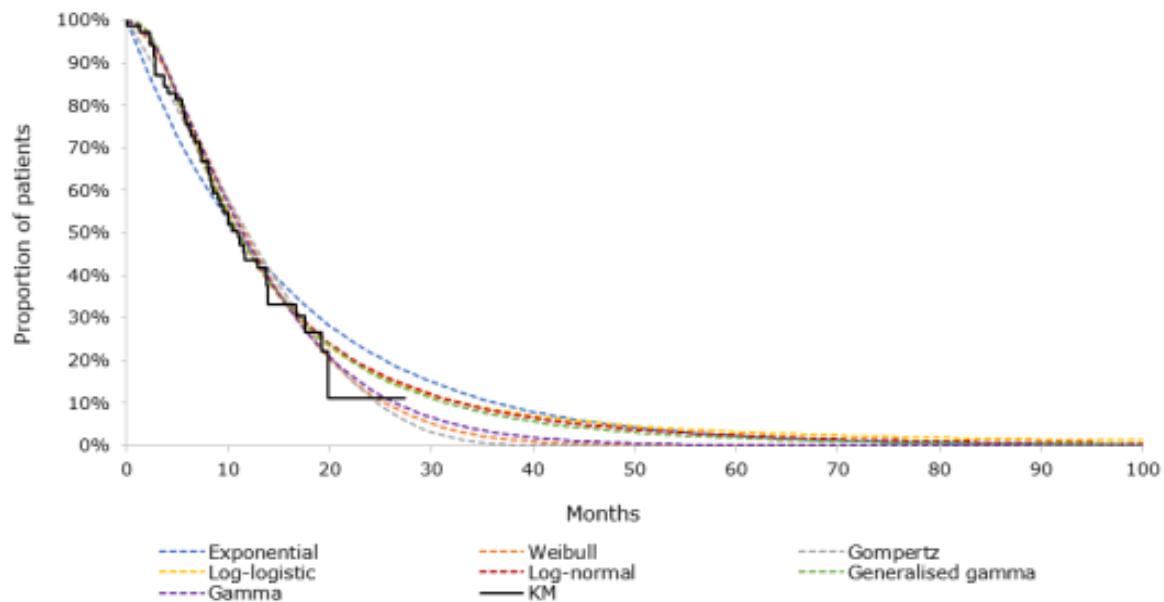


Figura 10 Curvas paramétricas TTD para vigilância ativa (37)

A tabela 4 apresenta os valores para AIC e BIC.

Tabela 4. AIC e BIC para as funções de distribuições derivadas para 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: GlaxoSmithKline (3)

Baseado nos critérios apresentados anteriormente, foi selecionado a curva Weibull para ambas as alternativas.

O uso do niraparibe produz eventos adversos de grau ≥ 3 , em um número significativo dos pacientes, impactando na utilidade e nos custos do tratamento. A tabela 5, a seguir, revela o percentual de cada um deles incluído no modelo.

Tabela 5. Porcentagem de pacientes com eventos adversos.

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: GlaxoSmithKline (3)

Os dados de utilidade e desutilidade dos eventos adversos estão descritos na tabela 6.

Tabela 6. 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: : GlaxoSmithKline (3)

O demandante introduziu um desconto de 37,78% em cima do preço de R\$ 19.499,47, com PMVG 18%, cujo valor final foi de R\$ 12.132,38, para uma caixa com 56 comprimidos de 100mg (3). No modelo, considerou-se o custo unitário baseado na dose de 174,70 mg registrada no PRIMA (24,28). Como a dose estipulada pela bula (17) é de 200 mg, além de ser o valor clinicamente mais empregado (33), e ainda que fosse empregada a alternativa proposta pelo demandante no modelo, devido ao descarte o custo do tratamento teve que ser atualizado para incorporar essa condição. Os custos de tratamento na vigilância ativa não foram avaliados.

Na progressão da doença após a manutenção de primeira linha, os pacientes são tratados com quimioterapia a base de derivados de platina (para pacientes sensíveis à platina) ou quimioterapia não baseada em derivados de platina (pacientes resistentes à platina). As taxas de utilização dos medicamentos estão apresentadas na tabela a seguir.

Tabela 7. Taxa de utilização das terapias subsequentes.

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

Fonte: : GlaxoSmithKline (3)

Os preços dos medicamentos foram atualizados pelo NATS para as informações atuais disponíveis no Banco de Preço em Saúde (38), conforme mostrado na tabela abaixo. O custo total para o tratamento subsequente foi de R\$ 4.655,13 para o niraparibe e R\$ 4.617,12 para a vigilância ativa, após a revisão do percentual de uso desses medicamentos informado pelo demandante.

Tabela 8. Custos unitário de aquisição dos medicamentos da terapia subsequente.

Medicamento	Código	Descrição CATMAT	Preço (R\$)	Fonte
Carboplatina	BR0270409	450 mg, injetável	91,9 ¹	(38)
Cisplatina	BR0340183	50 mg, injetável	23,9 ¹	(38)
Paclitaxel	BR0444211	100 mg, injetável	27,0	(3)
Doxorrubicina	BR0268450	10 mg, injetável	4,7	(3)
Docetaxel	BR0455884	40 mg/ml, injetável	33,99	(39)
Gencitabina	BR0270430	1g, tipo injetável	45,00	(39)
Ciclofosfamida	BR0268427	50 mg	0,84	(3)

Preços médios. Consulta em 08/06/24.

8.1.2 Resultados

Para o cálculo da razão de custo-efetividade foi considerado o preço do niraparibe com o desconto proposto pelo demandante de 37,8% sobre o preço máximo de venda (quadro 4) com PMVG de 18% (3). No cálculo atualizado, o uso do niraparibe acumulou 4,121 QALYs contra 2,853 da vigilância ativa. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre as alternativas foi de R\$ 192.893/QALY. Esse valor é 60,7% acima do limiar de 120.000/QALY. A tabela abaixo apresenta esse resultado, além da estimativa inicial feita pelo demandante e da possibilidade de o desconto incidir apenas sobre o PMVG de 18%.

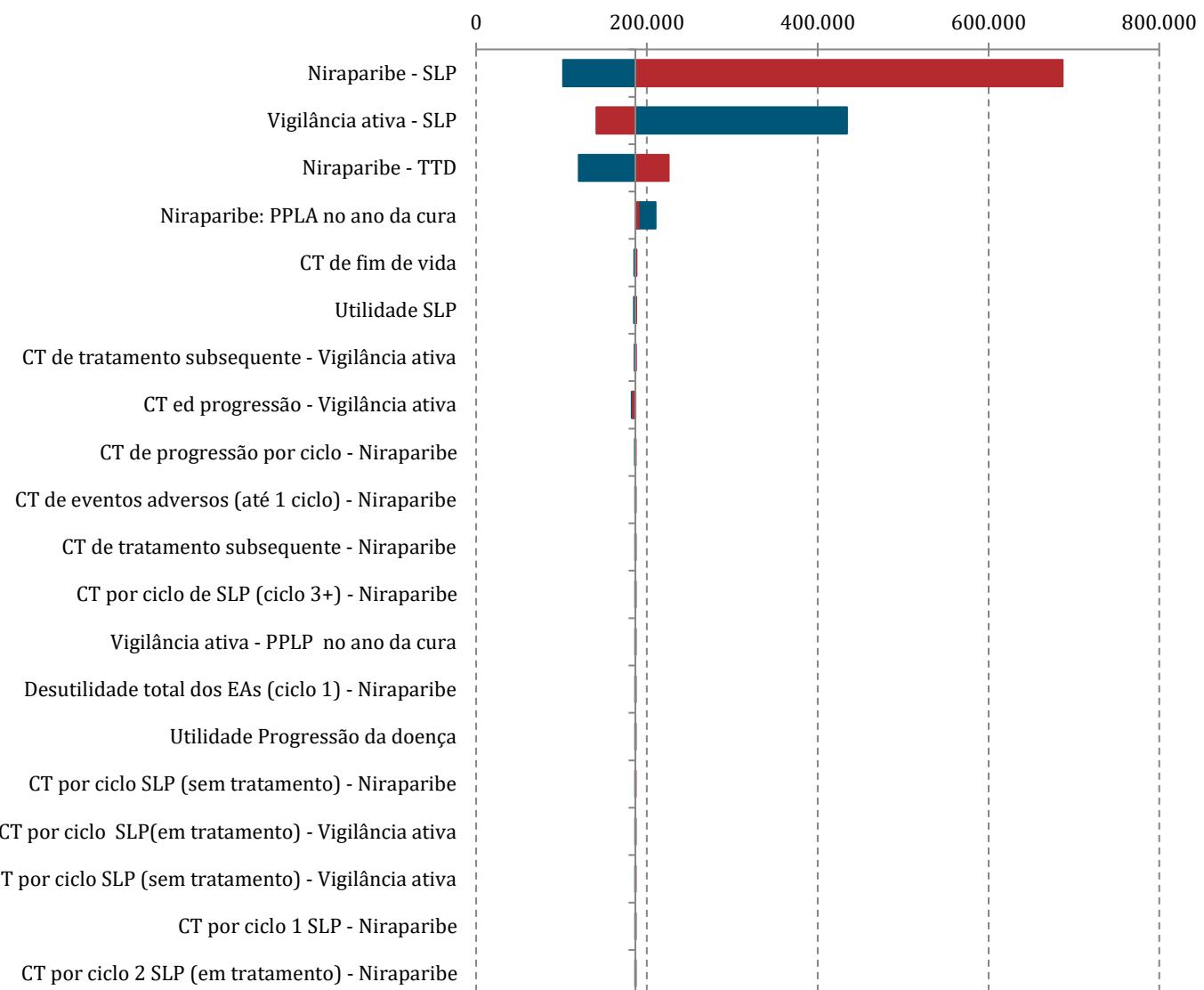
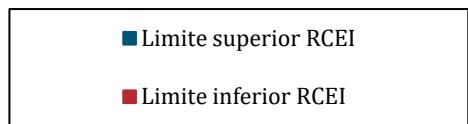
Tabela 9. Razão de custo-efetividade incremental para as estratégias em comparação.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
Desconto 37,8%					
Vigilância ativa	50.312	2,853	-	-	-
niraparibe	294.927	4,121	244.616	1,268	192.893
Demandante					
Vigilância ativa	50.359	2,769	-	-	-
niraparibe	262.066	4,440	211.708	1,670	126.741

Fonte: Elaboração própria

Análise de Sensibilidade

Realizou-se uma análise de sensibilidade determinística e probabilística. Para a primeira, os parâmetros da análise determinística foram variados em sua maioria, pelos intervalos confiança encontrados nos estudos que deram subsídio a construção do modelo. 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 (4). O Diagrama de Tornado a seguir mostra que as alternativas que influenciaram o resultado foram os valores para a sobrevida livre de progressão (SLP) para o niraparibe e a vigilância ativa.

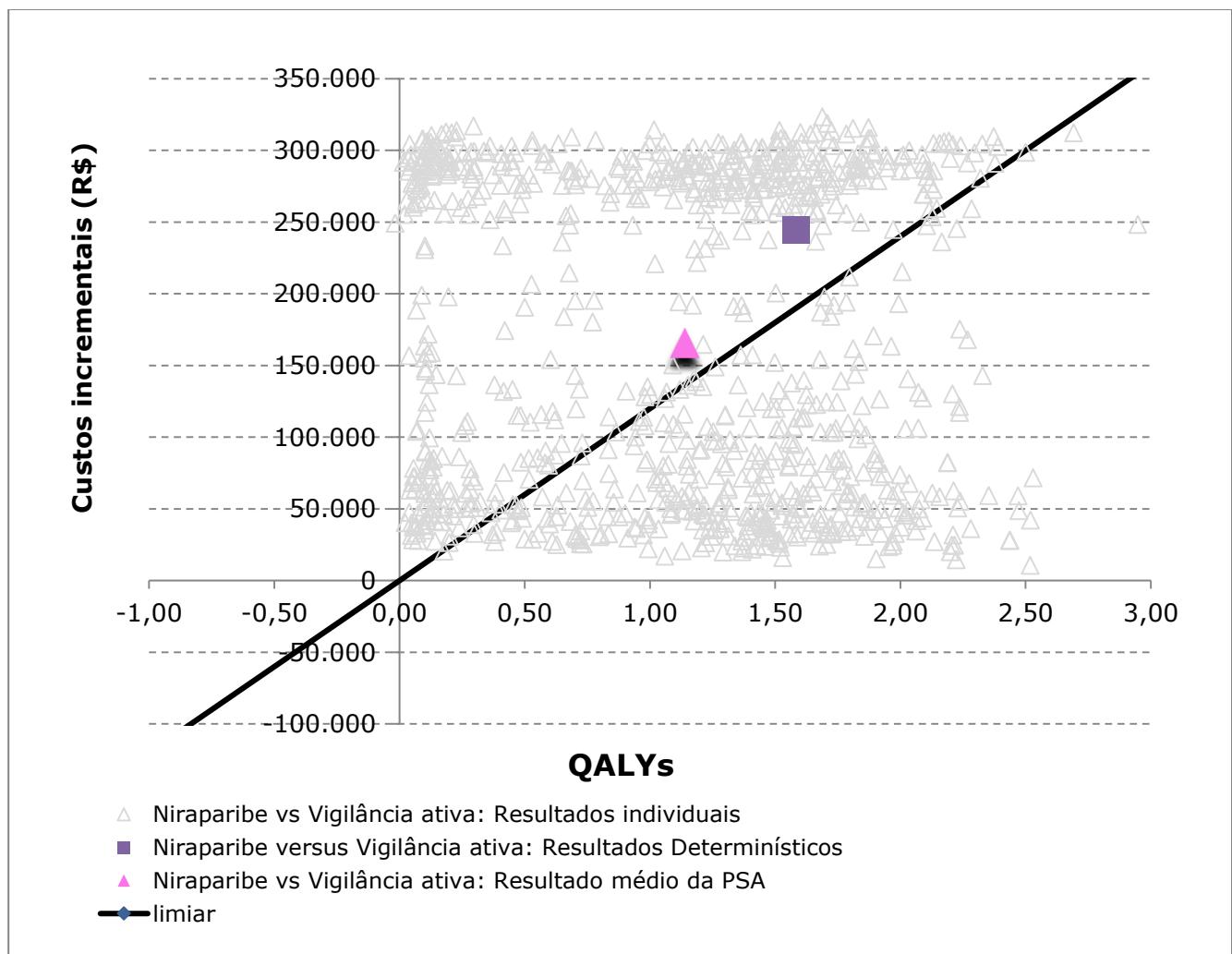


CT – Custo total; SLP – sobrevida livre de progressão; PPLP – proporção de pacientes livre de progressão

Figura 11. Diagrama de tornado com análises de sensibilidade univariadas.

A análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações de Monte Carlo, com o QALY variando no intervalo de 0,04 a 2,53, a diferença de custo foi de R\$ 33.802 a R\$ 298.554 milhões e o RCEI de R\$3,678 a R\$ 9,665 milhões. O gráfico de dispersão encontra-se seguir:

Gráfico 1. Análise probabilística para a comparação entre o tratamento com niraparibe e vigilância ativa.



A curva de aceitabilidade mostra também que a partir de um limiar em torno de R\$ 160.000,00/QALY, a probabilidade do niraparibe ser custo efetivo é de 50%.

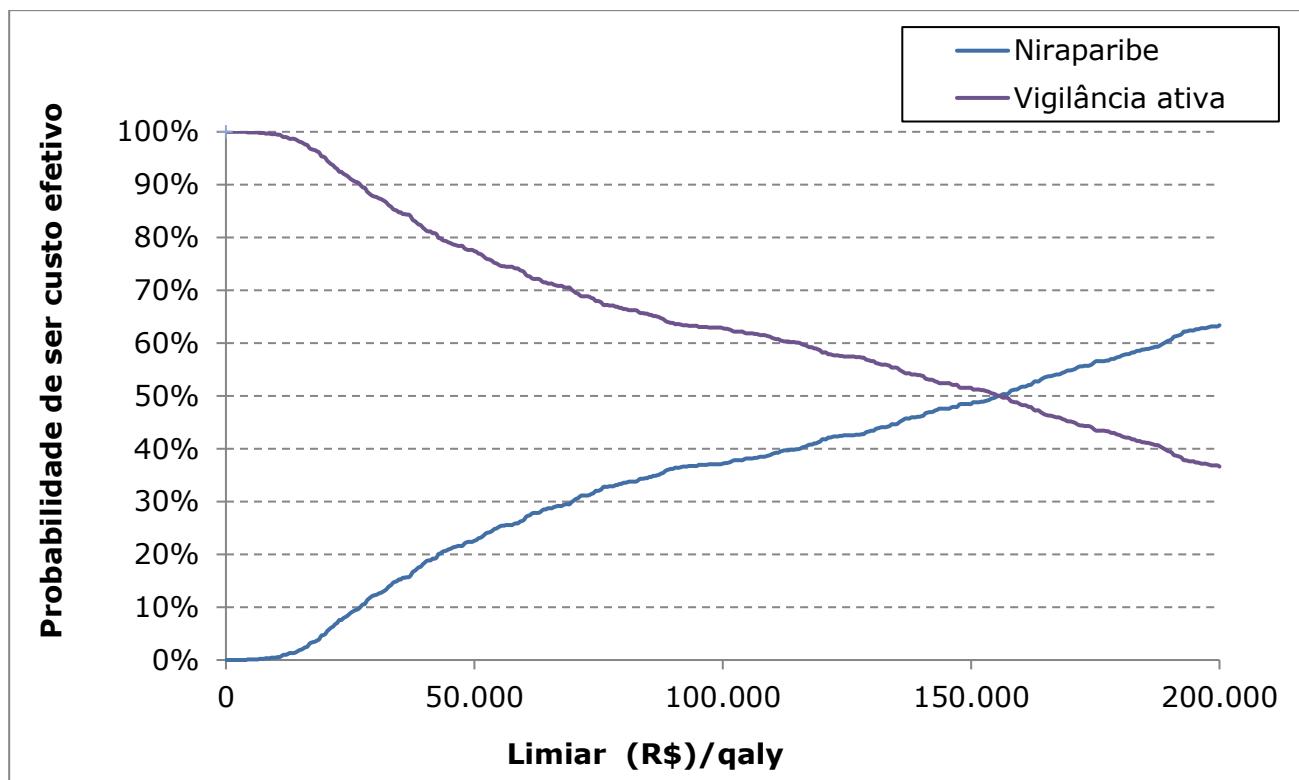


Figura 12. Curva de aceitabilidade niraparibe versus vigilância ativa

8.2 Impacto orçamentário

Foi realizado um cálculo de impacto orçamentário da incorporação do niraparibe versus vigilância ativa no tratamento de manutenção do 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. A perspectiva adotada foi a do SUS, o horizonte temporal foi de 5 anos, a população elegível foi calculada pelo método epidemiológico e aplicou-se os custos diretos para estimar o resultado econômico.

8.2.1 Metodologia e Pressupostos

8.2.1.1 População alvo.

O número total de pacientes com câncer de ovário foi derivado da taxa bruta de incidência (13) na população feminina estimada pelo IBGE em 2025 (40). Sobre essa estimativa, empregou-se os percentuais de pacientes diagnosticadas com estádio avançado (FIGO III – IV) (41) e daquelas elegíveis a quimioterapia a base de platina em primeira linha de tratamento (16). Por fim, selecionou-se aquelas pacientes respondedoras ao tratamento (42) e que tinham a mutação *BRCA* (18). O quadro 11 mostra o produto dessa avaliação.

Quadro 11. Estimativa da população elegível.

Parâmetro	Proporções de pacientes	Número de pacientes	Referência
População feminina 2025		112.047.789	(40)
Taxa bruta de incidência	6,62/100.000	7418	(2)
Diagnosticado com CO avançado (estágio FIGO III ou IV)	67,20%	4.985	(41)
Elegível para quimioterapia de primeira linha à base de platina	92,00%	4.586	(41)
Responderas ao tratamento de primeira linha	75%	3.489	(11)
Pacientes com BRCAm	25,7	884	(42)

Fonte: Elaboração própria. Legenda: CO – Câncer de Ovário

Para o período até 2029, aplicou-se a taxa de crescimento populacional utilizada pelo IBGE (40) no valor de 0,84%. A população elegível final encontra-se no quadro abaixo:

Quadro 12. Número de pacientes elegíveis para o período 2025 – 2029

Ano	2025	2026	2027	2028	2029
2025	884	884	884	884	884
2026		891	891	891	891
2027			899	899	899
2028				906	906
2029					914
Total	884	1.775	2.674	3.581	4.495

Fonte: Elaboração própria

8.2.1.2 Market-share

O demandante propôs um *market-share* de 15% no primeiro ano, 23% no segundo, 28% no terceiro, 32% no quarto e 38% no quinto (3). Como cenário alternativo, se calculou um *market-share* de 10% no primeiro ano e atingindo 50% no último ano. As tabelas a seguir mostram os dados para essas duas alternativas.

Quadro 13. Pacientes elegíveis ao tratamento com niraparibe – o cenário proposto pelo demandante

Ano	2025	2026	2027	2028	2029
2025	133	133	133	133	133
2026		205	205	205	205
2027			252	252	252
2028				290	290
2029					347
Total	133	338	589	879	1227

Fonte: elaboração própria

Quadro 14. Pacientes elegíveis ao tratamento com niraparibe – cenário alternativo

Ano	2025	2026	2027	2028	2029
2025	88	88	88	88	88
2026		178	178	178	178
2027			270	270	270
2028				363	363
2029					457
Total	88	267	536	899	1356

Fonte: elaboração própria

8.2.1.3 Custos do tratamento

No impacto orçamentário foram considerados os dados aplicados na avaliação econômica anterior. Para o custo do tratamento do niraparibe utilizou-se o preço da dose de 200 mg/dia e não o valor proporcional a de 174,7 mg/dia informado pelo demandante. Além do tratamento subsequente, forma incluídos os custos do tratamento efeito adverso, não previstos no modelo. O valor médio de cada tratamento encontra-se na tabela abaixo.

Tabela 10. Custo anual médio dos tratamentos

Item	Custo (R\$)
Aquisição niraparibe	158.252,60
Tratamento subsequente - niraparibe	577,00
Tratamento subsequente – Vigilância ativa	569,00
Efeitos adversos - niraparibe	1.224,90

Fonte: elaboração própria

O custo do teste genético não foi adicionado a estimativa do impacto orçamentário, uma vez que o demandante se comprometeu a fornecê-lo por cinco anos (3). Apesar disso, construiu-se um cenário alternativo supondo o valor de R\$ 1.000,00 fornecido pela GlaxoSmithKline.

8.2.1.4 Tempo e Descontinuidade do tratamento

O tempo de tratamento foi de 36 meses de acordo com o protocolo de estudo PRIMA (24). No fim do primeiro e segundo ano, o uso do medicamento foi descontinuado de acordo com a previsão da SLP dado pela curva log-normal, como na avaliação econômica, e não a exponencial utilizada pelo demandante. Esses valores foram: zero para o primeiro ano; 74,9% para o segundo ano; e 48% para o terceiro.

8.2.2 Resultados

O impacto orçamentário para cinco anos, baseado no *market-share* proposto pelo demandante e sem os custos do teste genético foi de R\$ 345.114.841 (Trezentos e quarenta e cinco milhões, cento e quatorze mil e oitocentos e quarenta e um reais). Com a inclusão do teste genético, o valor total seria de R\$ 349.887.723 (trezentos e quarenta e nove milhões, oitocentos e oitenta e sete mil e setecentos e vinte e três reais).

Tabela 11. Impacto orçamentário cenário base demandante

Categoria	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Custo total Vigilância ativa	502.763	506.987	511.245	515.540	519.870	2.556.405
Custo total niraparibe	22.635.954	49.444.426	75.287.116	92.264.724	108.039.027	347.671.247
Total anual	22.133.190	48.937.439	74.775.870	91.749.185	107.519.157	345.114.841

Valores em Reais

Como cenário alternativo, analisou-se um *market-share* de 10% em 2025 e 50% em 2029. O impacto orçamentário seria de R\$ 363.737.467,00 (trezentos e sessenta e três milhões setecentos e trinta e sete mil e quatrocentos e sessenta e sete reais), representando um aumento de 5,3% nos valores despendidos para um incremento de 10,1% nos pacientes atendidos.

Tabela 12. Impacto orçamentário cenário alternativo

Categoria	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Custo total Vigilância ativa	502.763	506.987	511.245	515.540	519.870	2.556.405
Custo total niraparibe	15.163.759	40.103.083	71.663.963	103.752.236	135.108.067	3.662.983.873
Total anual	15.163.759	39.596.096	71.152.718	103.236.697	134.588.197	363.737.467

Valores em Reais

9 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Consulta ao *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (5,43) identificou que o niraparibe foi incorporado ao *National Health System* (NHS) em 2021, para tratamento de manutenção de câncer avançado de ovário, trompas de falópio e peritoneal após resposta à QT de primeira linha à base de platina. O preço de tabela do niraparibe é £ 4.500 para uma embalagem de 58 cápsulas de 100 mg; £ 6.750 por caixa com 84 cápsulas de 100 mg (sem IVA; formulário nacional britânico online, valores para agosto de 2021) (43). A empresa possui um acordo comercial (esquema de acesso de pacientes com desconto simples), disponibilizando o medicamento ao NHS com desconto. É responsabilidade da empresa informar as organizações relevantes do NHS sobre os detalhes do desconto.

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) concluiu sua avaliação do niraparibe em abril de 2021, aconselhando Comitês do NHS e os Comitês de Medicamentos e Terapêuticas da Área (ADTCs) sobre seu uso no sistema nacional de Saúde Escocês (NHSScotland). A argumentação para incorporação pauta-se no processo de fim de vida e no fato de tratar-se de medicamento órfão. Sua indicação é como monoterapia para o tratamento de manutenção de pacientes adultos com câncer epitelial avançado (estágios FIGO III ou IV) de alto grau de ovário, trompa de Falópio ou peritoneal primário que estão em resposta (completa ou parcial) após a conclusão da QT de platina de primeira linha. Salienta-se que esta aprovação se vincula ao contexto de um acordo aprovado do Esquema de Acesso de Pacientes (PAS) do NHSScotland e o fabricante (44).

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), através do *CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) Expert Review Committee* (pERC), publicou um Relatório Final de recomendação em abril de 2021, sobre o uso do niraparibe para tratamento de manutenção de câncer avançado de ovário, trompas de falópio e peritoneal após resposta à QT de primeira linha à base de platina, reconhecendo sua importância e sinalizando seu reembolso com critérios clínicos bem definidos. Custa US\$ canadenses 131,79 por cápsula de 100 mg. Na dose recomendada de 200 mg (duas cápsulas de 100 mg) ou 300 mg (três cápsulas de 100 mg; para pacientes com peso maior ou igual a 77 kg e contagem basal de plaquetas maior ou igual a 150.000/ μ L) tomado por via oral, uma vez ao dia, o niraparibe custa de 7.380 a US\$ canadenses 11.070 por curso de 28 dias (45).

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) da Austrália incorporou o niraparibe ao sistema de saúde usando critérios clínicos e de tratamento explícitos. Em abril de 2024 ele entrou na listagem expandida do PBS para o tratamento de manutenção de primeira linha como o segundo inibidor de PARP para *Homologous Recombination Deficiency* (HRD) na Austrália. O Preço Dispensado por Quantidade Máxima (DPMQ) é de \$6.636,97 dólares australianos, e o valor de cobrança geral do paciente é de \$31,60 em dólares australianos. Encontra-se no site da PBS o preço para dispensação da quantidade máxima de um produto sob uma determinada regra de prescrição. O DPMQ incorpora o preço do fabricante aprovado e todas as taxas e de distribuição relevantes (atacado e farmácia) (46).

A consulta à agência neozelandesa *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) também o incorporou em abril de 2024 (47).

A Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS), em informe de posicionamento terapêutico PT/V1/63/2022, juntamente com a Direção-Geral da Carteira Comum do Sistema Nacional de Saúde (SNS) e Serviços de Farmácia (DGCCSSNSYF), emitiram uma resolução de financiamento para indicação do Zejula®, como tratamento de manutenção em monoterapia pacientes adultas com câncer epitelial de ovário avançado (estágios FIGO III e IV) trompas de falópio de alto grau ou peritoneal primário, que estão em resposta (completa ou parcial) após completar uma primeira linha de QT baseado em medicamentos derivados de platina (7).

No Japão, a *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA), em relatório de setembro de 2020, concluiu que o niraparibe se posiciona como uma opção de tratamento destas pacientes (48).

Não há informes de posicionamento terapêutico para o niraparibe junto a Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONECTEC) do governo argentino (49).

10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de ensaios ClinicalTrials.gov e de tecnologias do Cortellis™, a fim de localizar tecnologias para o tratamento de manutenção do câncer de ovário com mutação BRCA, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina. A busca foi realizada em 11 de junho de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- i. *ClinicalTrials: Ovarian Cancer OR fallopian tube cancer OR Primary Peritoneal Cancer or Endometrial Cancer / Other terms: BRCA | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Female participants | Phase: 3, 4 | Interventional studies.*
- ii. *Cortellis™: Cortellis: Current development status (Indication (Ovary tumor) Status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical).*

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando as vacinas resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (16,18,50–52).

Foram excluídas as tecnologias constantes nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para o tratamento de pessoas com neoplasia maligna epitelial de ovário (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 01 - 07/01/2019) (53); além de tecnologias avaliadas recentemente pela Conitec.

Deste modo, no horizonte considerado nesta análise, não foram identificadas tecnologias potenciais para tratamento de manutenção de pessoas com câncer de ovário com mutação BRCA, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de medicamentos derivados de platina.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 36/2024 foi aberta entre 3 e 12 de junho do mesmo ano e recebeu 25 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos por acordo entre o grupo de inscritos.

A representante titular, de 45 anos, foi diagnosticada com câncer de ovário seroso de alto grau III, primário, e com mutação genética BRCA 1, em janeiro de 2022. Inicialmente, ela fez uma videolaparoscopia para retirar quatro litros de líquido do abdômen, devido ao acúmulo de líquido na região (ascite), que lhe causava diversos incômodos. Em seguida, foi orientada a realizar quimioterapia para reduzir o tumor, para depois poder removê-lo com uma cirurgia aberta.

Relatou que fez seis ciclos de quimioterapia, o que lhe causou dificuldades de apetite e locomoção. Após a primeira sessão, foram removidos mais cinco litros do abdômen com uma paracentese (um tipo de drenagem). Posteriormente, não desenvolveu mais ascite. Ao finalizar a quarta sessão, interrompeu o tratamento para fazer a cirurgia, que removeu útero, ovários, tubas uterinas e 11 focos da doença. Considerado um procedimento bem-sucedido, a participante realizou uma tomografia após a cirurgia e identificou dois nódulos até então inexpressivos. Após 40 dias da cirurgia, retomou as sessões de quimioterapia.

Na sequência, foi prescrito um tratamento de manutenção com olaparibe combinado a 21 ciclos de bevacizumabe, medicamento que já havia sido utilizado durante a quimioterapia. A representante obteve o olaparibe por meio de solicitação judicial ao plano de saúde. Utilizou o medicamento por um total de oito meses e desenvolveu toxicidade hematológica após sete meses de uso. Tentou diminuir a dose para controlar o quadro (de quatro comprimidos diários para três), mas não teve sucesso e precisou interromper o tratamento. Mencionou que sentia neuropatia, cansaço, enjo e desconforto para engolir o medicamento. Após uma junta médica, foi prescrita a substituição por niraparibe, sem precisar de nova solicitação judicial.

A participante usa o niraparibe há um ano e quatro meses. Após três meses utilizando duas doses do medicamento, também desenvolveu toxicidade hematológica, que foi controlada ao ajustar a dosagem para metade. Avalia que não possui eventos adversos com o niraparibe e considera o uso mais fácil, pois a cápsula é revestida. Ademais, a última tomografia de acompanhamento mostrou que os nódulos reduziram de tamanho pela metade.

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC:

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 133^a reunião ordinária, realizada no dia 4 de setembro de 2024, deliberaram por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do niraparibe como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA 1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em medicamentos derivados de platina por considerar que não existem vantagens clínicas do seu uso das terapias existentes e que a avaliação econômica não demonstrou que o seu uso seria custo efetivo com RCEI acima do limiar de 120.000/QALY.

13 CONSULTA PÚBLICA

13.1 Método de análise

Para a análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da Consulta Pública (CP) nº 68/2024, foi utilizado o método de codificação e categorização temática, a partir das respostas às perguntas abertas do formulário. Para desenvolver a parte operacional da análise foi utilizado o software NVivo®.

13.1.1 Dados da consulta e análise

A Consulta Pública nº 68/2024 ficou disponível entre 7 e 29 de outubro de 2024. Foram recebidas 134 contribuições, das quais seis foram excluídas por se referirem a outra CP que esteve aberta no mesmo período. Com isso, 128 contribuições foram consideradas válidas para análise.

Todos os respondentes foram contrários à recomendação emitida pela Conitec. A maior parte das contribuições veio de pessoas identificadas como brancas (76%; n=97), mulheres cisgênero (68%; n=88), da região Sudeste (96%; n=75) e com idade entre 40 e 59 anos (49%; n=54). Entre os segmentos de participantes, destacaram-se interessados no tema (42%; n=54) e profissionais de saúde (20%; n=26). Quanto à experiência com a tecnologia em avaliação, 43 pessoas responderam afirmativamente neste sentido.

Tabela 13. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 68/2024.

Variáveis	n	%
Gênero		
Mulher cisgênero	88	68
Homem cisgênero	37	29
Homem transgênero	02	02
Mulher transgênero	0	00
Intersexo	0	00
Não binário	0	00
Outros	1	01
Cor ou Etnia		
Branco	97	76
Pardo	22	17
Preto	04	03
Amarelo	05	04
Indígena	0	00
Faixa etária (n=111)		
18 a 24	5	4
25 a 39	42	38
40 a 59	54	49
60 ou +	10	09
Região		
Sudeste	96	75
Nordeste	11	08
Sul	14	11
Centro-Oeste	05	04
Norte	02	02
Contribuição por segmento		
Interessado no tema	54	42
Profissional de saúde	26	21
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	17	14
Paciente	17	14
Organização da sociedade civil	10	07
Empresa	02	01
Empresa fabricante da tecnologia em avaliação	02	01

Fonte: Consulta Pública nº 68/2024, Conitec.

A análise foi organizada em três eixos temáticos, correspondentes às questões abertas do formulário: 1) opinião sobre a incorporação, 2) resultados positivos/facilidades e resultados negativos/dificuldades das tecnologias em avaliação e 3) resultados positivos e negativos de outras tecnologias para tratamento da mesma condição de saúde.

No âmbito da opinião sobre a incorporação, os argumentos ressaltaram a importância do acesso ao medicamento por meio do SUS, devido à necessidade de ampliar as opções de tratamento, bem como de garantir a equidade do acesso entre usuários dos serviços público e privado, o direito à saúde e à vida. Também foram citados os benefícios à saúde

proporcionados pela tecnologia em avaliação: os seus bons resultados, o aumento da sobrevida e da qualidade de vida, além da segurança, da comodidade posológica e da possibilidade de trazer economia para o sistema, a longo prazo (Quadro 15).

Quadro 15. Opiniões relativas à incorporação do niraparibe recebidas por meio da CP nº 68/2024.

Categorias	Argumentos	Trechos ilustrativos
Acesso	Ampliar opções de tratamento no SUS	“Precisamos ter acesso a todo e qualquer tratamento disponível no mercado pois cada câncer e cada organismo responderá de uma maneira diferente então precisamos fazer o tratamento com todos.” (Paciente)
	Equidade	“Acho que quem se trata no sus deve ter os mesmos benefícios de quem se tratada com plano de saúde ou particular” (Paciente).
	Direito à saúde	“É um dever encontrar alternativas para que as pacientes do SUS, tenham acesso a terapias mais atualizadas e eficazes, para a equidade na saúde e sua qualidade de vida dentro de um tratamento digno e justo” (Organização da Sociedade Civil).
	Direito à vida	“Todos têm direito a saúde, mas principalmente, tem direito a vida” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente).
Efetividade	Bons resultados	“Os inibidores da PARP (niraparibe, olaparibe) foram capazes de mudar a história natural das pacientes com câncer de ovário, com aumento de sobrevida, qualidade de vida e até mesmo cura (pacientes em remissão por longos períodos)” (Profissional de saúde).
	Aumento da sobrevida	
	Qualidade de vida	
Comodidade posológica		“Uma esperança de cura e principalmente a possibilidade de tratar o câncer de forma mais confortável (comprimidos)” (Paciente).
Segurança		“Eu acho que deve ser incorporado no SUS pois é seguro e eficaz, portanto todas as pacientes deveriam ter o direito de usar” (Interessado no tema).
Economia para o SUS		“Embora o custo inicial do niraparibe possa ser elevado, o benefício econômico a longo prazo pode ser significativo, ao reduzir as hospitalizações, a necessidade de tratamentos adicionais e o gerenciamento de complicações do câncer recorrente. Além disso, prolongar o período em que as pacientes estão livres da progressão da doença diminui os custos de tratamentos mais caros para doença avançada” (Interessado no tema).

Fonte: CP nº 68/2024, Conitec

43 participantes informaram ter tido experiência com o medicamento em avaliação. Essas pessoas destacaram, como resultados positivos e facilidades, a efetividade, o aumento da sobrevida, a diminuição da progressão da doença, o aumento da qualidade de vida, além da comodidade posológica.

Sobre os resultados negativos e dificuldades, foram mencionados os eventos adversos e a falta de acesso. Uma parte dos respondentes afirmou não ter identificado efeitos ou resultados negativos com o uso do medicamento.

Quadro 16. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 68/2024 sobre resultados positivos/facilidades relacionados a niraparibe.

Categorias	Argumentos	Trechos ilustrativos
Efetividade	Efetividade	“Boa resposta ao tratamento, melhora da qualidade de vida, redução do tumor. Paciente voltando ao mercado de trabalho devido à melhoria da qualidade de vida” (cuidador ou responsável).
	Qualidade de vida	“Melhora do quadro clínico da paciente com excelente qualidade de vida e aumento de sobrevida” (cuidador ou responsável).
	Aumento da sobrevida	
	Diminuição da progressão	“A progressão da doença ficou mais lenta” (Paciente).
Comodidade posológica		“a forma de apresentação é em cápsulas e pode ser tomado uma vez ao dia em qualquer lugar, não sendo necessário se deslocar até os centros de tratamento. O que possibilita uma maior liberdade para a paciente seguir com sua vida de uma forma mais livre, para seguir com suas atividades diárias e retomar sua vida sem precisar estar presa a um centro de tratamento” (Profissional de saúde).

Fonte: CP nº 68/2024, Conitec.

Quadro 17. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 68/2024 sobre resultados negativos /dificuldades relacionados a niraparibe.

Categorias	Trechos ilustrativos
Eventos adversos	“Apenas no início queda de plaquetas, enjoos, taquicardia” (Paciente). “Nos primeiros 6 meses de uso há a necessidade de maior monitoramento de eventos adversos, porém nenhum que leve à risco de morte desde que adequadamente majenado” (Profissional de saúde).
Acesso	“Única coisa negativa é não ter esse medicamento disponível no SUS” (Cuidador ou responsável). “Dificuldade de conseguir a medicação” (Paciente).
Sem resultado ou efeito negativo	“Não percebi por ora nenhum quadro negativo relatado por nenhuma paciente que fez ou faz uso do medicamento” (cuidador ou responsável).

Fonte: CP nº 68/2024, Conitec.

Em relação à experiência com outras tecnologias, houve referência aos seguintes medicamentos: olaparibe, degarelix, paclitaxel, carboplatina, bevacizumabe, cisplatina, rucaparibe, irinotecano, talazoparibe e bleomicina.

Figura 13. Medicamentos referidos na Consulta pública 68/2024.



Fonte: Cp nº 68/2024, Conitec.

Quanto aos resultados positivos de outros medicamentos, foram mencionados benefícios à saúde, como bons resultados, o aumento da sobrevida, a remissão, a não progressão e não recidivas. Em termos de resultados negativos relacionados a outras tecnologias, foram mencionados os eventos adversos e a eficácia limitada. Alguns participantes não identificaram resultados negativos (Quadro 18).

Quadro 18. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 68/2024 sobre resultados positivos relacionados ao uso de outras tecnologias.

Categorias	Argumentos	Trechos ilustrativos
Efetividade	Bons resultados	“Melhoria na qualidade de vida das pacientes, sobrevida prolongada livre da recidiva da doença e estabilidade no quadro clínico das pacientes” (Cuidador ou responsável sobre olaparibe)
	Aumento da sobrevida	“Benefício de sobrevida” (Profissional de saúde sobre olaparibe)
	Não progressão	“Aumento da sobrevida livre de progressão” (Profissional de saúde sobre olaparibe)
	Remissão	“Remissão da doença” (Paciente, sobre Taxol e carboplatina)
	Sem recidivas	“Ganho de sobrevida livre de recidiva” (Profissional de saúde sobre olaparibe)

Fonte: CP nº 68/2024, Conitec.

Quadro 19. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 68/2024 sobre resultados negativos relacionados ao uso de outras tecnologias.

Categorias	Trechos ilustrativos
Eventos adversos	<p>“Toxicidade” (Profissional de saúde, sobre olaparibe)</p> <p>“Muitos efeitos colaterais, às vezes o paciente não responde, o tumor continua crescendo” (cuidador ou responsável sobre Platina e taxanos)</p>
Resultado limitado	<p>“Só fez efeito enquanto estava em uso” (Paciente, sobre Taxol e carboplatina)</p> <p>“Pouco efetivo” (paciente sobre bevacizumabe)</p>
Sem resultado ou efeito negativo	“nenhuma... agora ele está disponível no sus, sendo uma vitória para pacientes e uma esperança” (cuidador ou responsável, sobre olaparibe)

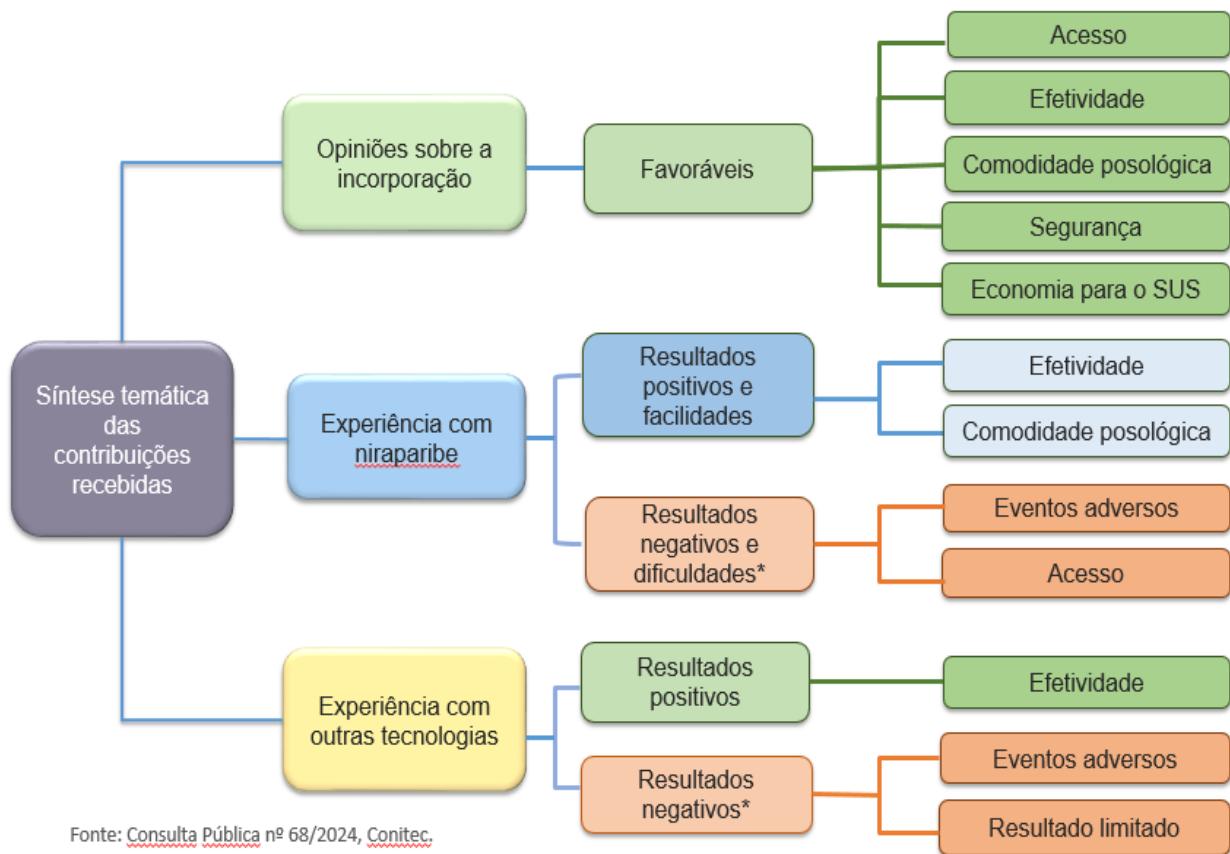
Fonte: CP nº 68/2024, Conitec.

Em resumo, todos os argumentos foram favoráveis à incorporação e abordaram a importância do acesso ao medicamento niraparibe por meio do SUS, devido à necessidade de incluir mais opções terapêuticas, para que haja equidade entre usuários de serviços público e privados, bem como assegurar o direito à saúde e à vida. Houve menções aos benefícios do medicamento, sua efetividade, aumento da sobrevida e da qualidade de vida, segurança, além da comodidade posológica e da possibilidade de economia para o SUS.

No que concerne à experiência com a tecnologia em avaliação, foram mencionados a efetividade, o aumento da sobrevida e da qualidade de vida, a diminuição da progressão da doença e a posologia cômoda. Como resultados negativos e dificuldades, foram citados os eventos adversos e a falta de acesso. Uma parte dos respondentes afirmou não ter identificado efeitos ou resultados negativos com o uso do medicamento.

Em relação a outras tecnologias, foram verificados os seguintes resultados positivos: efetividade, ganho de sobrevida, remissão e não progressão da doença. No que diz respeito a resultados negativos, ressaltaram-se os eventos adversos e os resultados limitados. Houve respondentes que consideraram ausentes os resultados negativos.

Figura 14. Síntese temática das contribuições referentes à Consulta Pública nº 68/2024



Em relação a resultados negativos e dificuldades, cabe acrescentar que houve respondentes que informaram não ter experimentado resultados negativos e/ou dificuldades, tanto no âmbito dos que declararam possuir experiência com a tecnologia em avaliação quanto entre aqueles que declararam possuir experiência com outras tecnologias.

13.2 Contribuições para o tópico evidências científicas

As contribuições nesse tópico se concentraram em ressaltar os resultados positivo dos ensaios PRIME e PRIMA, principalmente para o desfecho SLP, já considerados no relatório. Sobre a bibliografia anexada, o quadro abaixo, indica as justificativas para o seu não ou se o texto já faz parte da análise realizada.

Quadro 20. Bibliografia anexada

Bibliografia	Comentário
Herzog TJ, Armstrong DK, Brady MF, Coleman RL, Einstein MH, Monk BJ, et al. Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper. <i>Gynecol Oncol.</i> 2014 Jan;132(1):8–17.	Excluído: Trata-se de um consenso de especialistas, o que não corresponde à pergunta PICO.
Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. <i>Annals of Oncology.</i> 2024 Nov 1;	Excluído: Trata-se de um estudo Pos Hoc, o que não corresponde à pergunta PICO.
Monk BJ, González-Martin A, Buckley L, Matulonis UA, Rimel BJ, Wu X, et al. Safety and management of niraparib monotherapy in ovarian cancer clinical trials. Vol. 33, <i>International Journal of Gynecological Cancer.</i> BMJ Publishing Group; 2023. p. 971–81.	Excluído: Trata-se de uma revisão da literatura, o que não corresponde à pergunta PICO.
Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. <i>New England Journal of Medicine.</i> 2016 Dec;375(22):2154–64.	Excluído: Alguns pacientes incluídos na análise usaram Bevacizumab, o que não corresponde à pergunta PICO.
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. <i>New England Journal of Medicine.</i> 2019 Dec 19;381(25):2391–402.	Estudo incluído

O demandante também apresentou documento buscando reforçar as evidências apresentadas no dossiê original. O quadro a seguir, resume as razões para que essas informações sejam utilizadas ou não para compor o conjunto das evidências.

Quadro 21. Bibliografia anexada

Bibliografia	Comentário
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 randomized phase 3 PRIMA/ENGOT OV26/GOG 3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. Eur J Cancer [Internet]. 2023 Aug;189:112908. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804923002253	Estudo já incluído
Monk BJ, Barretina Ginesta MP, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib first line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT OV26/GOG 3012 trial. Annals of Oncology [Internet]. 2024 Sep; Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753424037621	Excluído: Trata-se de um estudo Pos Hoc, o que não corresponde à pergunta PICO.
DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival with Maintenance Olaparib at a 7 Year Follow Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. J Clin Oncol[Internet]. 2023 Jan 20;41(3):609 17. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36082969	Excluído: resumo de congresso.
Ray Coquard I, Leary A, Pignata S, Crochet C, González Martín A, Marth C, et al. Olaparib plus bevacizumab first line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA 1/ENGOT ov25 trial. Annals of Oncology [Internet]. 2023 Au g;34(8):681 92. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753423006865	Excluído: Compara olaparibe <i>versus</i> bevacizumabe. Não corresponde à pergunta PICO.
Chase D, Perhanidis J, Gupta D, Kalilani L, Golembesky A, González Martín A. Association of Multiple High Risk Factors on Observed Outcomes in Real World Patients With Advanced Ovarian Cancer Treated With First Line Therapy. JCO Clin Cancer Inform. 2023 Jun;(7).	Excluído: estudo observacional
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. JAMA Oncol [Internet]. 2023 Sep 1;9(9):1230. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2807034	Estudo já incluído
Comite tumores Ginecologicos S, Grupo EVA. Ovário: tumores epiteliais. 2023; p30. In: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) [Internet]. 2023. p. 30. Available from: https://sboc.org.br/images/Diretrizes2023/pdf/Diretrizes_SBOC_2023_Ovario_epitelial_v9FINAL.pdf	Excluído: diretriz e consenso de especialistas
González Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology [Internet]. 2023 Oct;34(10):833 48. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753423007974	Excluído: diretriz e consenso de especialistas
American Society of Clinical Oncology (ASCO). American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2022. Understanding Maintenance Therapy. Available from: https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how%02cancer-treated/understanding-maintenance-therapy#:~:text=Maintainance	Excluído: diretriz e consenso de especialistas
NCCN Guidelines. Ovarian cancer: including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2024;version 1:246.	Excluído: diretriz e consenso de especialistas

Vulsteke C, Chambers SK, Pérez MJR, Chan JK, Raaschou Jensen N, Zhuo Y, et al. Tolerability of the niraparib individualized starting dose in the PRIMA/ENGOT OV26/GOG 3012 trial of niraparib first line maintenance therapy. Eur J Cancer [Internet]. 2024 Sep;208:114157. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095980492400813X	Excluído: Estudo publicado após a busca do PTC. Porém, trata-se de um Pos Hoc
National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE. 2021. Niraparib formaintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer afterresponse to first-line platinum-based chemotherapy [TA673]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta673 %0A	Excluído: Documento produzido por Agência de ATS
CADTH CA for D and T in H. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINALRECOMMENDATION. 2021. 19	Excluído: Documento produzido por Agência de ATS
The Scottish Medicines Consortium (SMC). The Scottish Medicines Consortium (SMC). 2021.Advice-niraparib (Zejula). Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/niraparib-zejula-full-smc2338 %0A	Excluído: Documento produzido por Agência de ATS
Pharmaceutics Benefits Advisory Committee (PBAC). SITE PBAC. 2022. p. 55 Public SummaryDocument–March 2022 PBAC Meeting-NIRAPARIB, Capsule 100 mg, Zejula	Excluído: Documento produzido por Agência de ATS
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 baselinebody weight and platelet count: Results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 tria Cancer [Internet]. 2023 Jun 15;129(12):1846–55. Available from: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.34706	Excluído: Trata-se de um estudo Pos Hoc, o que não corresponde à pergunta PICO.
Monk BJ, González-Martin A, Buckley L, Matulonis UA, Rimel BJ, Wu X, et al.Safety andmanagement of niraparib monotherapy in ovarian cancer clinical trials. InternationalJournal of Gynecologic Cancer. 2023 Jun;33(6):971–8	Excluído: revisão da literatura, o que não corresponde à pergunta PICO.

13.3 Contribuições para o tópico estudos econômicos

Além de umas poucas observações de que haveria economia de recursos, o principal comentário refere-se a observações enviadas pelo demandante sobre o impacto orçamentário. Como o demandante propõe um novo preço, R\$ 11.679,30 equivalente a um desconto de 40,10% em relação ao PF, a análise de custo efetividade foi atualizada para essa condição.

O novo preço promove uma redução de 5,4% na RCEI, passando de 192.893 R \$/QALY para 182.451 R \$/QALY. Não houve alterações significativa nas análises de probabilidade determinística e probabilística.

Tabela 14. Razão de custo-efetividade incremental para o desconto de 41,1% no preço.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
Desconto 37,8%					
Vigilância ativa	50.389	2,853	-	-	-
niraparibe	294.927	4,121	244.616	1,268	192.893
%					
Desconto 40,1%					
Vigilância ativa	50.389	2,853	-	-	-
niraparibe	281.763	4,121	231.184	1,268	182.451

Fonte: elaboração própria.

O demandante propõe comparar o niraparibe com o olaparibe ao preço de incorporação de R\$ 8.828,95 (conforme 131ª reunião Ordinária da CONITEC). Antes da análise, duas observações se fazem necessárias. Primeiro, o impacto orçamentário é uma avaliação complementar a do custo-efetividade. Como não foi feita esse estudo comparando o niraparibe com o olaparibe, a validade de qualquer conclusão é incerta. Segundo, para o cálculo do impacto orçamentário não basta comparar o preço dos medicamentos como foi feito pelo demandante. É preciso considerar outros custos envolvidos no processo e, principalmente no uso desses dois medicamentos, a probabilidade de progressão e morte, o custo do tratamento dos efeitos adversos, o custo do teste diagnóstico e do ciclo de descontinuação, fatores que interferem no tratamento e no custo. Portanto, a análise realizada refere-se ao custo de uso dos medicamentos e não expressam o impacto orçamentário.

Para essa estimativa de custo, como os dois medicamentos têm apresentações com caixas de 56 comprimidos (100 mg para o niraparibe e 150 mg para o olaparibe), são necessários, em um ciclo mensal, 60,88 comprimidos para o primeiro (dose de 200 mg diárias) e 121,76 para o segundo (dose de 600 mg diárias). O custo mensal do niraparibe seria de R\$ 13.188,55 (R\$ 12.132,38*60,88/56) e de R\$ 19.195,08 (8.828,95*121,76/56) para o olaparibe, representando um aumento de 45,54% do primeiro para o segundo. Além disso, o demandante supôs que o niraparibe e o olaparibe teriam a mesma probabilidade de descontinuidade no tratamento, devido a progressão da doença e morte e o tempo de duração fosse de 3 anos para o primeiro e dois para o segundo. Os efeitos adversos, probabilidade e tratamento não foram considerados, assim como o custo do teste diagnóstico, incluído na proposta do niraparibe, mas não na do olaparibe. O *market share* considerado foi de 10% no primeiro ano e de 50% no último ano.

Nesse cenário, em cinco anos para uma mesma população, o custo do niraparibe seria em torno de 364 milhões de reais e do olaparibe de 466 milhões de reais, representando uma diferença de 102 milhões de reais (22%) a favor do primeiro. Para o novo preço proposto, essa diferença seria de 115 milhões, significando uma redução de 25%.

13.4 Avaliação global das contribuições

Em resumo, todas as contribuições da consulta pública discordaram da recomendação preliminar da Conitec, ou seja, favoráveis à incorporação da tecnologia no SUS com a justificativa de representar uma alternativa adicional para a população-alvo. As contribuições sobre as evidências clínica não apresentaram novos resultados de estudos clínicos que não estivessem no dossiê e que pudesse alterar o parecer inicial. As contribuições relacionadas à avaliação econômica, no geral, sugeriram que a incorporação da tecnologia pode contribuir para reduzir o custo por aumentar a competição.

Uma nova proposta comercial foi feita pelo demandante que reduziu o RCEI para 182.451 R \$/QALY, ainda superior ao do limiar alternativo de 3 vezes o valor de referência para doenças graves. Também foi apresentado cenários sobre o custo do uso apenas do medicamento niraparibe versus o olaparibe. No novo preço ofertado, haveria uma economia de 115 milhões de reais.

14 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este relatório tem por objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para incorporação do medicamento niraparibe no SUS, para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA 1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em medicamentos derivados de platina.

O niraparibe se mostrou superior em comparação com placebo nos desfechos SLP, e TPTS em 34 meses, e apresentou semelhança nos desfechos SLP2, SG em 36 meses e qualidade de vida. Além disso, foi observado que eventos adversos de grau ≥ 3 foram mais frequentes no grupo niraparibe do que no grupo placebo, sendo os mais comuns: anemia, trombocitopenia, leucopenia e neutropenia. A qualidade da evidência, avaliada pela metodologia GRADE, foi alta para SLP, TPTS, EA comuns e EA grau ≥ 3 ; e moderada para qualidade de vida, SLP2 e SG.

Na avaliação econômica, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre o niraparibe e a vigilância ativa foi de R\$ 192.893/QALY. Esse valor é 60,7% acima do limiar de 120.000/QALY. Por sua vez, a diferença em QALYs do niraparibe foi de 1,268 representando um ganho em torno de 45% em relação a vigilância ativa. Na análise de sensibilidade determinística o item de maior impacto foi a estimativa da SLP para o niraparibe, enquanto na probabilística 50% dos resultados se situaram abaixo de um limiar de R\$ 160.000,00/QALY.

O impacto orçamentário foi calculado para um período de cinco anos, baseado no modelo de custo efetividade. Pelo método epidemiológico e de acordo, com o *market-share* proposto pelo demandante de 15% no primeiro ano, 23% no segundo, 28% no terceiro, 32% no quarto e 38% no quinto o número de pacientes elegíveis seria de 1227 a um custo de 345 milhões de reais. Par cenário alternativo, com um *market-share* de 10% no primeiro ano e atingindo 50% no último ano, o número de mulheres tratadas seria de 1.356 a um custo de 363 milhões.



Por fim, as agências internacionais, NICE, SMC, CADTH, PHARMAC, PBS e AEMPS, emitiram resoluções sobre o financiamento para indicação de niraparibe, como tratamento de manutenção em monoterapia pacientes adultas com câncer epitelial de ovário avançado (estágios FIGO III e IV) trompas de falópio de alto grau ou peritoneal primário, que estão em resposta (completa ou parcial) após completar uma primeira linha de quimioterapia baseado em medicamentos derivados de platina. O monitoramento do horizonte tecnológico não identificou tecnologias potenciais para tratamento de manutenção de pessoas com câncer de ovário com mutação BRCA, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de medicamentos derivados de platina.

15 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, em sua 136^a Reunião Ordinária, realizada no dia 04/12/2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do niraparibe para o tratamento de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio e peritoneal primário) de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III e IV) com mutação nos genes BRCA 1/2 que respondem a quimioterapia de primeira linha, baseada em platina. Considerou-se que as incertezas clínicas (em particular sobre a sobrevida global) e econômicas, mesmo depois do ajuste de preço sugerido pelo demandante, continua razão de custo-efetividade incremental (RCEI) acima do limiar recomendado para doenças graves. Assim, foi assinado o registro de deliberação nº 950/2024.

16 DECISÃO

O PORTARIA SECTICS/MS Nº 5, DE 31 DE JANEIRO DE 2025 Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, niraparibe como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA 1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em medicamentos derivados de platina.

Ref.: 25000.064038/2024-17.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o niraparibe como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA 1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em medicamentos derivados de platina.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:
<https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

17 REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=25. 2024. Cancer Today.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2023. Incidência de Câncer no Brasil. 2023.
3. GlaxoSmithKline. 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. 2024.
4. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à saúde. Secretaria de ciência tecnologia e insumos estratégicos. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia maligna epitelial de ovário [Internet]. Brasilia; 2019 Feb [cited 2024 May 29]. Available from: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/05/Relatorio_DDT_NeoplasiaMalignaEpitelialdeOvario_2019.pdf
5. 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 (Technology appraisal guidance) [Internet]. 2021. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ta673
6. Jammal MP, de Lima CA, Murta EFC, Nomelini RS. A prevenção do câncer de ovário ainda é uma recomendação de nossos avós? Vol. 39, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia. Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia; 2017. p. 676–85.
7. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Zejula® (niraparib) en tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino [Internet]. Madrid; 2022 Jul [cited 2024 May 29]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-zejula-niraparib-en-tratamiento-de-mantenimiento-en-monoterapia-de-pacientes-adultas-con-cancer-de-ovario-epitelial-de-alto-grado-avanzado-estadios-f/>
8. Comitê de Tumores Ginecológicos SBOC, Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos. Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Ovário: tumores epiteliais [Internet]. Rio de Janeiro; 2024 May [cited 2024 May 30]. Available from: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/25---Diretrizes-SBOC-2024---Ovario-epitelial-v5-FINAL.pdf>

9. Van Den Broek AJ, Van't Veer LJ, Hooning MJ, Cornelissen S, Broeks A, Rutgers EJ, et al. Impact of age at primary breast cancer on contralateral breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2016 Feb 10 [cited 2024 May 30];34(5):409–18. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2015.62.3942>
10. Mafficini A, Simbolo M, Parisi A, Rusev B, Luchini C, Cataldo I, et al. BRCA somatic and germline mutation detection in paraffin embedded ovarian cancers by next-generation sequencing. *Oncotarget* [Internet]. 2016;7(2). Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
11. Giornelli G, Gallardo D, Hegg R, Gomez Abuin G, De M, Vega L, et al. FLABRA, Frontline Approach for BRCA Testing in an Ovarian Cancer Population: A Latin America Epidemiologic Study. *Future Oncology* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 1];17(13):1601–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ifon20>
12. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for ovarian cancer updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. Vol. 319, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2018. p. 595–606.
13. Organização Mundial da Saúde (OMS). Organização Mundial da Saúde. 2024 [cited 2024 May 30]. p. 1–1 International Classification of Diseases 11th Revision: The global standard for diagnostic health information. Available from: https://icd.who.int/ct/icd11_mms/en/2024-01
14. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Jun 7];155(S1):61–85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9298325/pdf/IJGO-155-61.pdf>
15. Foley OW, Rauh-Hain BJA, Del Carmen MG. Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: An Update on Treatment [Internet]. Vol. 27, *ONCOLOGY*. 2013. Available from: <https://www.cancernetwork.com/view/recurrent-epithelial-ovarian-cancer-update-treatment>
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Página inicial [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
17. GlaxoSmithKline. Bula Zejula ® GlaxoSmithKline Brasil Ltda [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 6]. p. 1–17. Available from: <https://br.gsk.com/media/6875/zejula.pdf>
18. EMA - European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula#authorisation-details>. 2024. p. 1–5 Authorization details Zejula.

19. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 7]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>
20. Brasil. Ministério da Gestão e Inovação em Serviços Públicos. <https://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais>. 2024. p. 1–1 Painel de Preços.
21. 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 (Online)*. 2016;355.
22. 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 (Online)*. 2017;358.
23. Oxman AD. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ [Internet]*. 2004 Jun 17 [cited 2024 Jul 7];328(7454):1490. Available from: <https://www.bmjjournals.org/content/328/7454/1490>
24. 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. *New England Journal of Medicine*. 2019 Dec 19;381(25):2391–402.
25. 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. In: *JAMA Oncology*. American Medical Association; 2023. p. 1230–7.
26. Barretina-Ginesta MP, 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 [Internet]*. 2022 Jan 22;14:175883592211261. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17588359221126149>
27. 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. Vol. 24, *Expert Review of Anticancer Therapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2024. p. 59–69.
28. 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.

29. 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 May 1;184:168–77.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2º. Brasília – DF.; 2014. 132 p.
31. Liu Q, Charleston MA, Richards SA, Holland BR. Performance of Akaike Information Criterion and Bayesian Information Criterion in Selecting Partition Models and Mixture Models. *Syst Biol*. 2023 Jan 1;72(1):92–105.
32. Collet D. Modelling Survival Data in Medical Research. Fourth edition. | Boca Raton : Taylor and Francis, 2023. | Series: Chapman & Hall/CRC texts in statistical science [Internet]. 2023. Available from: <https://www.routledge.com/>
33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (CDF review TA528) Committee Papers. 2018.
34. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. (CDF review TA528) Committee Papers. 2022.
35. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Committee discussion. Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Technology appraisal guidance TA784. 2022.
36. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. [cited 2024 Jun 20]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?edicao=38448>
37. GlaxoSmithKline. Modelo de Sobrevida Particionado. 2024.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde. 2021 [cited 2024 Jun 22]. Banco de Preços em Saúde. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
39. Brasil. Ministério da Gestão e da Inovação em Serviços Públicos. SIASG — Portal de Compras do Governo Federal [Internet]. [cited 2024 Aug 22]. Available from: <https://www.gov.br/compras/pt-br/acesso-a-informacao/institucional/siasg>

40. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabela 7358: População, por sexo e idade [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 1]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/7358>
41. Paulino E, Cristina de Melo A, Lopes Silva-Filho A, de Freitas Maciel L, Claudio Santos Thuler L, Goss P, et al. Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. 2020 [cited 2024 Jul 1]; Available from: <https://ascopubs.org/authors/open-access>
42. Kemp Z, Ledermann JA, Ledermann JA. International Journal of Women's Health Update on first-line treatment of advanced ovarian carcinoma. Int J Womens Health [Internet]. 2013 [cited 2024 Jul 1];5–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S30231>
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Final appraisal document-Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer [Internet]. London; 2022 Jun [cited 2024 Jun 8]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta784/documents/final-appraisal-determination-document>
44. Scottish Medicines Consortium (SMC). niraparib-zejula-final-april-2020-amended-4521docx-for-website [Internet]. 2021 Apr [cited 2024 Jun 28]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5941/niraparib-zejula-final-april-2020-amended-4521docx-for-website.pdf>
45. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH DRUG REIMBURSEMENT REVIEW Pharmacoeconomic Report for Niraparib (Zejula) [Internet]. 2021 [cited 2024 May 28]. Available from: [/www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10203NiraparibOC_inEGR_REDACT-ABBREV_Post_03Jul2020_final.pdf](http://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10203NiraparibOC_inEGR_REDACT-ABBREV_Post_03Jul2020_final.pdf)
46. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <https://www.ovariancancer.net.au/news/expanded-listing-announcement-niraparib>. 2024. p. 1–3 Expanded Listing Announcement: Niraparib Now Accessible on PBS for Patients with HRD.
47. PHARMAC - Pharmaceutical Management Agency. PHARMAC. 2024 [cited 2024 Jun 8]. p. 1–3 Summary of decision_niraparib for ovarian cancer - Pharmac _ New Zealand Government. Available from: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/news/summary-of-decision-niraparib-for-ovarian-cancer>
48. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Report on the Deliberation Results [Internet]. 2020 Aug [cited 2024 May 28]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000245811.pdf>

49. CONETEC - Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica. <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/consultas-publicas-vigentes>. 2024. p. 1–1 Consultas públicas vigentes.
50. ClinicalTrials. Home [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
51. Clarivate Analytics. Drug report [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
52. U.S. Food and Drug Administration. Página inicial [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 7]. Available from: <https://www.fda.gov/>
53. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à saúde. Secretaria de ciência tecnologia e insumos estratégicos. Portaria Conjunta N° 01 de 07 de Janeiro de 2019. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. [Internet]. 2019. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,
54. Herzog TJ, Armstrong DK, Brady MF, Coleman RL, Einstein MH, Monk BJ, et al. Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper. *Gynecol Oncol*. 2014 Jan;132(1):8–17.
55. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Annals of Oncology*. 2024 Nov 1;
56. Monk BJ, González-Martin A, Buckley L, Matulonis UA, Rimel BJ, Wu X, et al. Safety and management of niraparib monotherapy in ovarian cancer clinical trials. Vol. 33, *International Journal of Gynecological Cancer*. BMJ Publishing Group; 2023. p. 971–81.
57. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Dec;375(22):2154–64.
58. 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. *New England Journal of Medicine*. 2019 Dec 19;381(25):2391–402.

18 Anexo 1 - Estratégia de busca apresentados pelo demandante e pelos pareceristas

Estratégia Demandante	Resultados	Estratégia Secretaria Executiva	Resultados
MEDLINE			
<pre>((("Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms" OR "Neoplasm, Ovarian" OR "Ovarian Neoplasm" OR "Ovary Neoplasms" OR "Neoplasm, Ovary" OR "Neoplasms, Ovary" OR "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</pre>	<p>Março/2024 256 registros</p>	<p>#1 "Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasm*" OR "Ovary Neoplasm*" OR "Ovary Cancer*" OR "Ovarian Cancer*" OR "Cancer of Ovary" OR "Cancer of the Ovary" OR "ovary tumor" OR "neoplasm of the ovary" OR "neoplasms of the ovary" OR "neoplastic ovar*" OR "ovarian neoplasia" OR "ovarian neoplasm*" OR "ovarian tumor" OR "ovarian tumorigenesis" OR "ovarian tumour" OR "ovarium tumor" OR "ovary neoplasm" OR "ovary tumorigenesis" OR "ovary tumour" OR "tumor of the ovary" OR "tumors of the ovary" OR "tumour of the ovary" OR "tumours of the ovary" OR "Genes, BRCA2"[Mesh] OR "BRCA2 Gene*" OR "BRCA2 Protein"[Mesh] OR "BRCA2 Protein" OR "FANCD1 Protein" OR "BRCA2 Gene Product" OR "Breast Cancer 2 Gene Product" OR BRCA2 OR "protein brca2" OR "BRCA2 protein"</p> <p>#2 "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</p> <p>#3 "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR review[pt] OR systematic review[pt] OR systematic literature review[pt] OR systematic scoping review[pt] OR systematic narrative review[pt] OR systematic qualitative review[pt] OR systematic review[pt]</p>	<p>Junho/2024 255 registros</p>

("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])))	NOT	systematic evidence review[pt] OR systematic quantitative review[pt] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[pt] OR systematic mixed studies review[pt] OR systematic mapping review[pt] OR systematic cochrane review[pt] OR systematic search review[pt] OR systematic integrative review[pt] OR umbrella review[pt] OR meta-analysis[pt] OR overview[tw] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "double-blind method"[Mesh] OR "single-blind method"[Mesh] OR "evaluation studies as topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "clinical trial"[pt] OR "Randomized Controlled Trial" OR random*[tw] OR mask*[tw] OR blind*[tw] OR "evaluation studies"[pt] OR "comparative study"[pt] #4 #1 AND #2 AND #3	
--	-----	---	--

LILACS

("Neoplasias Ovarianas" OR "Ovarian Neoplasms" OR "Neoplasias Ováricas" OR "Ovarian Cancer" OR "Ovary cancer") AND ("niraparib" OR "Zejula")	Março/2024 1 registro	#1 MH:"Ovarian Neoplasms" OR "Ovarian Neoplasm*" OR "Ovary Neoplasm*" OR "Ovary Cancer*" OR "Ovarian Cancer*" OR "Cancer of Ovary" OR "Cancer of the Ovary" OR "ovary tumor" OR "neoplasm of the ovary" OR "neoplasms of the ovary" OR "neoplastic ovar*" OR "ovarian neoplasia" OR "ovarian neoplasm*" OR "ovarian tumor" OR "ovarian tumorigenesis" OR "ovarian tumour" OR "ovarium tumor" OR "ovary neoplasm" OR "ovary tumorigenesis" OR "ovary tumour" OR "tumor of the ovary" OR "tumors of the ovary" OR "tumour of the ovary" OR "tumours of the ovary" OR MH:"Genes, BRCA2" OR "BRCA2 Gene*" OR MH:"BRCA2 Protein" OR "BRCA2 Protein" OR "FANCD1 Protein" OR "BRCA2 Gene Product" OR "Breast Cancer 2 Gene Product" OR BRCA2 OR "protein brca2" OR "BRCA2 protein"	Junho/2024 2 registros
--	--------------------------	---	---------------------------

		#2 MH:niraparib OR niraparib OR "2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2H-indazole-7-carboxamide" OR Zejula OR "MK 4827" OR MK4827 OR MK-4827 #3 #1 AND #2	
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, Ovarian" 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	Março/2024 3 registros (revisões cochrane)	#1 MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Genes, BRCA2] explode all trees #3 MeSH descriptor: [BRCA2 Protein] explode all trees #4 "Ovarian Neoplasm" OR "Ovary Neoplasm" OR "Ovary Cancer" OR "Ovarian Cancer" OR "Cancer of Ovary" OR "Cancer of the Ovary" OR "ovary tumor" OR "neoplasm of the ovary" OR "neoplasms of the ovary" OR "neoplastic ovary" OR "ovarian neoplasia" OR "ovarian neoplasm" OR "ovarian tumor" OR "ovarian tumorigenesis" OR "ovarian tumour" OR "ovarium tumor" OR "ovary neoplasm" OR "ovary tumorigenesis" OR "ovary tumour" OR "tumor of the ovary" OR "tumors of the ovary" OR "tumour of the ovary" OR "tumours of the ovary" OR "BRCA2 Gene" OR "BRCA2 Protein" OR "FANCD1 Protein" OR "BRCA2 Gene Product" OR "Breast Cancer 2 Gene Product" OR BRCA2 OR "protein brca2" OR "BRCA2 protein" #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 niraparib OR "2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2H-indazole-7-carboxamide" OR Zejula OR "MK 4827" OR MK4827 OR MK-4827 #7 #5 AND #6	Junho/2024 3 registros (revisões cochrane)
EMBASE			
('ovary tumor')/exp OR 'ovarian neoplasia' OR 'ovarian neoplasm' OR 'ovarian neoplasms' OR 'ovarian	Março/2024 421 registros	#1 'ovary tumor')/exp OR 'ovary tumor' OR 'ovary neoplasm*' OR 'ovary cancer*' OR 'ovarian	Junho/2024 252 resultados

<p>tumor' OR 'ovarian tumour' OR 'ovarium tumor' OR 'ovarium tumour' OR 'ovary neoplasm' OR 'ovary tumor' OR 'ovary tumour 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 tosilate' 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')</p>		<p>cancer*' OR 'cancer of ovary' OR 'cancer of the ovary' OR 'ovary tumor' OR 'neoplasm of the ovary' OR 'neoplasms of the ovary' OR 'neoplastic ovar*' OR 'ovarian neoplasia' OR 'ovarian neoplasm*' OR 'ovarian tumor' OR 'ovarian tumorigenesis' OR 'ovarian tumour' OR 'ovarium tumor' OR 'ovary neoplasm' OR 'ovary tumorigenesis' OR 'ovary tumour' OR 'tumor of the ovary' OR 'tumors of the ovary' OR 'tumour of the ovary' OR 'tumours of the ovary' OR 'BRCA2 protein'/exp OR 'BRCA2 protein' OR 'FANCD1 protein' OR 'Fanconi anaemia complementation group D1 protein' OR 'Fanconi anaemia group D1 protein' OR 'Fanconi anemia complementation group D1 protein' OR 'Fanconi anemia group D1 protein' OR 'protein brca2' OR 'protein FANCD1' OR 'BRCA2 protein' OR BRCA2</p> <p>#2 'niraparib'/exp OR 'niraparib' OR '#2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] 2 hydroindazole 7 carboxamide' OR '#2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] 2h indazole 7 carboxamide' OR '#2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] indazole 7 carboxamide' OR '#2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] 2 hydroindazole 7 carboxamide' OR '#2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] 2 carboxamide' OR '#2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] 2h indazole 7 carboxamide' OR '#2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] indazole 7 carboxamide' OR 'gsk 3985771' OR 'gsk3985771' OR 'jnj 64091742' OR 'jnj64091742' OR 'l 001946812' OR 'l001946812' OR 'mk 4827' OR 'mk4827' OR 'niraparib 4 methylbenzenesulfonate' OR 'niraparib hydrochloride' OR 'niraparib tosilate' OR 'niraparib tosylate' OR 'zejula' OR 'zl 2306' OR 'zl2306'</p> <p>#3 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised</p>
--	--	---

		<p>controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis'</p> <p>#4 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	
Google Scholar			
-	-	("Ovarian Cancer" OR "Ovary Neoplasm" OR BRCA2) AND (niraparib OR Zejula) AND ("randomized controlled trial" OR RCT OR "systematic review" OR meta-analysis OR "meta analysis")	Junho/2024 5 registros

Legenda: Elaboração própria. CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

19 Anexo 2 - Avaliação do risco de viés (RoB2) apresentado pelo demandante (GlaxoSmithKline do Brasil)



Fonte: (4)



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**