

Brasília, DF | Abril de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Olaparibe

para tratamento de manutenção do câncer de ovário (incluindo trompas de Falópio ou peritoneal primário), seroso ou endometriode, recém diagnosticado, 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 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@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

DIVISÃO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – DATS/CONPREV/INCA/MS

Laura Augusta Barufaldi – DATS/CONPREV/INCA/MS

Isabel Cristina de Almeida Santiago – DATS/CONPREV/INCA/MS

Aline do Nascimento – DATS /CONPREV/INCA/MS

Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque – DATS/CONPREV/INCA/MS

Cláudia Lima Vieira – DATS /CONPREV/INCA/MS

Raphael Duarte Chança – DATS/CONPREV/INCA/MS

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes – DATS/CONPREV/INCA/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

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

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Revisão

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - 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 Complexo 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 do Complexo Econômico-Industrial 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tempo de duração da sobrevida livre de progressão a cada recidiva em mulheres com câncer de ovário.....	23
Figura 2. Estimativas da sobrevida global. HR: hazard ratio; NR: não alcançado; OS: sobrevida global.	35
Figura 3 - Avaliação do risco de viés dos ECR por desfecho, a partir da ferramenta RoB 2.0.....	37
Figura 4 - Taxa de mortalidade estimada pelo IBGE segundo idade da população	46
Figura 5 - Curvas de Sobrevida livre de progressão e Sobrevida global extrapoladas para o horizonte de 600 meses através do método de <i>hazards</i>	46
Figura 6 - Comparativo das curvas extraídas do estudo SOLO1 e das curvas extrapoladas pelo método de <i>hazard</i> para o braço do Olaparibe.	47
Figura 7 - Estados de transição do modelo econômico.	49
Figura 8 - Representação do modelo para o braço do olaparibe onde apenas uma proporção da população possui a mutação BRCA e utilizará o medicamento.....	50
Figura 9 – Análise de sensibilidade determinística. Diagrama de tornado do modelo econômico de olaparibe <i>versus</i> placebo.	52
Figura 10 - Análise de sensibilidade probabilística da efetividade incremental em relação ao custo incremental, segundo tecnologias avaliadas.	52
Figura 11. Taxa de mortalidade estimada pelo IBGE segundo idade da população.	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estadiamento do câncer de ovário	19
Quadro 2 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia: olaparibe.....	23
Quadro 3 - Reações adversas com o medicamento olaparibe.....	27
Quadro 4 - Preço do olaparibe.....	29
Quadro 5 - Acrônimo PICOS da avaliação de tecnologia completa do olaparibe	31
Quadro 6 - Caracterização dos estudos considerados para elaboração do relatório.	33
Quadro 7 - Resultados de eficácia para o uso de olaparibe em comparação ao placebo.	34
Quadro 8 - Resultados de eficácia para o uso de olaparibe em comparação ao placebo.	34
Quadro 9 - Resultados de segurança para o uso de olaparibe em comparação ao placebo.	36
Quadro 10 - Avaliação da qualidade da evidência a partir da ferramenta GRADE.	39
Quadro 11. Pontos divergentes entre os dossiês recebidos pelo DGITS em relação à evidência clínica	42

Quadro 12 - Características do modelo de análise de custo-efetividade.	44
Quadro 13 - Parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade.	47
Quadro 14 - Procedimento do SIGTAP relacionados a quimioterapia para tratamento de câncer de ovário.	55
Quadro 15 – Parâmetros adotados para o cálculo da população elegível pelo método epidemiológico.	56
Quadro 16 - Recomendação das Agências de ATS para incorporação do tratamento de carcinoma de ovário.	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estimativas de utilidade média nos estados de saúde relacionados ao câncer de ovário.	45
Tabela 2 - Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento em primeira linha do LLC.	51
Tabela 3. Razão de custo-efetividade incremental do demandante externo.	54
Tabela 4 - Número de pacientes tratados com os procedimentos de quimioterapia de câncer de ovário de 2018 a 2022.	55
Tabela 5 - Total de pacientes com câncer de ovário, elegível ao tratamento com olaparibe, no período de 2024 a 2028.	56
Tabela 6 - Custos médios anuais por paciente por braço de intervenção.	57
Tabela 7 - <i>Market share</i> para a incorporação de olaparibe ao longo de 5 anos.	57
Tabela 8 - Resultados da análise de impacto orçamentário (cenário alternativo 1)	57
Tabela 9 - Resultados da análise de impacto orçamentário (cenário alternativo 2)	57
Tabela 10. Impacto orçamentário da incorporação de olaparibe no SUS, calculado pelo demandante externo.	58

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	14
2. CONFLITOS DE INTERESSE	14
3. RESUMO EXECUTIVO.....	15
4. INTRODUÇÃO	17
4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	17
4.2 Diagnóstico e estadiamento	18
4.3 Tratamento recomendado.....	21
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	23
5.1 Preço da tecnologia	29
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	30
6.1 Busca e seleção de evidências – revisões sistemáticas	30
6.2 Busca, seleção e síntese de evidências – ensaios clínicos randomizados.....	30
6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia	34
6.3.1 Sobrevida Livre de Progressão (SLP).....	34
6.3.2 Sobrevida Global (SG).....	34
6.3.3 Desfechos de Qualidade de Vida	35
6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia	36
6.4.1 Eventos Adversos (EA).....	36
6.5 Avaliação do risco de viés dos estudos	37
6.6 Certeza geral das evidências (GRADE).....	37
6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	42
6.8 Considerações sobre a demanda externa	42
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	43
7.1 Avaliação econômica	43
7.1.1 População-alvo.....	44
7.1.2 Perspectiva	44
7.1.3 Horizonte temporal	44
7.1.4 Taxa de desconto.....	44
7.1.5 Desfechos de saúde.....	44
7.1.6 Estimativa de recursos e custos.....	47

7.1.7 Abordagem analítica	49
7.1.8 Análise de sensibilidade.....	50
7.1.9 Resultados	51
7.1.10 Considerações sobre a demanda externa	52
7.2 Impacto orçamentário	55
7.2.1 Considerações sobre a demanda externa	58
8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	59
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	59
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	60
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE	62
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	63
14. REFERÊNCIAS.....	64
15. APÊNDICES	67
<i>Apêndice 1. Estratégia de busca patentária</i>	<i>67</i>
<i>Apêndice 2. Resultados da busca patentária.....</i>	<i>68</i>
<i>Apêndice 3. Estrutura da pergunta de pesquisa conforme os componentes do acrônimo PICOS para a avaliação de iPARPs registrados na ANVISA.....</i>	<i>69</i>
<i>Apêndice 4. Estratégias de busca empregadas para busca de revisões sistemáticas sobre olaparibe e niraparibe, segundo plataforma de busca.....</i>	<i>70</i>
<i>Apêndice 5. Fluxograma de seleção das revisões sistemáticas sobre olaparibe e niraparibe.....</i>	<i>73</i>
<i>Apêndice 6. Estratégias de busca empregadas, para a busca de ensaios clínicos randomizados sobre olaparibe e niraparibe, segundo plataforma de busca.....</i>	<i>74</i>
<i>Apêndice 7. Fluxograma de seleção dos ensaios clínicos randomizados sobre olaparibe.....</i>	<i>77</i>
16. ANEXOS	78
<i>Anexo A – Custos utilizados pelo demandante externo.....</i>	<i>78</i>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise das evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para incorporação do medicamento olaparibe 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), seroso ou endometriode, recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA 1/2, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

Esta demanda foi submetida pelo Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde (INCA/MS) e o dossiê foi elaborado pela Divisão de Avaliação de Tecnologias em Saúde (DATS) desta instituição.

De forma complementar, acrescentou-se a este relatório a análise crítica da demanda submetida pela empresa AstraZeneca do Brasil Ltda, visto que se trata de um pedido de incorporação do mesmo medicamento para a mesma indicação.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: olaparibe

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

Demandante interno: Instituto Nacional de Câncer (INCA/MS).

Demandante externo: AstraZeneca do Brasil LTDA

Introdução: o câncer de ovário é o nono tipo mais incidente entre as mulheres no mundo, correspondendo a 3,6% de todos os cânceres femininos em 2020. No Brasil, o número estimado de novos casos de câncer de ovário, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 7.310 casos, correspondendo a um risco estimado de 6,62 casos novos a cada 100 mil mulheres. Os genes BRCA1 e BRCA2 estão entre os genes mais frequentemente mutados no carcinoma seroso ovariano de alto grau, responsável pela grande maioria das mortes por câncer de ovário. Aproximadamente 25% das mulheres diagnosticadas com carcinoma seroso de alto grau apresentam mutações germinativas deletérias em BRCA1 ou BRCA2. Os inibidores da enzima poli-ADP-ribose polimerase (iPARP) têm sido estudados pela sua atividade em pacientes com câncer de ovário, principalmente naquelas com mutação em BRCA1 e 2. No Brasil, apenas olaparibe e niraparibe possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Até a chegada destes medicamentos, o tratamento das pacientes se baseava em quimioterapia com derivados de platina, seguido por vigilância ativa.

Pergunta: olaparibe é seguro e eficaz para o tratamento de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recém diagnosticado, seroso ou endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado, com mutação BRCA 1/2, e responsivo (resposta completa ou parcial) à quimioterapia à base de platina?

Evidências clínicas: o estudo SOLO-1 é o principal para a análise de eficácia de olaparibe. Após cinco anos de seguimento o olaparibe apresentou redução de 67% no risco de óbito ou progressão da doença na comparação com o grupo que recebeu placebo (HR: 0,33; IC 95%: 0,25 a 0,43). A mediana de SLP foi de 56 meses (IC 95%: 41,9 a não alcançada) para o grupo que recebeu olaparibe em comparação com 13,8 meses (IC 95%: 11,1 a 18,2) para o grupo placebo. Os pacientes que receberam olaparibe tiveram redução do risco de óbito de 45% em comparação ao grupo com placebo (HR: 0,55; IC 95%: 0,40 a 0,76). A mediana de SG não foi alcançada para o grupo com olaparibe e para o grupo placebo foi de 75,2 meses (IC 95%: 65,4 a não alcançado; $p < 0,0001$), após sete anos de seguimento. Após 40 meses de seguimento foram relatados os primeiros desfechos de qualidade de vida relacionados a saúde (QVRS) e evidenciou-se que não houve diferença clinicamente significativa na pontuação *Trial Outcome Index* (TOI) aos 24 meses, tanto intragrupo, como entre os grupos olaparibe e placebo. Nos relatos de maior tempo de seguimento do estudo SOLO1, observou-se uma quantidade maior de suspensão do tratamento devido a eventos adversos (EA) no grupo olaparibe (11,9% em sete anos e 11,5% em cinco anos) em relação ao grupo placebo (3,1% em sete anos e 2,3% em cinco anos). Nos dois seguimentos não foram relatadas mortes decorrentes de eventos adversos. Houve maior quantidade de EA graus ≥ 3 no grupo olaparibe (39,6% em sete anos e 43,6% em cinco anos) em comparação com placebo (20,0% em sete anos e 21,54% em cinco anos). Os EA de graus ≥ 3 mais frequentes foram: anemia, neutropenia, fadiga/astenia, náusea e trombocitopenia. Com exceção da trombocitopenia, todos os demais foram mais frequentes no grupo com olaparibe.

Avaliação econômica: Foi realizado um estudo de custo-utilidade com modelo de sobrevida particionada a partir de uma coorte hipotética, com horizonte temporal de cinquenta anos. Com os resultados do demandante interno, olaparibe possui um custo incremental de R\$42.956,37, proporcionando um ganho incremental de 0,35 QALYs em relação a alternativa de não usar o medicamento. Isso resulta em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$121.480,79/QALY. O custo do olaparibe e as variações na curva de sobrevida global do medicamento foram as variáveis que mais impactaram o modelo. Com os resultados do demandante externo, olaparibe tem custo incremental de aproximadamente R\$ 256 mil, ganho incremental de 2,50 QALYs e uma RCEI de aproximadamente R\$ 103 mil/QALY.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O custo do medicamento e a taxa de desconto foram as variáveis que mais impactaram o modelo. O demandante externo não testou o impacto das variações na curva de sobrevida global.

Análise de impacto orçamentário: a incorporação de olaparibe no SUS implicaria em custo incremental de R\$ 12.280.415,20 no primeiro ano e R\$ 103.276.320,96, no quinto ano, se considerar a população elegível de 564 e 639 pacientes respectivamente, estimada pelo método epidemiológico, informada pelo demandante interno. Nos cálculos do demandante externo, o impacto orçamentário seria de aproximadamente R\$ 6,9 milhões no primeiro ano e R\$ 85,9 milhões no quinto ano, considerando a população elegível estimada pelo método epidemiológico, que resultou em 564 pacientes no primeiro ano e 580 no quinto ano.

Recomendações internacionais: as quatro agências de ATS consultadas (NICE, SMC, CADTH e PBAC) recomendam o uso de olaparibe como uma opção de tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado, com mutação BRCA, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram identificadas tecnologias para compor o esquema terapêutico de mulheres adultas com câncer de ovário, que atenda as características desta demanda.

Perspectiva do Paciente: A Chamada Pública nº 51/2023 foi aberta durante o período de 29/12/2023 a 21/01/2024, com o total de 26 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir da indicação consensual por parte do grupo de inscritos. Após investigar dor abdominal, a participante foi diagnosticada no segundo semestre de 2021 com carcinomatose peritoneal, com câncer primário no ovário em estágio avançado e mutação no BRCA 2. Realizou o tratamento inicial com cinco sessões de quimioterapia, que contribuíram para a preservação do fígado e intestino, seguido por cirurgia citorrredutora na região do abdômen, com a remoção de sete órgãos. Desde então, faz uso do olaparibe, com a possibilidade de suspensão, tendo em vista que os seus exames apresentam melhora. Além disso, mencionou obter muitos benefícios em termos de facilidades de uso e ausência de eventos adversos graves.

Considerações finais: Na avaliação econômica foi verificado que o olaparibe possui um custo incremental de R\$ R\$42.956,37 proporcionando um ganho incremental de 0,35 QALYs em relação a alternativa de não usar o medicamento. Isso resulta em uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) de R\$121.480,79/QALY, valor muito próximo ao limiar de R\$120.000/QALY. Como todo modelo possui incertezas e 49% das simulações ficaram abaixo do limiar, pode-se considerar que a tecnologia possui uma boa relação entre custo efetividade de acordo com a disposição a pagar do SUS para tecnologias usadas em doenças graves. Quanto ao impacto orçamentário, a soma chegou a R\$281.908.493,29 ao final de cinco anos, podendo chegar a R\$ 457.754.445,57 se o *market share* chegar a 70% no último ano. Essa é a maior incerteza desse cálculo para um sistema de saúde que recentemente mudou sua política de atenção oncológica. Todas as diferenças observadas entre os dossiês submetidos pelo demandante interno e externo foram abordadas ao longo deste relatório.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 10 de abril de 2024, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do olaparibe para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), seroso ou endometriode, recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA 1/2, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina. Apesar do reconhecimento da eficácia da tecnologia, esta recomendação partiu da expectativa dos membros do comitê de um comprometimento por parte do fabricante, quanto ao fornecimento do teste somático de identificação de mutação nos genes BRCA1 e/ou BRCA2 a todas as pacientes com esse perfil de câncer de ovário. Apesar do relato no dossiê da demanda externa de que o teste seria fornecido pela AstraZeneca às pacientes com o perfil específico de carcinoma de ovário aqui abordado, torna-se imprescindível um maior esclarecimento quanto aos termos deste compromisso, principalmente em relação à quantidade de testes a ser disponibilizada e por quanto tempo esta oferta estará garantida.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de ovário é o nono tipo mais incidente entre as mulheres no mundo, correspondendo a 3,60% de todos os cânceres femininos em 2020 (1). Mundialmente foram contabilizados 313.959 novos casos de câncer de ovário para o ano de 2020, enquanto o número de mortes para este mesmo período foi contabilizado em 207.252 (2). No Brasil, o número estimado de novos casos de câncer de ovário, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 7.310 casos, correspondendo a um risco estimado de 6,62 casos novos a cada 100 mil mulheres. O câncer de ovário ocupa a 19ª posição entre os tipos mais frequentes de câncer entre brasileiros, sem considerar os tumores de pele não melanoma, e é o oitavo câncer mais incidente nas mulheres dessa população. Em termos de mortalidade no Brasil, ocorreram, em 2020, 3.920 óbitos por câncer de ovário, equivalendo a 3,62 mortes para cada 100 mil mulheres (1).

Este tipo de câncer ocorre predominantemente na pós-menopausa. Dentre os fatores de risco estão: mutações nos genes BRCA (*Breast Cancer*) 1 e 2, história familiar de câncer de ovário em parente de primeiro grau, história familiar de câncer de mama, menarca precoce, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal. Enquanto a exposição a todas as formas de amianto está associada ao câncer de ovário, sobrepeso e obesidade estão associados a aumentos modestos do risco. Multiparidade, uso prolongado de contraceptivos orais e ligadura tubária constituem fatores protetivos (1).

Os genes BRCA1 e BRCA2 estão entre os genes mais frequentemente mutados no carcinoma seroso ovariano de alto grau, responsável pela grande maioria das mortes por câncer de ovário. Os genes BRCA1 e BRCA2 são parceiros-chave do sistema de reparo de DNA de recombinação homóloga (HR), juntamente com outros genes. De fato, mutações germinativas e somáticas nos genes HR ocorrem em cerca de 30% das pacientes com carcinoma de ovário, dos quais até 75% estão nos genes BRCA1 e BRCA2. Pacientes portadoras de mutação germinativa ou somática BRCA1/BRCA2 foram associadas a um melhor prognóstico e a uma melhor resposta à terapia à base de platina (3). Aproximadamente 25% das mulheres diagnosticadas com carcinoma seroso de alto grau tubo-ovariano apresentam mutações germinativas deletérias em BRCA1 ou BRCA2, características da síndrome hereditária do câncer de mama e de ovário, enquanto mutações somáticas foram detectadas em 3–7% (1). O estudo FLABRA, que contou com uma amostra de 411 indivíduos, ao avaliar a prevalência de mutações BRCA em população com câncer de ovário, na América Latina, observou uma prevalência de 28% de mutações em gene BRCA, sendo que para população brasileira, essa prevalência foi de 24% (4).

Pacientes com câncer de ovário com deficiências de recombinação homóloga (HRD) apresentam comportamentos clínicos específicos e foram observadas respostas melhoradas a tratamentos, como quimioterapia à base de platina e inibidores da polimerase poli ADP-ribose (iPARP). Mutações germinativas nos genes BRCA 1/2 são os mecanismos mais conhecidos de deficiência de recombinação homóloga. No entanto, outros mecanismos, tais como mutações germinativas e somáticas em outros genes de recombinação homóloga e modificações epigenéticas, também

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

foram implicados na deficiência de recombinação homóloga. A etiologia mais descrita da HRD é a mutação de genes envolvidos no reparo da recombinação homóloga e as mutações germinativas BRCA 1/2 são a etiologia mais conhecida de HRD (5). As Mutações somáticas de BRCA1/2 e mutações em outros genes de HR têm um impacto positivo semelhante na sobrevivência global e na capacidade de resposta à platina como as mutações germinativas de BRCA1/2 (6).

4.2 Diagnóstico e estadiamento

O câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica mais comum, atrás apenas do câncer do colo do útero. Um total de 95% das neoplasias ovarianas é derivado das células epiteliais (que revestem os ovários). O restante é originado de células germinativas (que formam os óvulos) e estromais (que produzem a maior parte dos hormônios femininos) (7). O câncer epitelial de ovário resulta da transformação maligna do epitélio da superfície do ovário, que é contíguo ao epitélio peritoneal. O diagnóstico do câncer primário de tuba uterina é dificultado pela proximidade com a mucosa endometrial e o ovário (8). Outros tipos de cânceres que se assemelham ao câncer de ovário e consequentemente são tratados como uma entidade única, incluem o carcinoma de tubas uterinas e carcinoma peritoneal primário (9).

Os carcinomas epiteliais de ovário são classificados em diferentes tipos: carcinomas serosos (52%); carcinomas de células claras (6%); carcinomas mucinosos (6%); carcinomas endometrioides (10%). Com base no aspecto das células tumorais, os carcinomas de ovário são classificados em distintos graus: carcinomas epiteliais de ovário grau 1 ou de baixo grau (se parecem mais com tecido normal e tendem a ter melhor prognóstico); carcinomas epiteliais de ovário grau 3 ou de alto grau (menos parecidos com tecido normal e geralmente apresentam pior prognóstico) e os tumores de grau 2 (têm características entre os graus 1 e 3). Outras características para classificação também são levadas em consideração, como a rapidez na proliferação de células cancerígenas e sua responsividade à quimioterapia: (1) Tumores do tipo I: de crescimento mais lento, menos sintomático e pouco responsivos à quimioterapia (ex.: carcinoma seroso de baixo grau ou grau 1, carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso e carcinoma endometriode); (2) Tumores do tipo II: de rápida proliferação celular e disseminação, que tendem a responder melhor à quimioterapia (ex.: carcinoma seroso de alto grau ou grau 3 é um exemplo de tumor tipo II (9).

Apenas cerca de 20% dos carcinomas de ovário são detectados precocemente e quando isso ocorre, 94% das pacientes vivem mais de 5 anos após o diagnóstico (10). Os sintomas do câncer de ovário incluem sensação de plenitude, dispepsia, edema, dor abdominal ou distensão, o que pode mimetizar outras condições, levando desta forma, a um diagnóstico tardio (8).

Durante o exame ginecológico, o profissional de saúde pode detectar alguns tipos de câncer feminino em um estágio inicial, mas a maioria dos tumores ovarianos iniciais são difíceis ou impossíveis de serem detectados. Os exames pélvicos podem, no entanto, ajudar a encontrar outros tipos de câncer ou doenças femininas. Algumas pesquisas para desenvolver um teste de rastreamento para câncer de ovário estão em andamento, mas não houve muito sucesso até

agora. Os dois exames mais utilizados (além do exame pélvico completo) para rastrear o câncer de ovário são a ultrassonografia transvaginal e a dosagem sanguínea da glicoproteína CA-125, que é o único biomarcador atualmente utilizado em pacientes com câncer de ovário. Se algo suspeito for encontrado durante um exame pélvico ou se existirem sintomas que possam ser indicativos de câncer de ovário, exames adicionais podem ser indicados para complementar a investigação (10).

Um dos objetivos da cirurgia para câncer de ovário é coletar amostras de tecido para diagnóstico e estadiamento. Os dois sistemas utilizados para estadiamento do câncer de ovário, o sistema FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) e o sistema de estadiamento TNM do AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) são basicamente os mesmos. Ambos usam três fatores para estadiar (classificar) esse câncer: (1) A extensão (tamanho) do tumor (T); (2) A propagação para os gânglios linfáticos próximos (N); (3) A propagação (metástase) para locais distantes (M). Números ou letras após T, N e M fornecem mais detalhes sobre cada um desses fatores. Determinadas as categorias T, N e M, essas informações são combinadas em um processo denominado agrupamento de estágios para atribuir um estágio geral (10). O estadiamento para carcinoma ovariano é demonstrado no Quadro 1.

Além do estágio, 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 de baixo grau); **G2** (tumor moderadamente diferenciado de grau intermediário); **G3** (tumor pouco diferenciado de alto grau); **G4** (tumor indiferenciado de alto grau) (8).

Quadro 1 - Estadiamento do câncer de ovário

Estadiamento AJCC	Estadiamento TNM	Estadiamento FIGO	Descrição
I	T1 N0 M0	I	O câncer está apenas no ovário (ou ovários) ou nas trompas de falópio (T1). Não se espalhou para gânglios linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).
IA	T1a N0 M0	IA	O câncer está em um ovário e o tumor está confinado ao interior do ovário; ou o câncer está em uma trompa de Falópio e apenas dentro da trompa de Falópio. Não há câncer nas superfícies externas do ovário ou da trompa de Falópio. nenhuma célula cancerígena é encontrada no fluido (ascite) ou nas lavagens do abdômen e da pelve (T1a). Não se espalhou para gânglios linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).
IB	T1b N0 M0	IB	O câncer está nos ovários ou nas trompas de falópio, mas não nas superfícies externas. Nenhuma célula cancerígena é encontrada no fluido (ascite) ou nas lavagens do abdômen e da pelve (T1b). Não se espalhou para gânglios linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

IC	T1c N0 M0	IC	<p>O câncer está em um ou ambos os ovários ou trompas de falópio e qualquer um dos seguintes está presente:</p> <p>O tecido (cápsula) que envolve o tumor rompeu-se durante a cirurgia, o que pode permitir que as células cancerígenas vazem para o abdômen e a pelve (chamado derramamento cirúrgico). Este é o estágio IC1.</p> <p>O câncer está na superfície externa de pelo menos um dos ovários ou trompas de falópio ou a cápsula (tecido que envolve o tumor) rompeu (estourou) antes da cirurgia (o que pode permitir que as células cancerígenas se espalhem para o abdômen e a pelve). Este é o estágio IC2.</p> <p>As células cancerígenas são encontradas no líquido (ascite) ou nas lavagens do abdômen e da pelve. Este é o estágio IC3.</p> <p>Não se espalhou para gânglios linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).</p>
II	T2 N0 M0	II	<p>O câncer está em um ou ambos os ovários ou trompas de falópio e se espalhou para outros órgãos (como útero, bexiga, cólon sigmoide ou reto) dentro da pelve ou há câncer peritoneal primário (T2). Não se espalhou para gânglios linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).</p>
IIA	T2a N0 M0	IIA	<p>O câncer se espalhou ou invadiu (cresceu) o útero, as trompas de falópio ou os ovários. (T2a). Não se espalhou para gânglios linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).</p>
IIB	T2b N0 M0	IIB	<p>O câncer está na superfície externa ou cresceu em outros órgãos pélvicos próximos, como a bexiga, o cólon sigmoide ou o reto (T2b). Não se espalhou para gânglios linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).</p>
IIIA1	T1 ou T2 N1 M0	IIIA1	<p>O câncer está em um ou ambos os ovários ou trompas de falópio, ou há câncer peritoneal primário (T1) e pode ter se espalhado ou crescido em órgãos próximos na pelve (T2). Disseminou-se apenas para os gânglios linfáticos retroperitoneais (pélvicos e/ou para-aórticos). Não se espalhou para locais distantes (M0).</p>
IIIA2	T3a N0 ou N1 M0	IIIA2	<p>O câncer está em um ou ambos os ovários ou trompas de falópio, ou há câncer peritoneal primário e se espalhou ou cresceu em órgãos fora da pelve. Durante a cirurgia, nenhum câncer é visível no abdômen (fora da pelve) a olho nu, mas pequenos depósitos de câncer são encontrados no revestimento do abdômen quando examinado em laboratório (T3a).</p> <p>O câncer pode ou não ter se espalhado para os linfonodos retroperitoneais (N0 ou N1), mas não se espalhou para locais distantes (M0).</p>
IIIB	T3b N0 ou N1	IIIB	<p>Existe câncer em um ou ambos os ovários ou nas trompas de Falópio, ou existe câncer peritoneal primário que se espalhou ou cresceu em órgãos</p>

	M0		fora da pelve. Os depósitos de câncer são grandes o suficiente para serem vistos pelo cirurgião, mas não têm mais que 2 cm de diâmetro. (T3b). Pode ou não ter se espalhado para os linfonodos retroperitoneais (N0 ou N1), mas não se espalhou para o interior do fígado ou baço ou para locais distantes (M0).
IIIC	T3c N0 ou N1 M0	IIIC	O câncer está em um ou ambos os ovários ou trompas de falópio, ou há câncer peritoneal primário e se espalhou ou cresceu em órgãos fora da pelve. Os depósitos de câncer são maiores que 2 cm (cerca de 3/4 de polegada) de diâmetro e podem estar na parte externa (a cápsula) do fígado ou baço (T3c). Pode ou não ter se espalhado para os linfonodos retroperitoneais (N0 ou N1), mas não se espalhou para o interior do fígado ou baço ou para locais distantes (M0).
IVA	Qualquer T Qualquer N M1a	IVA	As células cancerosas são encontradas no líquido ao redor dos pulmões (chamado derrame pleural maligno), sem nenhuma outra área de disseminação do câncer, como fígado, baço, intestino ou gânglios linfáticos fora do abdômen (M1a).
IVB	Qualquer T Qualquer N M1b	IVB	O câncer se espalhou para o interior do baço ou do fígado, para outros gânglios linfáticos além dos gânglios linfáticos retroperitoneais e/ou para outros órgãos ou tecidos fora da cavidade peritoneal, como pulmões e ossos (M1b).

American Cancer Society, 2020 (10).

4.3 Tratamento recomendado

O tratamento do câncer de ovário pode apresentar potencial curativo ou paliativo, dependendo do estágio da neoplasia e da diferenciação tumoral. As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário de 2019, recomendam que todas as mulheres com suspeita de câncer epitelial invasivo de ovário devem ser avaliadas por um cirurgião ginecologista ou cirurgião oncológico antes do início da terapia para determinar quais pacientes são candidatas à cirurgia citorrredutora primária. Nas pacientes com estádios IA e IB (G1 ou G2), é recomendado o tratamento cirúrgico isolado. Para as pacientes em idade fértil que desejam gestar e apresentam tumores bem diferenciados, a salpingo-ooforectomia unilateral pode ser considerada uma opção devido ao baixo índice de recidiva. Nos demais casos, procede-se à histerectomia abdominal total com salpingo-ooforectomia bilateral e omentectomia, avaliação e biópsia do peritônio diafragmático, goteiras parietocólicas, peritônio pélvico, amostragem ou linfadenectomia pélvica e de para-aórticos, além de lavado peritoneal para pesquisa de células malignas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Já para mulheres diagnosticadas com doença de estágio avançado (IIIC ou IV), o tratamento com cirurgia citorrredutora primária seguido de quimioterapia (ou quimioterapia pré-operatória neoadjuvante) é a conduta indicada, uma vez que já é consolidado na literatura que o tumor residual ainda é o preditor mais importante da sobrevida global.

O tratamento padrão de primeira linha do câncer de ovário avançado tem sido composto por seis ciclos de carboplatina e paclitaxel, porém, esse tratamento evoluiu bastante na última década. O advento da associação da quimioterapia intraperitoneal, o uso de quimioterapia em dose densa e a adição de outros fármacos, como bevacizumabe, em pacientes com doença avançada são opções terapêuticas que podem ser consideradas.

A quimioterapia adjuvante baseada em composto de platina associada a taxano (carboplatina + paclitaxel) para pacientes com câncer de ovário em estágios iniciais de alto risco ou avançados após a cirurgia de citorredução é bem consolidada na literatura. Para os casos de recidiva, a escolha do tratamento depende basicamente da resposta ao tratamento prévio. Classificam-se as pacientes em sensíveis, resistentes ou refratárias à quimioterapia com composto de platina de acordo com o intervalo livre de progressão.

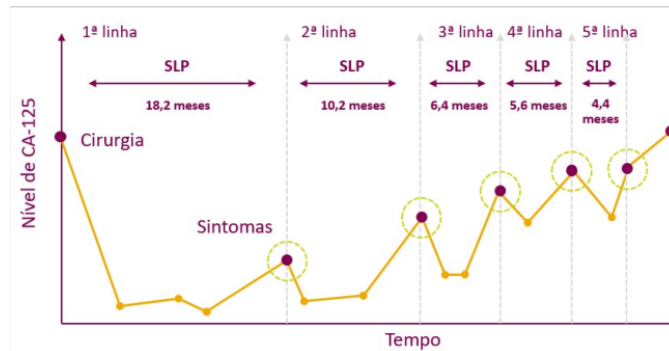
Dentre os agentes antiangiogênicos, o bevacizumabe tem tido seu papel na recidiva tumoral amplamente investigado. Carboplatina com paclitaxel ou gencitabina associado ao bevacizumabe, seguido de bevacizumabe de manutenção como monoterapia pode ser uma alternativa de tratamento. O mesmo se aplica aos inibidores da enzima poli-ADP-ribose polimerase (iPARP) que também têm sido estudados pela sua atividade em pacientes com câncer de ovário, principalmente naquelas com mutação em BRCA 1 e 2 (8).

Olaparibe, rucaparibe e niraparibe são medicamentos da classe dos iPARP. As enzimas PARP normalmente ajudam a reparar o DNA danificado dentro das células. As proteínas produzidas pelos genes BRCA (BRCA1 e BRCA2) normalmente também ajudam a reparar o DNA, mas de uma forma diferente. Mutações nos genes BRCA podem dificultar a reparação do DNA de uma célula. Os inibidores de PARP podem tornar ainda mais difícil para as células tumorais com um gene BRCA anormal reparar o DNA danificado, o que muitas vezes leva à morte dessas células (11). A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomenda para pacientes com câncer de ovário em estágios III-IV recém-diagnosticado, que apresentam resposta incompleta ou parcial à quimioterapia de primeira linha à base de platina, terapia de manutenção com iPARP, nos casos de câncer de ovário seroso ou endometrióide de alto grau. Para aqueles com variantes germinativas ou somáticas patogênicas ou provavelmente patogênicas nos genes BRCA1 ou BRCA2, o tratamento deve incluir olaparibe ou rucaparibe. Para aqueles que são positivos para HRD, rucaparibe e niraparibe são opções. Niraparibe ou rucaparibe podem ser oferecidos para pacientes HRD negativo (obrigatoriamente negativos para mutação BRCA) (12).

No Brasil, apenas olaparibe e niraparibe possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Após quimioterapia em primeira linha, cerca de 70% das pacientes apresentam resposta completa. No entanto, mais de 90% das pacientes com resposta podem ter recidiva da doença (13). Assim, buscou-se formas de prolongar o intervalo de tempo sem progressão, surgindo então o conceito de terapia de manutenção, uma estratégia para manter a resposta obtida com o tratamento quimioterápico em primeira linha e evitar a progressão precoce da doença (14).

As pacientes tratadas apenas com quimioterapia seguida por vigilância ativa podem ter recidiva e, de acordo com os estudos, a sobrevida livre de progressão reduz a cada recidiva, caindo de 18,2 meses após a primeira linha de tratamento, para 10,2 meses na segunda linha de tratamento (Figura 1). Do mesmo modo, a sobrevida global reduz a cada recidiva, caindo de 17,6 meses na primeira recidiva, para 11,3 meses na segunda recidiva (15).



Fonte: Dossiê do demandante externo.

Figura 1. Tempo de duração da sobrevida livre de progressão a cada recidiva em mulheres com câncer de ovário.

A terapia de manutenção no câncer de ovário com o uso de inibidores da PARP foi introduzida como uma alternativa à vigilância ativa e que resultou em aumento na sobrevida livre de progressão (16). A Agência Nacional de Saúde Suplementar incorporou este medicamento em 2022 e é fornecido para as pacientes com as mesmas características desta demanda (17).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Olaparibe é um inibidor das enzimas PARP que inibe o crescimento de células tumorais. Ao se ligar no sítio ativo da PARP, impede a dissociação da enzima e a prende ao DNA, bloqueando o reparo do mesmo durante o ciclo de divisão celular.

As informações sobre a tecnologia foram obtidas a partir da bula do medicamento (Quadro 2).

Quadro 2 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia: olaparibe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Olaparibe
Nome comercial	Lynparza
Apresentação	Comprimidos revestidos de 100 mg em embalagens com 56 comprimidos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Comprimidos revestidos de 150 mg em embalagens com 56 comprimidos
Detentor do registro	AstraZeneca do Brasil Ltda.
Fabricante	AbbVie Ltd. – Barceloneta – Porto Rico ou AstraZeneca AB - Gärtunavägen - Suécia
Indicação aprovada na Anvisa	Câncer de ovário, câncer de mama, adenocarcinoma de pâncreas e câncer de próstata
Indicação proposta	Tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado, com mutação BRCA, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.
Posologia e forma de administração	Tratamento de manutenção em monoterapia de câncer de ovário avançado com mutação no gene BRCA recentemente diagnosticado 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) administrado duas vezes ao dia. Os comprimidos de 100 mg estão disponíveis para redução de dose. As pacientes podem manter o tratamento por 2 anos ou até a progressão da doença.
Patente	PI0408284 (PRODUTO; vigência prevista até 03/12/2027); BR122021018683 e PI 0920604 (formulação; vigência prevista até 05/10/2029); PI0717125 (derivado do produto e formulação; vigência prevista até 15/10/2027); PI0817537 (derivado do produto; vigência prevista até 17/10/2028) (Apêndice B) (18).

Fonte: Bula profissional do medicamento aprovada pela Anvisa (data de atualização: 27/07/2023) (19).

Contraindicações:

Hipersensibilidade ao olaparibe ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Advertências e Precauções:

Toxicidades hematológicas

Foi relatada toxicidade hematológica em pacientes tratados com Lynparza, incluindo diagnósticos clínicos e/ou achados laboratoriais, em geral, anemia, neutropenia, trombocitopenia e linfopenia de forma leve a moderada (*Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE grau 1 ou 2*). Pacientes não devem iniciar o tratamento com Lynparza comprimidos até que tenham se recuperado da toxicidade hematológica causada pela terapia antineoplásica prévia (os níveis de hemoglobina, plaqueta e neutrófilos devem ser \leq CTCAE grau 1).

Se o paciente desenvolver toxicidade hematológica grave ou necessitar de transfusão de sangue, o tratamento com Lynparza comprimidos deve ser interrompido, e um exame hematológico apropriado deve ser realizado. Se os parâmetros sanguíneos continuarem clinicamente anormais por até 4 semanas após a interrupção da administração de Lynparza comprimidos, é recomendada a análise da medula óssea e/ou análise citogenética do sangue.

Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda

A incidência de Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) foi < 1,5% em pacientes tratados em monoterapia com Lynparza nos estudos clínicos, incluindo o acompanhamento da sobrevida a longo prazo, com incidência mais elevada em pacientes com câncer de ovário recidivado sensível à platina BRCAm que receberam pelo menos duas linhas anteriores de quimioterapia com platina e foram acompanhadas durante 5 anos (ver seção Reações Adversas). A maioria dos eventos teve desfecho fatal. A duração da terapia com Lynparza em pacientes que desenvolveram SMD/LMA variou de < 6 meses a > 4 anos. Todos os pacientes tinham fatores potenciais de contribuição para o desenvolvimento de SMD/LMA e receberam quimioterapias prévias à base de platina. Muitos receberam também outros tratamentos que danificam o DNA. A maioria dos relatos foram em pacientes com mutação germinativa do gene BRCA (gBRCAm) e alguns dos pacientes tinham histórico de mais de uma malignidade primária ou de displasia de medula óssea. Se a SMD e/ou LMA forem confirmadas durante o tratamento com Lynparza, é recomendado que Lynparza comprimidos seja descontinuado e que os pacientes sejam tratados adequadamente.

Pneumonite

Pneumonite foi relatada em < 1,0 % dos pacientes tratados em monoterapia com Lynparza nos estudos clínicos. Se a pneumonite for confirmada, o tratamento com Lynparza comprimidos deve ser descontinuado e o paciente deve ser tratado adequadamente.

Tromboembolismo venoso (TEV)

O tromboembolismo venoso, incluindo a embolia pulmonar, ocorreu em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (CPRCm) tratados com Lynparza comprimidos, sem padrão clínico consistente observado. Foi observada uma incidência maior de TEV em pacientes com CPRCm que receberam tratamento combinado com terapia de privação androgênica, em comparação às outras indicações aprovadas. É recomendado monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de tromboembolismo venoso e embolia pulmonar e tratá-los de maneira clinicamente apropriada.

Gravidez e lactação

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O olaparibe não deve ser utilizado durante a gravidez devido ao seu potencial papel teratogênico e genotóxico. Se a paciente engravidar durante o tratamento, ela deve ser informada do potencial risco ao feto. Mulheres com potencial para engravidar devem ser orientadas para o uso de contraceptivo efetivo durante o tratamento com LYNPARZA COMPRIMIDOS e por até 6 meses após receberem a última dose do medicamento. Categoria de risco na gravidez: D.

Não há dados sobre o uso de Lynparza em mulheres durante a amamentação. A excreção de olaparibe no leite não foi estudada em animais ou em mães que estivessem amamentando. O risco aos recém-nascidos em amamentação não deve ser excluído. Aconselha-se que as mães em período de amamentação, não amamentem durante o tratamento com Lynparza comprimidos e por até um mês após receberem a última dose do medicamento.

Toxicidade Embrionfetal

Com base no mecanismo de ação (inibição de PARP), Lynparza comprimidos pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas. Estudos não-clínicos em ratos demonstraram que olaparibe causa efeitos adversos sobre a sobrevivência embrionfetal e induz expressivas malformações do feto quando exposto a doses abaixo da dose humana de 300 mg duas vezes ao dia.

Insuficiência Renal

Para pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina 31 - 50 mL/min), a dose recomendada de Lynparza comprimidos é de 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), duas vezes ao dia (equivalente a uma dose diária total de 400 mg). Lynparza não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal terminal (depuração da creatinina \leq 30 mL/min), pois a segurança e farmacocinética não foram estudadas nesses pacientes. Lynparza comprimidos pode ser administrado em pacientes com insuficiência renal leve (depuração da creatinina 51 - 80 mL/min) sem ajuste de dose.

Insuficiência Hepática

Lynparza comprimidos pode ser administrado em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (classificação de Child-Pugh A ou B) sem ajuste de dose. Lynparza comprimidos não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave (classificação de Child-Pugh C), pois a segurança e farmacocinética não foram estudadas nesses pacientes.

Eventos adversos

Olaparibe foi associado com achados laboratoriais e/ou diagnósticos clínicos de gravidade geralmente leve ou moderada (grau CTCAE 1 ou 2) e de um modo geral, a descontinuação do tratamento não foi necessária.

Quadro 3 - Reações adversas com o medicamento olaparibe.

Sistema de Classificação de Órgãos MedDRA (SOC MedDRA)	Termo MedDRA	Descrição CIOMS / Frequência Geral (todos os graus CTCAE)	Frequência CTCAE de grau 3 e acima
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Síndrome mielodisplásica/ Leucemia mieloide aguda	Incomum	Incomum
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Linfopenia	Muito comum Muito comum Muito comum Comum Comum	Muito comum Comum Comum Comum Comum
Doenças do sistema imune	Hipersensibilidade Angioedema	Incomum Rara	Rara -
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Muito comum	Incomum
Doenças do sistema nervoso	Tontura Cefaleia Disgeusia	Muito comum Muito comum Muito comum	Incomum Incomum -
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse Dispneia	Muito comum Muito comum	Incomum Comum
Doenças gastrointestinais	Vômito Diarreia Náuseas Dispepsia Estomatite Dor abdominal superior	Muito comum Muito comum Muito comum Muito comum Comum Comum	Comum Incomum Comum Rara Incomum Rara
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea Dermatite Eritema nodoso	Comum Incomum Rara	Incomum Rara -
Doenças gerais	Fadiga (incluindo astenia)	Muito comum	Comum

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Investigações	- Creatinina sanguínea aumentada - Volume celular médio aumentado	Comum Incomum	Rara -
Doenças vasculares	Tromboembolismo venoso	Comum	Comum

Toxicidade hematológica

Anemia e outras toxicidades hematológicas são geralmente de baixo grau (grau 1 ou 2 CTCAE), entretanto, há relatos de eventos grau 3 CTCAE e superiores. A anemia foi a reação adversa de grau ≥ 3 CTCAE mais comumente relatada nos estudos clínicos com o primeiro aparecimento geralmente relatado nos primeiros 3 meses de tratamento. Foi demonstrada uma relação exposição-resposta entre olaparibe e diminuição de hemoglobina.

A incidência de elevações no volume corpuscular médio de baixo para normal na linha de base para acima do limite superior normal foi de aproximadamente 51%. Os níveis pareciam voltar ao normal após a interrupção do tratamento e não pareceram ter quaisquer consequências clínicas.

É recomendado o teste basal, seguido pelo monitoramento mensal da contagem sanguínea completa durante os primeiros 12 meses de tratamento e periodicamente após este período, para monitorar as alterações clinicamente significativas em qualquer parâmetro durante o tratamento que possam exigir interrupção ou redução da dose e/ou tratamento posterior.

Outros Achados laboratoriais

Nos estudos clínicos com olaparibe comprimidos em monoterapia, a incidência de deslocamentos de grau ≥ 2 CTCAE (elevações) em relação à linha de base foi de aproximadamente 11% para a creatinina sanguínea. Os dados de um estudo duplo-cego controlado por placebo mostraram um aumento médio de até 23% em relação à linha de base, permanecendo consistente ao longo do tempo e voltando à linha de base após a descontinuação do tratamento, sem sequelas clínicas aparentes. 90% das pacientes tinham valores de creatinina com grau 0 CTCAE na linha de base e 10% com grau 1 CTCAE na linha de base.

Náusea e vômito

A náusea foi relatada geralmente muito cedo, iniciando dentro do primeiro mês do tratamento com olaparibe na maioria das pacientes. O vômito foi relatado cedo, com início nos primeiros dois meses do tratamento com olaparibe na maioria das pacientes. Ambos, náuseas e vômitos foram relatados como intermitentes para a maioria das pacientes.

5.1 Preço da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados preços de compras públicas praticados em pregões, preço de fábrica (PF) isento de ICMS e o preço máximo de venda ao governo (PMVG) com ICMS de 0% (Quadro 4).

A empresa AstraZeneca propôs em seu documento o desconto de 28% sobre o preço de fábrica (PF) ou 27% sobre o PMVG, ambos com isenção do ICMS, uma vez que olaparibe consta na lista de medicamentos elegíveis à isenção (20).

Quadro 4 - Preço do olaparibe

Apresentação	Preço proposto pelo fabricante, com desconto †	PF 0% ††	PMVG 0% ††	Preço praticado em compras públicas (SIASG/BPS) †††
Caixa com 56 comprimidos de 150mg	R\$ 10.216,90	R\$ 14.232,28	R\$ 11.168,07	R\$ 13.238,4

† Preço com desconto de 28% sobre o preço de fábrica (PF).

†† Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, atualizada em set/2023. Acessado em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

††† Média ponderada das compras federais realizadas nos últimos 18 meses conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em set/2023. Acessado em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Inicialmente, o objetivo foi identificar as principais evidências disponíveis na literatura sobre eficácia e segurança do uso de olaparibe e niraparibe (ambos iPARP disponíveis no Brasil) para o tratamento de manutenção de pacientes com carcinoma de ovário recém diagnosticado, de alto grau, avançado, responsivos ao tratamento de primeira linha, baseado em quimioterapia à base de platina. Para isso, buscou-se por evidências provenientes de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados. O Apêndice 3 detalha a estrutura da pergunta de pesquisa conforme os componentes do acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparação, Outcomes/Desfechos, Study/Desenho de estudo). Como não há comparador disponível no SUS, foram elegíveis os estudos com placebo ou com espera vigilante (controle clínico).

6.1 Busca e seleção de evidências – revisões sistemáticas

Em 06 de fevereiro de 2023 foi realizada busca nas bases MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Library e Scopus. No Apêndice 4 constam as estratégias de busca efetuadas por cada plataforma pesquisada e o número de publicações encontradas. Não foram feitas restrições quanto à data das publicações e idioma.

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada de forma independente por dois revisores e eventuais discordâncias foram resolvidas em consenso. Inicialmente, títulos e resumos foram analisados com o auxílio do *software* Rayyan (21). Nos casos em que as informações metodológicas necessárias não estivessem disponíveis nessa seção, o texto completo do artigo foi analisado.

Estudos que não se enquadrassem em qualquer um dos componentes do acrônimo PICOS foram considerados inelegíveis. Artigos duplicados ou que relatavam dados duplicados e outros tipos de publicações (editorial, artigo de opinião, protocolo, informes regulatórios, análises post-hoc) também foram excluídos. O fluxograma PRISMA do processo de seleção é apresentado no Apêndice 5 (22).

6.2 Busca, seleção e síntese de evidências – ensaios clínicos randomizados

Como nenhuma revisão sistemática recuperada atendeu à pergunta de pesquisa, em 06 de março de 2023, foi realizada uma nova busca nas bases MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Library e Scopus, com o objetivo de identificar as publicações dos ensaios clínicos randomizados que continham as tecnologias do acrônimo PICO. O Apêndice 5 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma e o número de publicações encontradas. Foram utilizados os mesmos critérios de inclusão utilizados para a seleção das RS, porém, desta vez somente foram selecionados ECR de fase III. Foram excluídos estudos que analisaram somente subpopulações de um estudo original.

Novamente, não foram feitas restrições quanto à data das publicações ou idioma. O fluxograma do processo de seleção é apresentado no Apêndice 6.

Ao término da seleção, foram incluídos para a síntese de evidências, cinco publicações (23) (24) (25) (26) (27) do ensaio SOLO1 (NCT01844986) (16) e quatro (28) (29) (30) (31) do estudo PRIMA (NCT02655016) (32). O SOLO1 é um ECR de fase III, prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 16 países (118 regiões), com randomização 2:1, e que avaliou a manutenção com olaparibe em monoterapia, em pacientes com câncer de ovário recém diagnosticado, seroso ou endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III-IV), com mutação BRCA 1/2, e responsivo (resposta completa ou parcial) à quimioterapia de primeira linha à base de platina. A publicação mais recente teve um seguimento de sete anos. O PRIMA também é um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico (20 países e 181 locais), porém, avalia o tratamento de manutenção com niraparibe em pacientes com câncer de ovário em estágio III ou IV, recém diagnosticado, com resposta completa (CR) ou resposta parcial (PR), ao tratamento quimioterápico de primeira linha à base de platina. A previsão é de medidas de desfechos até sete anos de seguimento, porém os dados mais recentes publicados são referentes ao acompanhamento de três anos e meio.

No decorrer da elaboração deste dossiê, diante da avaliação dos resultados obtidos, e constatação da imaturidade dos dados de sobrevida do estudo PRIMA com a tecnologia niraparibe, optou-se somente pela sequência da análise do olaparibe para o tratamento de manutenção de câncer de ovário avançado recém diagnosticado com mutação BRCA. No Quadro 6 encontra-se a pergunta de pesquisa com a restrição da tecnologia ao olaparibe.

Pergunta: Olaparibe é seguro e eficaz para o tratamento de pacientes adultas com carcinoma de ovário recém diagnosticado (incluindo trompas de Falópio ou peritoneal primário), recém diagnosticado, seroso ou endometriode, de alto grau, avançado, com mutação BRCA e responsivo à quimioterapia à base de platina?

Quadro 5 - Acrônimo PICOS da avaliação de tecnologia completa do olaparibe

População	Pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recém diagnosticado, seroso ou endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III-IV), com mutação BRCA 1/2 e responsivo (resposta completa ou parcial) à quimioterapia de primeira linha à base de platina.
Intervenção (tecnologia)	Olaparibe
Comparador	Placebo ou espera vigilante
Desfechos (Outcomes)	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos e desfechos de qualidade de vida
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR) de fase III.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Os estudos selecionados para a síntese de evidências deste dossiê estão descritos no Quadro 6.

Relatório preliminar

Quadro 6 - Caracterização dos estudos considerados para elaboração do relatório.

Estudo	Tempo de acompanhamento	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Total de participantes	Mediana de idade dos participantes	Desfechos
SOLO1 (23)	3,5 anos	Mulheres adultas com câncer de ovário endometriode ou seroso, câncer peritoneal primário e/ou câncer de trompas de falópio, avançado, de alto grau, recém diagnosticado, com mutação deletéria (ou suspeita) do gene BRCA 1/2, que completaram e tiveram resposta (completa ou parcial) à quimioterapia de primeira linha à base de platina. Pacientes em estágio III deveriam ter passado por cirurgia de citorredução ideal (redução inicial ou de intervalo). Pacientes em estágio IV deveriam ter feito uma biópsia e/ou cirurgia de citorredução (inicial ou de intervalo).	Mutações de BRCA1 e/ou BRCA2 consideradas não prejudiciais; Pacientes com doença em estágio inicial; Doença estável ou progressiva no exame pós-tratamento ou evidência clínica de progressão ao final da quimioterapia; Pacientes em que mais de uma citorredução foi realizada antes da randomização; Pacientes previamente diagnosticados e tratados para estágio inicial de câncer de ovário, trompas de Falópio ou câncer peritoneal primário; Pacientes que receberam quimioterapia anteriormente para qualquer tumor abdominal ou pélvico; Pacientes com câncer de endométrio primário sincrônico, a menos que atendam critérios especificados em protocolo; Pacientes com adenocarcinoma seroso ou de células claras ou carcinossarcoma do endométrio.	Olaparibe: 260	Olaparibe: 53 (29–82) anos	Primário: sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelos investigadores segundo critério RECIST (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
SOLO1 (24)	3,5 anos					
SOLO1 (25)	5 anos					
SOLO1 (26)	5 anos					
SOLO1 (27)	7 anos					
				Placebo: 131	Placebo: 53 (31–84) anos	Secundários: sobrevida global (SG), tempos até segunda progressão e progressão mais precoce; tempos até as terapias subsequentes; tempo até descontinuação do tratamento ou morte; desfechos de qualidade de vida (EQ-5D-5L, TWIST, TOI score); taxas de eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento.

6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.3.1 Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

Após cinco anos de seguimento o grupo olaparibe apresentou redução de 67% no risco de óbito ou progressão da doença na comparação com o grupo que recebeu placebo (HR: 0,33; IC 95%: 0,25 a 0,43). A mediana de SLP foi de 56 meses (IC 95%: 41,9 a não alcançada) para o grupo que recebeu olaparibe em comparação com 13,8 meses (IC 95%: 11,1 a 18,2) para o grupo placebo (Quadro7) (26).

Quadro 7 - Resultados de eficácia para o uso de olaparibe em comparação ao placebo.

Desfecho	Intervenção e Comparador	N	Número de eventos	Mediana (meses)	Medida de efeito (HR)	Referência
SLP	olaparibe	260	118/260 (45%)	56,0 (IC 95% 41,9 – não alcançada)	0,33 (IC 95%: 0,25 a 0,43)	Banerjee <i>et al.</i> (2020) (26)
	placebo	131	100/131 (76%)	13,8 (IC 95%: 11,1 – 18,2)		

Legenda: SLP: Sobrevida livre de progressão; IC 95%: Intervalo de confiança

6.3.2 Sobrevida Global (SG)

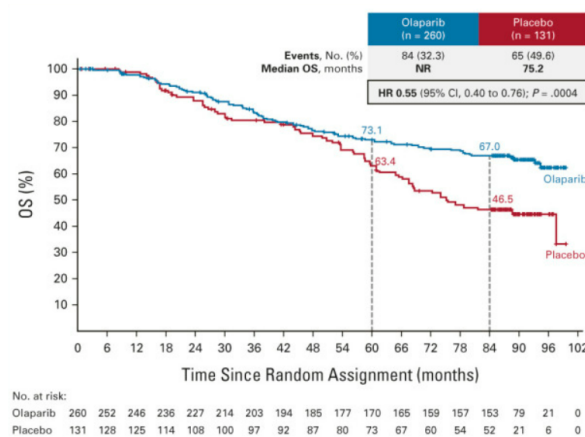
Após sete anos de seguimento, os pacientes que receberam olaparibe tiveram redução do risco de óbito de 45% em comparação ao grupo com placebo (HR: 0,55; IC 95%: 0,40 a 0,76; p=0,0004). A mediana de SG não foi alcançada para o grupo com olaparibe, já para o grupo placebo foi de 75,2 meses (IC 95%: 65,4 a não alcançada; p < 0,0001) (Quadro 8 e Figura 2). Este dado, embora relevante, só tem 38,1% de maturidade, visto que até a data de análise, 149 das 391 pacientes haviam morrido. Conforme estabelecido no protocolo, a análise final dos dados de SG do SOLO-1 está planejada para atingir aproximadamente 60% de maturidade. Ao final do seguimento, 46,9% dos pacientes tratados por dois anos com olaparibe e 74% dos tratados com placebo, receberam qualquer tipo de terapia subsequente à progressão de doença. A análise não foi ajustada pelo tipo de terapia subsequente após a progressão, apesar de 44,3% dos pacientes no grupo placebo e 14,6% para o grupo olaparibe terem recebido terapia subsequente com um inibidor de PARP, mas ainda assim o benefício na SG foi alcançado (27).

Quadro 8 - Resultados de eficácia para o uso de olaparibe em comparação ao placebo.

Desfecho	Intervenção e Comparador	N	Número de eventos	Mediana (meses)	Medida de efeito (HR)	Referência
SG	olaparibe	260	84 (32,3%)	Não alcançada	0,55 (IC 95%: 0,40 a	DiSilvestro <i>et al.</i>

	placebo	131	65 (49,6%)	75,2 (IC 95% 65,4 - não alcançado)	0,76; p = 0,0004	(2023) (26)
--	---------	-----	------------	---------------------------------------	------------------	-------------

Legenda: SG: Sobrevida global; IC 95%: Intervalo de confiança



Fonte: DiSilvestro et al, 2023 (26).

Figura 2. Estimativas da sobrevida global. HR: hazard ratio; NR: não alcançado; OS: sobrevida global.

6.3.3 Desfechos de Qualidade de Vida

Dentre os desfechos de qualidade de vida (24) relacionados à saúde (QVRS) avaliados no SOLO1, destacam-se os resultados obtidos pelo questionário Europeu de Cinco Dimensões de Qualidade de Vida (EQ-5D-5L), o índice TOI (*Trial Outcome Index*) e o TWiST (tempo sem sintomas significativos de toxicidade). Sendo o TOI um índice resumido do bem-estar físico e funcional e dos principais sintomas do câncer de ovário, derivado do questionário FACT-O (*Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer*). Além disso, outro desfecho avaliado foi a Sobrevida Livre de Progressão Ajustada pela Qualidade (SLP ajustada pela QVRS), que foi obtida através do ajuste da SLP pelo produto derivado da pontuação de utilidade do índice único EQ-5D-5L.

Após 40 meses de seguimento foram relatados os primeiros desfechos de QVRS, e evidenciou-se que não houve diferença clinicamente significativa na pontuação TOI aos 24 meses, tanto intragrupo, como entre os grupos olaparibe e placebo. Sendo neste caso, a diferença clinicamente significativa definida como mais ou menos 10 pontos dentro e entre os grupos de tratamento. A alteração média ajustada no escore desde o início do estudo ao longo de 24 meses foi de 0,30 pontos (IC 95%: -0,72 a 1,32) no grupo olaparibe versus 3,30 pontos (IC 95%: 1,84 a 4,76) no grupo placebo; a diferença entre grupos foi de -3,00 (IC95%: -4,78 a -1,22; p=0,0010).

Já a SLP média ajustada pela QVRS obtida foi de 29,75 meses para olaparibe (IC 95%: 28,20 a 31,63) versus 17,58 meses para placebo (IC 95%: 15,05 a 20,18), com uma diferença entre grupos de 12,17 meses (IC 95%: 9,07 a

15,11); p<0,0001). A duração média do TWiST foi 33,15 meses para olaparibe (IC 95%: 30,82 a 35,49) vs. 20,24 meses para placebo (IC 95%: 17,36 a 23,11), com diferença entre grupos de 12,92 meses (IC 95%: 9,30 a 16,54; p<0,0001).

Em suma, o benefício em termos de SLP fornecido pelo olaparibe foi alcançado sem prejuízo na QVRS dos pacientes avaliados e tanto a SLP média ajustada pela QVRS quanto a duração média do TWiST foram significativamente mais longos com olaparibe do que com placebo.

6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.4.1 Eventos Adversos (EA)

Nos relatos de maior tempo de seguimento do estudo SOLO1, observou-se uma quantidade maior de suspensão do tratamento devido a eventos adversos no grupo olaparibe (11,9% em sete anos e 11,5% em cinco anos) em relação ao grupo placebo (3,1% em sete anos e 2,3% em cinco anos). Nos dois seguimentos não foram relatadas mortes decorrentes de eventos adversos (26; 27).

Houve maior quantidade de EA graus ≥ 3 no grupo olaparibe (39,6% em sete anos e 43,6% em cinco anos) em comparação com placebo (20,0% em sete anos e 21,54% em cinco anos). Os EA de graus ≥ 3 mais frequentes foram: anemia, neutropenia, fadiga/astenia, náusea e trombocitopenia. Com exceção da trombocitopenia, todos os demais foram mais frequentes no grupo com olaparibe (Quadro 9).

Quadro 9 - Resultados de segurança para o uso de olaparibe em comparação ao placebo.

Desfechos – n (%)	Olaparibe N= 260	Placebo N=130	Referência
Seguimento em sete anos			
Suspensão do tratamento por EA (qualquer grau)	31 (11,9%)	4 (3,1%)	DiSilvestro <i>et al.</i> 2023 (27)
Óbitos relacionados a EA	NR	NR	
Eventos Adversos grau ≥ 3	103 (39,6%)	26 (20,0%)	
Tipos de EA grau ≥ 3			
Anemia	57 (21,9%)	2 (1,5%)	
Neutropenia	22 (8,5%)	6 (4,6%)	
Fadiga/astenia	10 (3,8%)	2 (1,5%)	
Náusea	2 (0,8%)	0	
Trombocitopenia	2 (0,8%)	2 (1,5%)	
Seguimento em cinco anos			
Suspensão do tratamento por EA (qualquer grau)	30 (12%)	4 (3%)	Banerjee <i>et al.</i> 2020 (26)
Eventos Adversos Grau ≥ 3	113 (43,6%)	28 (21,54%)	
Óbitos relacionados a EA	0	0	
Tipos de EA grau ≥ 3			
Anemia	57 (22%)	2 (2%)	

Desfechos – n (%)	Olaparibe N= 260	Placebo N=130	Referência
Neutropenia	22 (8%)	6 (5%)	
Fadiga/astenia	10 (4%)	2 (2%)	

Legenda: EA: Evento adverso; NR: não reportado

6.5 Avaliação do risco de viés dos estudos

A avaliação do risco de viés do estudo SOLO1 foi feita com a ferramenta da Cochrane *Risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) (33). A avaliação foi realizada por dois pesquisadores de modo cegado, com consenso ao final para os desfechos SLP, SG, EA graus 3-4 e Qualidade de Vida Relacionada à Saúde – QVRS (ferramentas EQ-5D-5L, TWIST e TOI). Os desfechos de SLP, EA graus 3-4 e QVR foram avaliados como de baixo risco de viés em todas as cinco dimensões e na avaliação global (Figura 3). Para o desfecho de SG, houve baixo risco de viés para quatro das dimensões e “algumas preocupações” na dimensão 2 sobre desvios das intervenções pretendidas, devido a utilização de terapias subsequentes à progressão da doença após dois anos de ensaio clínico em ambos os grupos em comparação. Como os resultados foram consistentes, foi entendido que o benefício da intervenção existiu mesmo com a possível interferência de uma terapia subsequente e a avaliação global se manteve com baixo risco de viés (Figura 3).

Intention-to-treat	Desfechos	Estudo	Experimental	Comparador	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	SOLO_SLP	SOLO1	Olaparibe	Placebo	SLP	+	+	+	+	+	+	+
	SOLO_SG	SOLO1	Olaparibe	Placebo	SG	+	!	+	+	+	+	+
	SOLO_EA	SOLO1	Olaparibe	Placebo	EA	+	+	+	+	+	+	+
	SOLO_QV	SOLO1	olaparibe	Placebo	Qualidade de Vida ajustada a Saúde (EQ-5D-5L), TWIST, TOI score	+	+	+	+	+	+	+

+ Baixo risco
! Algumas preocupações
- Alto risco

D1 Processo de randomização
D2 Desvios das intervenções pretendidas
D3 Dados faltantes dos desfechos
D4 Mensuração dos desfechos
D5 Seleção dos resultados relatados

Figura 3 - Avaliação do risco de viés dos ECR por desfecho, a partir da ferramenta RoB 2.0

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (34). Os desfechos avaliados no sistema GRADE foram: sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), eventos adversos graus 3-4 e qualidade de vida (Quadro 10).

Na avaliação global a maioria dos desfechos teve classificação como certeza alta, com exceção do desfecho SG, que foi moderada devido à baixa maturidade dos dados, apesar do dado ser proveniente da publicação com maior tempo de seguimento para o estudo (7 anos).

Relatório preliminar

Quadro 10 - Avaliação da qualidade da evidência a partir da ferramenta GRADE.

Pergunta: Olaparibe é eficaz e seguro em comparação ao placebo para o tratamento de manutenção de câncer de ovário avançado recém diagnosticado com mutação BRCA?

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Olaparibe	Placebo	Estimativa (IC95%)		
Sobrevida livre de progressão (seguimento: 5 anos)											
1 ^{1,2}	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhuma	118/260 (45,4%)	100/131 (76,3%)	HR 0,33 (0,25 a 0,43)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICA
Sobrevida global (seguimento: 7 anos)											
1 ^{2,3}	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhuma	84/260 (32,3%)	65/131 (49,6%)	HR 0,55 (0,40 a 0,76)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICA
Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (Ferramenta: EQ-5D-5L) (seguimento: 3 anos)											
1 ⁴	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhuma	1) Olaparibe n=260; EQ-5D-5L: 0,817 (IC 95%: 0,807 a 0,828) 2) Placebo n= 131; EQ-5D-5L: 0,819 (IC 95%: 0,804 a 0,835)		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE	
Qualidade de Vida - Mudança média do baseline até 2 anos (ferramenta TOI) (seguimento: 2 anos)											
1 ²	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhuma	1) Olaparibe n=237; score TOI=73,6 2) Placebo n=125; score TOI=75		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE	

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Avaliação da qualidade					Nº de pacientes		Efeito	Certeza da evidência	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Olaparibe	Placebo	Estimativa (IC95%)		
Eventos adversos graus 3-4 (seguimento: 7 anos)											
1 ^{1,2,3,5}	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhuma	EA≥3 1) Olaparibe n=103 (39,6%); 2) Placebo n=26 (20,0%) Mais frequentes: 1) Olaparibe: anemia n=57 (21,9%); neutropenia n=22 (8,5%); fadiga/astenia n=10 (3,8%); Náusea n=2 (0,8%); Trombocitopenia n=2 (0,8%). 2) Placebo: anemia n=2 (1,5%); neutropenia n=6 (4,6%); Fadiga/astenia n=2 (1,5%); Náusea: 0; Trombocitopenia: 2 (1,5%).		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE	

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de Confiança; HR: Hazard Ratio

Explicações

a. Dados de SG com 38,1% de dados maduros.

Publicações do ECR SOLO 1 que citaram os desfechos avaliados

1. Banerjee *et al.*, 2021 (25).

2. Moore *et al.*, 2018 (22).
3. DiSilvestro *et al.*, 2023 (26).
4. Friedlander *et al.*, 2021 (23).
5. Colombo *et al.*, 2021 (24).

Relatório preliminar

6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O tratamento de manutenção com olaparibe das mulheres com câncer de ovário recém diagnosticado e com presença de mutação BRCA proporcionou um aumento de SLP, quando comparados com os pacientes que receberam placebo. Houve uma diferença mediana de 42, 2 meses a mais de SLP no grupo com olaparibe.

Apesar dos dados de SG ainda estarem imaturos e da mediana de sobrevida global ainda não ter sido alcançada no grupo com olaparibe, os dados mostram um menor número de eventos no grupo olaparibe.

Também é válido destacar que o benefício em termos de SLP fornecido pelo olaparibe foi alcançado sem prejuízo na QVRS dos pacientes avaliados e tanto a SLP média ajustada pela QVRS quanto a duração média do TWiST foram significativamente mais longos com olaparibe do que com placebo.

Em relação aos efeitos indesejáveis, a frequência de eventos adversos graus 3-4 foi maior no grupo olaparibe em relação ao placebo, principalmente nos eventos relacionados a anemia, neutropenia e fadiga. Nenhum evento adverso relacionado ao tratamento que ocorreu durante o tratamento do estudo ou até 30 dias após a descontinuação foi relatado como levando à morte em qualquer grupo de tratamento.

6.8 Considerações sobre a demanda externa

Por se tratar de uma tecnologia com duas solicitações semelhantes para incorporação advindas de distintos demandantes, procedeu-se à análise das informações contidas nos dossiês do demandante interno e externo para identificar divergência relevantes. Neste ponto são apresentadas apenas as diferenças, ressaltando-se que todo o resto se encontra em conformidade com as diretrizes do Ministério da Saúde e foram coincidentes entre os dossiês, não se fazendo necessário repeti-las ao longo deste relatório. Os pontos divergentes em relação às evidências clínicas estão descritos no Quadro 11.

Quadro 11. Pontos divergentes entre os dossiês recebidos pelo DGITS em relação à evidência clínica

Item	AstraZeneca	INCA
Tipo de estudo elegível	Ensaio clínico randomizado fase 2 ou 3	Ensaio clínico randomizado fase 3
Desfechos	Sobrevida livre de progressão Sobrevida global Segurança Tolerância Qualidade de vida	Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Segurança Qualidade de vida
Tipo de análise	DiSilvestro et al, 2020 Artigo com análise <i>post hoc</i> do estudo principal (SOLO1) em relação à sobrevida livre de progressão em	Publicações somente com análises de subgrupos do estudo principal e análises <i>post hoc</i> não foram incluídas.

	subgrupos, conforme características basais, tais como, estado cirúrgico, resposta após quimioterapia, e mutação BRCA.	
Avaliação do risco de viés	Para os desfechos sobrevida livre de progressão, sobrevida global, tempo até o primeiro e segundo tratamento, eventos adversos e qualidade de vida, o risco de viés foi considerado baixo em todos os domínios.	Para o desfecho sobrevida global, no domínio “desvios das intervenções pretendidas” o risco de viés foi julgado com “algumas preocupações”, devido a utilização de tratamentos subsequentes, após progressão da doença, quando o estudo completou dois anos. Como estes tratamentos foram inseridos nos dois grupos de pacientes e os resultados foram consistentes, ficou entendido que o benefício da intervenção ocorreu, mesmo com o potencial efeito dos tratamentos subsequentes. Assim, a avaliação global foi considerada como “baixo risco de viés”.
Certeza da evidência (GRADE)	Considerou os desfechos “tempo até o primeiro e segundo tratamento”. Considerou o desfecho “sobrevida global” como sendo alta certeza na evidência.	Não incluiu no dossiê os desfechos de tempo até o primeiro e segundo tratamento. Considerou o desfecho “sobrevida global” como sendo de moderada certeza na evidência, devido à imprecisão que pode ter sido gerada por se tratar de dados considerados ainda imaturos.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-utilidade incremental do uso do olaparibe no tratamento de manutenção de câncer de ovário avançado, recém diagnosticado, com mutação BRCA e responsivo à quimioterapia de primeira linha à base de platina.

Os principais aspectos do estudo foram sumarizados conforme o *checklist* CHEERS *Task Force Report* (35) (Quadro 12).

Quadro 12 - Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Tipo de estudo	Custo-utilidade
População-alvo	Pacientes com câncer de ovário avançado, recém diagnosticado, BRCA+, responsivos à quimioterapia de primeira linha à base de platina.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Disponibilidade das opções terapêuticas com: <ul style="list-style-type: none">• Quimioterapia padrão e acompanhamento clínico (vigilância ativa)• Olaparibe
Horizonte temporal	50 anos
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados por qualidade (<i>quality adjusted life years</i> - QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: custos dos medicamentos, custos do acompanhamento e da quimioterapia.
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Análise de Sobrevida Particionada
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas

7.1.1 População-alvo

Para esta análise foram consideradas pacientes com câncer de ovário avançado, tratadas no SUS.

7.1.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados os custos diretos arcados pelo sistema de saúde.

7.1.3 Horizonte temporal

Os estudos avaliados fizeram um acompanhamento dos pacientes por 600 meses (50 anos) a fim de atingir um período *life-time* de horizonte temporal onde buscou-se captar os custos e benefícios ao longo de toda a vida dos pacientes.

7.1.4 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e benefícios, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicada pelo Ministério da Saúde (36).

7.1.5 Desfechos de saúde

O desfecho de efetividade utilizado na análise foi o cálculo dos anos de vida ajustados por qualidade (*quality adjusted life years* - QALY) acumulados por cada estratégia ao longo do horizonte em análise. Estudos de avaliação econômica realizados com o olaparibe foram revisados, e neles foram utilizados dados de utilidade presentes em

relatórios do NICE (TA598 e TA908) (37). Esses dados apresentaram coerência com outros estudos de utilidade encontrados na literatura (24).

Os valores de utilidade para pacientes no estado de sobrevida livre de progressão, e com progressão estão dispostos na Tabela 1.

Tabela 1 - Estimativas de utilidade média nos estados de saúde relacionados ao câncer de ovário.

Estados de Saúde	Valor	IC95%	Fonte
Sobrevida livre de progressão	0,82	0,809-0,831	Friedlander, 2021 (24)
Progressão de doença	0,775	0,748 – 0,8	Friedlander, 2021 (24)

As informações relativas à sobrevida dos pacientes foram obtidas a partir dos dados de curvas de SLP e SG extraídos da literatura (27) (16) para os pacientes utilizando placebo. Foi utilizado o auxílio do software WebplotDigitizer para extração dos dados. A partir delas, as curvas de sobrevidas foram transformadas em curvas de taxa de risco

(Hazard Rate) segundo a fórmula: $h(t) = \frac{d \ln S(t)}{dt}$ que representam o risco do desfecho em determinado tempo de ocorrer o evento. Essa transformação foi realizada para possibilitar operações aritméticas com as curvas de forma robusta, principalmente na extrapolação dos dados posteriores ao horizonte do estudo que foi realizado complementarmente a curva de sobrevida do IBGE da população de sexo feminino. Até o período de término do horizonte do estudo, o modelo utilizou os valores observados no ensaio clínico. Posteriormente a esse período, a taxa de risco foi condicionada a sobrevida do IBGE, ou seja, em cada período do tempo foi utilizado a maior taxa entre a extraída da população geral ou a média dos últimos 12 meses do estudo. Uma observação dos dados resultantes mostrou que a sobrevida das sobreviventes ao câncer de ovário não ultrapassou a da população geral em nenhum período de tempo, o que representa um sentido lógico do ponto de vista sanitário.

Como a tabela do IBGE apresenta dados de mortalidade somente até os 80 anos, foi necessário extrapolar esse dado. Para essa extrapolação foi extraída a segunda derivada das taxas anuais de risco até a idade limite de 80 anos. Foi observado a que a taxa de risco aumentava, já que após os 60 anos a mortalidade da população tem um comportamento exponencial. A Figura 4 demonstra esse comportamento. Essa taxa anual de aumento foi aplicada ano a ano nas taxas anuais de mortalidade após os 80 anos de idade.



Figura 4 - Taxa de mortalidade estimada pelo IBGE segundo idade da população

Os valores de taxa utilizados nas extrapolações foram devidamente variados na análise de sensibilidade com valores de mais ou menos 20% e também na análise de sensibilidade probabilística. As curvas ao final do horizonte temporal resultam numa sobrevida de 0,3% e 1,1% para as alternativas de quimioterapia e olaparibe respectivamente (Figuras 5 e 6).

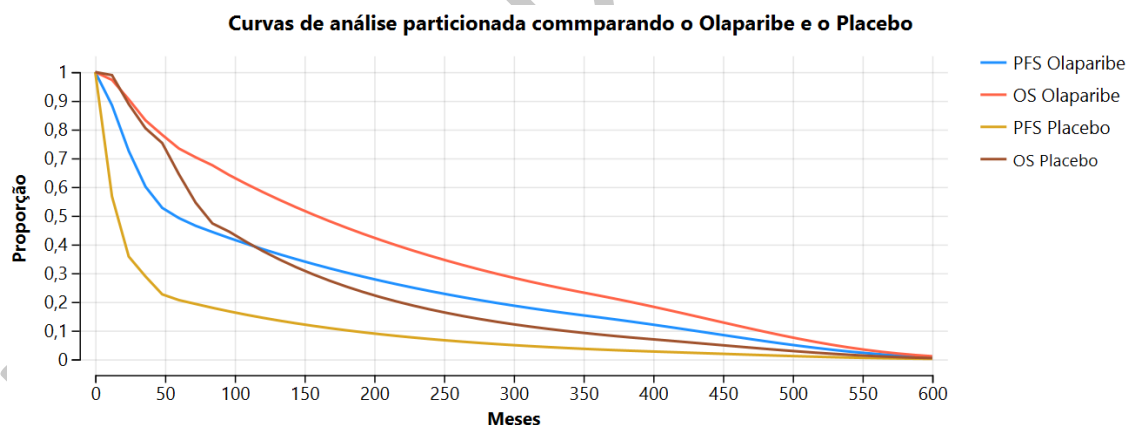


Figura 5 - Curvas de Sobrevida livre de progressão e Sobrevida global extrapoladas para o horizonte de 600 meses através do método de *hazards*.

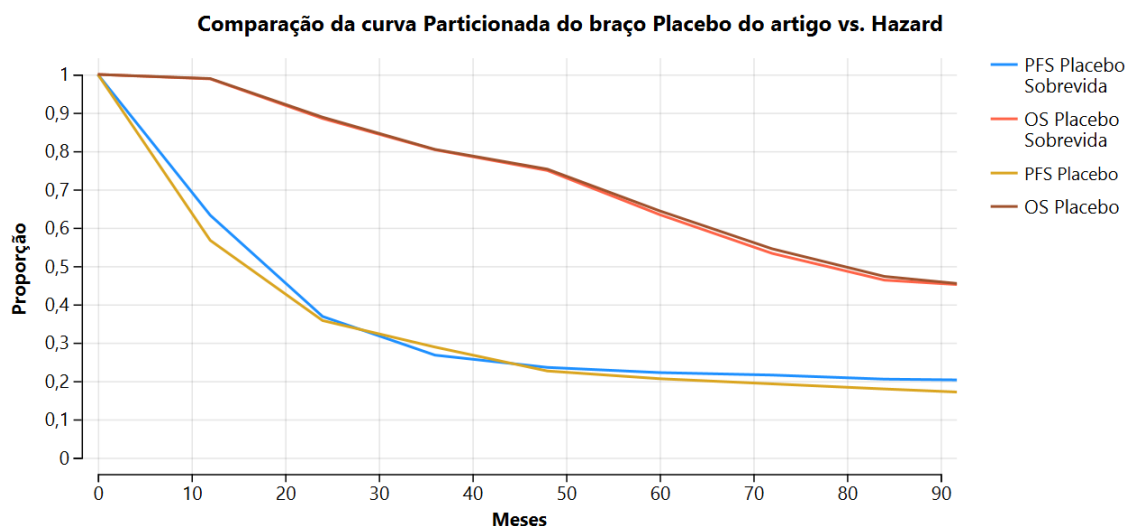


Figura 6 - Comparativo das curvas extraídas do estudo SOLO1 e das curvas extrapoladas pelo método de *hazard* para o braço do Olaparibe.

7.1.6 Estimativa de recursos e custos

Os custos diretos médicos relacionados ao cuidado e acompanhamento de pacientes com câncer de ovário foram extraídos de uma tese de doutorado que fez essa avaliação utilizando informações de faturamento hospitalar e ambulatorial de cem pacientes em um hospital público de São Paulo (38). Os valores monetários dos custos do teste genético definidos a partir de propostas comerciais e que correspondiam ao ano de 2014 foram corrigidos pelo dólar informado no momento do estudo em comparação a cotação de março de 2024. Foram extraídos os custos médios de acompanhamento (procedimentos clínicos como quimioterapia e radioterapia, e procedimentos diagnósticos) excluindo-se os custos com cirurgia e quimioterapia neoadjuvante. O custo relativo ao uso do olaparibe foi de R\$ 10.216,90, proposto pela AstraZeneca (demandante externo, com desconto de 28% sobre o preço de fábrica isento de ICMS). A posologia de tratamento foi extraída da bula do produto. Os pacientes interrompiam o tratamento após a progressão da doença, ou após 24 meses segundo indicação da bula. O custo do teste genético foi obtido pela opinião de especialista e variado na análise de sensibilidade.

Os parâmetros do modelo de custo e efetividade estão sistematizados no Quadro 13.

Quadro 13 - Parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade.

Parâmetro	Medida	Limite Inferior ou desvio padrão	Limite Superior
Custo de acompanhamento no ano 1	R\$ 5.877,99	R\$ 3.365,19	-
Custo de acompanhamento no ano 2	R\$ 978,20	R\$ 1.429,44	-

Custo de acompanhamento no ano 3	R\$ 1.700,52	R\$ 2.005,10	-
Custo de acompanhamento no ano 4	R\$ 1.072,17	R\$ 1.304,99	-
Custo de acompanhamento no ano 5	R\$ 1.003,18	R\$ 1.432,05	-
Custo mensal de tratamento com Olaparibe	R\$22.212,64	R\$17.770,11	R\$ 26.655,16
Custo de paciente progredido ano 1	R\$4.277,83	R\$2.449,084	
Custo de paciente progredido ano 2	R\$4.029,779	R\$5.888,671	
Custo de paciente progredido ano 3	R\$5.406,672	R\$6.375,066	
Custo de paciente progredido ano 4	R\$4.595,251	R\$5.593,105	
Custo de paciente progredido ano 5	R\$2.320,749	R\$3.312,91	
Custo do teste genético para mutação em <i>BRCA1/2</i>	R\$ 600,00	400	800
Proporção de BRCA positivo (4)	25%	24%	28%
Proporção de resposta a Platina (39)	70%	65%	80%

Ainda com relação aos custos, foi considerada uma taxa de descontinuação do Olaparibe extraída do estudo DiSilvestro, 2023 de acordo com a curva “tempo até descontinuação do tratamento inicial ou morte” (TDT) presente no ensaio clínico. Foi também considerado um custo relativo ao uso de medicamentos em segunda linha como ocorreu no estudo SOLO1, onde um percentual no grupo placebo (44,3%) recebeu um inibidor de PARP em segunda linha, enquanto no braço olaparibe, 14,6% fizeram uso de um segundo inibidor de PARP após a primeira linha (27). A utilização do olaparibe por parte das pacientes inicialmente randomizados no grupo placebo sujeita os resultados a vieses, com favorecimento do grupo comparador (placebo). Para mitigar esses efeitos na avaliação econômica que busca um cálculo relativo a custo e benefícios construindo uma razão entre eles, tanto os benefícios quanto os custos associados ao uso do novo tratamento pelo braço comparador devem ser considerados. Foram então inseridos na análise os custos associados ao tratamento subsequente à primeira linha de tratamento para os grupos olaparibe e placebo, adotando-se o pressuposto de que, em todos os casos, o inibidor de PARP utilizado foi olaparibe.

A inclusão dos custos relacionados às diferentes linhas de tratamento se baseou nos percentuais de pacientes em uso de placebo, quimioterapia ou olaparibe calculados de acordo com as curvas do TDT, “tempo até o primeiro tratamento subsequente ou morte” (TFST) e “tempo até o segundo tratamento subsequente ou morte” (TSST) obtidas no ensaio clínico.

A curva TFST foi utilizada para estimar o número de pacientes que iniciavam o primeiro tratamento subsequente a cada ciclo do modelo. A diferença entre as curvas TSFT e TSST foi utilizada para estimar o número de pacientes que permaneciam no primeiro tratamento subsequente a cada ciclo já que olaparibe deve ser continuado até que se tenha evidência de nova progressão da doença de acordo com a bula do medicamento. Foi considerado um tempo máximo

de 24 meses de tratamento com olaparibe, o que está em linha com as recomendações de agências e órgãos nacionais e internacionais.

Os custos da quimioterapia subsequente respeitaram o número de seis ciclos de quimioterapia custando cada um o valor referenciado no SIGTAP de R\$1.450,00 (código 03.04.02.028-1 – quimioterapia de neoplasia maligna epitelial de ovário ou de tuba uterina avançada – 2ª linha). Para cada paciente então foi considerado o custo total de R\$8.700.

O cálculo da quimioterapia subsequente foi realizado com a multiplicação do custo da quimioterapia por paciente pela proporção de mulheres que iniciou o tratamento subsequente com quimioterapia a cada ciclo do modelo. Este percentual, foi obtido através da proporção de pacientes que iniciam tratamento subsequente a cada ciclo do modelo pela curva TFST multiplicado pela proporção de mulheres que usam quimioterapia no tratamento subsequente. Esse foi calculado de forma complementar ao uso de olaparibe em segunda linha. Essas informações estão disponíveis no ensaio clínico DISilvestro, 2023.

7.1.7 Abordagem analítica

Para análise de custo-utilidade, foi construído um modelo de sobrevida particionada, no *software* TreeAge, comparando as duas opções terapêuticas. O modelo é constituído de três estados de transição mutuamente exclusivos: (a) Sobrevida livre de progressão, (b) Progressão e (c) Morte (Figura 7).

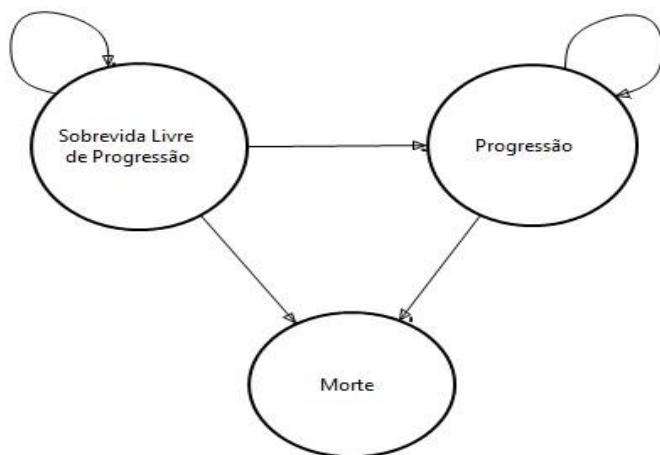


Figura 7 - Estados de transição do modelo econômico.

No modelo, a partir de uma coorte hipotética de pacientes, simulou-se o estado “sobrevida livre de progressão”, no qual a paciente poderia permanecer neste estado ou transitar para os estados “progressão” ou “morte”, a cada ciclo mensal. No estado de saúde “progressão”, as pacientes são acompanhadas até o final da simulação ou morte.

A partir dos dados de SLP e SG dos tratamentos analisados no estudo SOLO1, foram extraídas as curvas de Kaplan Meier e realizadas extrapolações no horizonte temporal completo de 50 anos. As curvas descritas anteriormente determinaram as probabilidades de transição tempo-dependentes no modelo de sobrevivência particionada nos ciclos mensais da simulação.

Um dos pressupostos do modelo é que como o SUS hoje não realiza o teste genético, toda a população com câncer de ovário será testada, mas apenas usarão o medicamento as pacientes que alcançarem resposta completa ou parcial com a quimioterapia baseada a platina e que possuem a mutação BRCA. Nesse caso, as pacientes no braço intervenção que utilizam o olaparibe são a proporção de pacientes que atendem a estes dois critérios, e o restante da população utiliza como tratamento o comparador, e todas fazem o teste genético como mostra a Figura 8. O objetivo disso seria levar em consideração o uso do teste genético por toda a população com câncer de ovário que precisa saber da presença da mutação para poder usar o olaparibe.

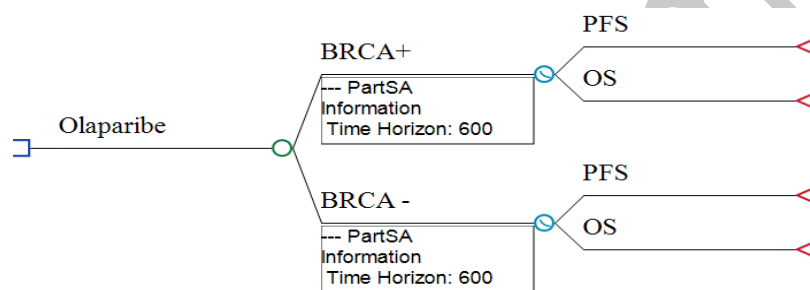


Figura 8 - Representação do modelo para o braço do olaparibe onde apenas uma proporção da população possui a mutação BRCA e utilizará o medicamento.

7.1.8 Análise de sensibilidade

Para determinar quais parâmetros têm maior influência no resultado da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI ou ICER) do modelo foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística (diagrama de tornado) para cada uma das comparações de tratamento. Além dos parâmetros de custo e efetividade, os riscos que compõem as curvas também foram variados. Um limiar de preço foi calculado.

Para avaliar a incerteza paramétrica das estimativas adotadas na análise econômica completa desenvolvida foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações de Monte Carlo. Para cada parâmetro considerado na análise de sensibilidade do modelo, foram definidas as distribuições mais aplicáveis, sendo beta para utilidades, gama para custos. As curvas foram variadas segundo variações nas taxas em torno de 20% que foram inseridas em tabelas cuja variação das colunas com os valores da sensibilidade seguiu uma distribuição do tipo PERT.

7.1.9 Resultados

As estimativas obtidas permitiram avaliar os custos e os resultados em saúde para as intervenções e compará-las. A partir dos resultados da avaliação determinística foi possível verificar que ao final do horizonte temporal a estratégia onde uma parte da população usou olaparibe possui um custo incremental de R\$42.956,37 proporcionando um ganho incremental de 0,35 QALYs em relação a alternativa de não usar o medicamento. Isso resulta em uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) de R\$121.480,79/QALY. A Tabela 2 ilustra o resultado desta análise.

Tabela 2 - Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento em primeira linha do LLC.

Alternativa	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade (QALY)	Efetividade Incremental	ICER (R\$/QALY)
Sem medicamento	157.730,69		5,7		
Com olaparibe	200.687,06	42.956,37	6,06	0,35	121.480,79

O diagrama de tornado, mostrou que o custo do olaparibe e as variações na curva de sobrevida global do medicamento foram as variáveis que mais impactaram o modelo. Essa última teve sua extrapolação variada em mais ou menos 20%. Tal variação fez o ICER oscilar de R\$107.265/QALY a R\$138.176/QALY. Tais variações mudam a resposta final do modelo, onde ao reduzir em 10% as taxas de risco de morte do olaparibe o medicamento passa a se posicionar abaixo do limiar de custo-efetividade. No geral como o resultado do ICER foi de um valor muito próximo ao limiar de custo-efetividade de R\$120.000/QALY, qualquer pequena variação em qualquer um dos parâmetros mudou a decisão final do modelo e colocou o ICER da tecnologia menor do que o limiar.

Os resultados das análises determinísticas são apresentados na Figura 9.

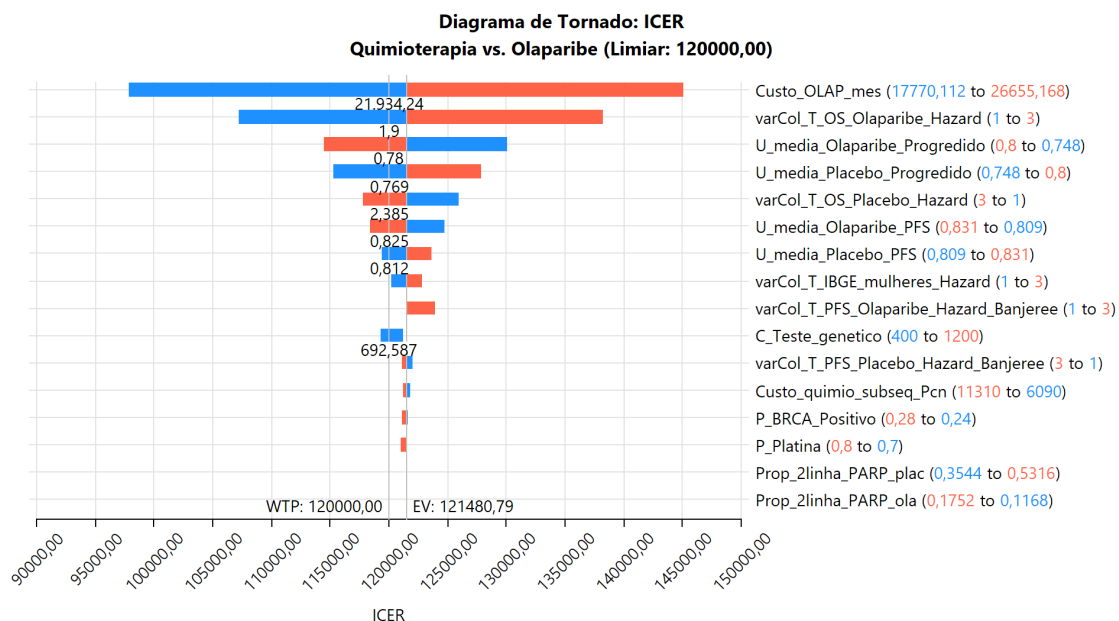


Figura 9 – Análise de sensibilidade determinística. Diagrama de tornado do modelo econômico de olaparibe *versus* placebo.

Com o resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações de Monte Carlo foi possível realizar o gráfico de dispersão das alternativas, conforme apresentado na Figura 10. No gráfico do Olaparibe vs. Quimioterapia observa-se que 49% das simulações ficam abaixo de um limiar de R\$120.000/QALY. Das 51% restantes, 16% ficam acima com um custo e efetividade maior e 35% com uma efetividade menor.

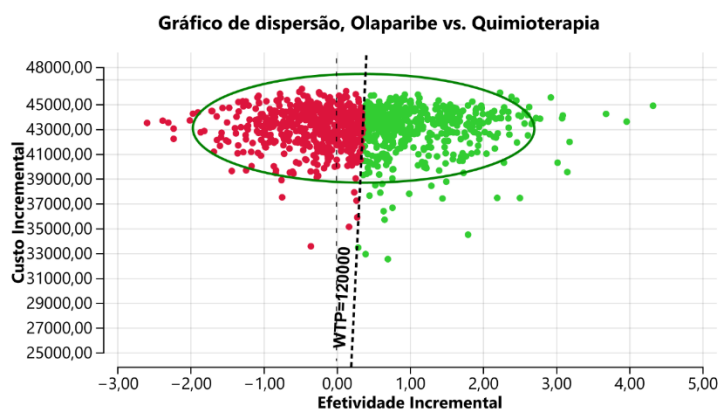


Figura 10 - Análise de sensibilidade probabilística da efetividade incremental em relação ao custo incremental, segundo tecnologias avaliadas.

7.1.10 Considerações sobre a demanda externa

O demandante externo submeteu um estudo de custo-utilidade com algumas particularidades em relação à demanda interna. A seguir são apresentados os principais pontos divergentes e em seguida, os resultados gerados.

Custos

A AstraZeneca baseou os custos nas diretrizes diagnósticas e terapêutica (DDT) para neoplasia maligna de ovário e na opinião de três especialistas oncologistas com experiência no SUS, que validaram os recursos que seriam utilizados na assistência e a frequência de uso. Os valores foram obtidos do SIGTAP e aplicaram o fator de correção de 2,8.

Já os custos utilizados pela DATS do INCA foram baseados em um estudo em que se estimou os valores a partir de dados de pacientes atendidas em um hospital público de ensino, para os quais utilizaram os faturamentos por procedimento, por nível de complexidade (média ou alta) e por tipo de atendimento (ambulatorial ou hospitalar), agregando assim, os valores de reembolso via AIH, BPA e APAC.

A estimativa do custo mensal de acompanhamento no estado SLP foi de R\$ 178,33 e incluiu consulta clínica, dosagem de CA-125, tomografia de abdômen e ressonância de abdômen. O custo da quimioterapia no tratamento subsequente (seis ciclos) foi estimado em R\$ 8.700,00 por paciente com base no valor de reembolso mensal da APAC (R\$ 1.450,00). A estimativa de custos da progressão da doença foi de R\$ 1.397,39 e incluiu os mesmos procedimentos utilizados no estado SLP, variando a frequência e percentual de pacientes submetidas e o custo mensal de acompanhamento foi estimado em R\$ 495,70. O custo de morte foi estimado em R\$ 617,18. Os detalhes sobre os valores utilizados pelo demandante externo estão disponíveis no Anexo A.

Curvas de sobrevida

As extrapolações das curvas de sobrevida enviadas pela empresa AstraZeneca foram criadas com modelos paramétricos Exponencial, Lognormal, Log-logística, Weibull, Gompertz e Gamma, com a escolha baseada no melhor ajuste visual e menor valor de AIC/BIC. Como resultado desta extrapolação, o demandante obtém ao final dos 600 ciclos (103 anos de idade) no braço do Olaparibe, 18% da população ainda viva, e no braço do placebo, 2,6%.

Para corrigir essa aparente incoerência de 18% de população ainda viva aos 103 anos, o demandante propôs o emprego da curva de sobrevida da população geral fornecida pelo IBGE e assim, escolher a cada mês, a sobrevida menor entre a curva extrapolada e a curva do IBGE. Como resultado, em alguns meses, já próximo dos 75 anos de idade, a população dos sobreviventes ao câncer de ovário possui uma sobrevida melhor que a população geral, que é onde a sobrevida do IBGE começa a ser usada em substituição a da extrapolação.

No entanto, o IBGE só fornece as estimativas até os 80 anos de idade e no modelo de 600 ciclos as pacientes estão vivas até os 103 anos. Para resolver esta limitação, o demandante propôs uma interpolação linear onde calculou a partir dos 80 anos, quanto meses faltam para acabar o modelo e a que taxa a sobrevida deve decair para que no ciclo 600 (103 anos) a sobrevida seja 0.

Com essa correção, ao final do modelo, mais precisamente no ciclo 550, as curvas se cruzaram, ou seja, houve mais pessoas no estado livre de progressão do que no estado vivo. O problema de usar a extrapolação linear é que a taxa de mortalidade da população estimada pelo IBGE, principalmente após os 60 anos de idade, possui um comportamento exponencial e não linear como mostra a Figura 11.

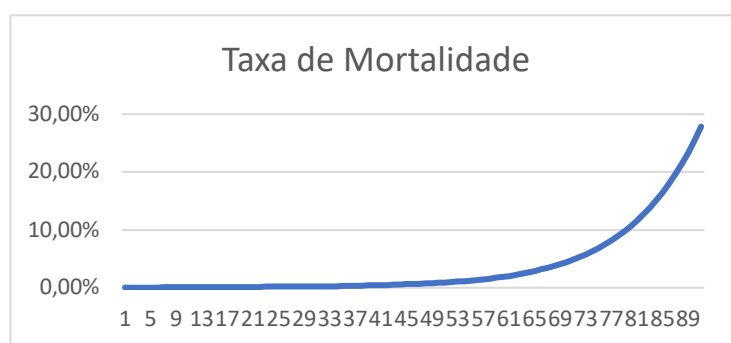


Figura 11. Taxa de mortalidade estimada pelo IBGE segundo idade da população.

Estrutura do modelo

O modelo do demandante, comparou um braço com pacientes usando olaparibe e outro braço usando o tratamento padrão do SUS. Essa estrutura de modelo é a mais utilizada, e permitiu ao demandante validar os resultados com outros artigos publicados.

No entanto, ao estruturar o modelo dessa forma, o demandante está pressupondo que as pacientes já teriam realizado o teste genético para identificar a mutação no gene BRCA e assim, se tornar elegível ao tratamento. No caso do SUS, o teste genético não é realizado rotineiramente nas pacientes com câncer de ovário.

A fim de incluir os custos do teste genético que determina quem é a paciente elegível ao tratamento, o DATS do INCA inseriu no modelo um braço intervenção contendo a população que resultou em presença de mutação e um braço com pacientes que não tem a mutação BRCA, mas fez o teste, e assim gerou custo para o sistema de saúde.

Isso torna o acúmulo de QALYs pelo braço intervenção menor do que os outros estudos publicados, pois apenas uma proporção das pacientes com mutação BRCA positiva utilizou o olaparibe. Os custos acumulados por esse braço também são menores que outros estudos que compararam apenas pacientes mutados, pelo mesmo motivo, neutralizando o impacto na razão de custo-efetividade incremental. Ao considerar todas as pacientes, independente da mutação, o DATS do INCA inseriu o custo da triagem na análise.

Ao final, os resultados do demandante geraram uma RCEI com valores inferiores ao do demandante interno em aproximadamente R\$ 18 mil/QALY (Tabela 3).

Tabela 3. Razão de custo-efetividade incremental do demandante externo

Alternativa	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade (QALY)	Efetividade Incremental	ICER (R\$/QALY)
Sem medicamento	232.058,38		5,39		
Com olaparibe	488.953,83	256.895,48	7,89	2,50	102.947,42

7.2 Impacto orçamentário

Para o impacto orçamentário foram utilizados os registros de Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) aprovadas entre 2018 e 2022 para o tratamento de neoplasia maligna epitelial de ovário disponibilizadas na base de dados de quimioterapia do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS). Foram selecionados os procedimentos descritos no Quadro 14.

Quadro 14 - Procedimento do SIGTAP relacionados a quimioterapia para tratamento de câncer de ovário.

Código do procedimento	Nome
0304050202	QUIMIOTERAPIA DE NEOPLASIA MALIGNA EPITELIAL DE OVÁRIO OU DA TUBA UTERINA
0304020273	QUIMIOTERAPIA DE NEOPLASIA MALIGNA EPITELIAL DE OVÁRIO OU DE TUBA UTERINA AVANÇADA -1ª LINHA.
0304040142	QUIMIOTERAPIA DE NEOPLASIA MALIGNA EPITELIAL DE OVÁRIO OU DA TUBA UTERINA - 1ª LINHA

A Tabela 4 mostra os resultados encontrados, com o total de pacientes ano. Esse resultado mostrou um aumento incremental de aproximadamente 3,5% ao ano. Com base nesse valor estimou-se o aumento populacional ano a ano para o período de 2024 a 2028.

Tabela 4 - Número de pacientes tratados com os procedimentos de quimioterapia de câncer de ovário de 2018 a 2022.

Ano	2018	2019	2020	2021	2022
Procedimento 304020273	2.505	2.718	2.779	2.808	2.879
Procedimento 304040142	1.085	1.142	1.161	1.230	1.237
Procedimento 304050202	1.536	1.567	1.572	1.656	1.696
Total	5.126	5.427	5.512	5.694	5.812

No entanto o procedimento 304050202 considera pacientes tanto em estágio avançado, quanto estágio I ou II. Pela análise de demanda aferida não seria possível separar os pacientes por estadiamento, o que inviabilizaria a avaliação da população elegível por esse método. Assim, o método epidemiológico foi uma opção escolhida por apresentar dados na literatura disponíveis, que permitiriam estimar a população elegível de pacientes com câncer de ovário especificamente restritos a questões de mutação e resistência a terapia de platina.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para 2024 um total de 7.310 pacientes com câncer de ovário (1). Para estimar as pacientes com o estadiamento III e IV foi aplicado o percentual de 67% obtido no estudo brasileiro de Paulino et al. (40). Quanto ao tipo celular, 95% das neoplasias primárias de ovário seriam derivadas de células epiteliais (1) e, 80% delas correspondem ao tipo seroso de alto grau ou endometrióide (41,42). O ensaio clínico SOLO1 (16),

estimou que aproximadamente 84,21% das pacientes fariam quimioterapia à base de platina (4), a taxa de respondedores ficaria em 75% das pacientes (39) e o percentual de pacientes com mutação em BRCA fica em 24% (4). O total de pacientes para cada parâmetro está descrito no Quadro 15.

Quadro 15 – Parâmetros adotados para o cálculo da população elegível pelo método epidemiológico.

Parâmetro	Proporções de pacientes	Número de pacientes	Referência
Casos de câncer de ovário (2024)	---	7.310	INCA 2024 (1)
Estágio avançado III e IV	67%	4.898	Paulino et al, 2020 (40)
Câncer de células epiteliais	95%	4.653	INCA 2024 (1)
Seroso de alto grau ou endometrióide	80%	3.722	INCA 2017 (41) Chung C, 2017 (42)
Quimioterapia a base de platina	84,21%	3.135	Matulonis et al, 2008 (43)
Respondedores a platina	75%	2.351	Ledermann J, 2013 (39)
Prevalência de mutação BRCA	24%	564	Giornelli et al, 2021 (4)

Para o aumento populacional foi calculado uma taxa média cujo valor foi estimado a partir da quantidade de pacientes com câncer de ovário obtida na demanda aferida de 2018 a 2022, o que resultou em uma taxa média de 3,5% ao ano. O total da população elegível utilizada para os cálculos do impacto orçamentário está descrito na Tabela 5.

Tabela 5 - Total de pacientes com câncer de ovário, elegível ao tratamento com olaparibe, no período de 2024 a 2028.

2024	2025	2026	2027	2028
564	582	600	619	639

Custos

Para a construção do impacto orçamentário a estrutura do modelo de custo-efetividade com suas curvas de sobrevida foram utilizadas. Os custos relacionados a segunda linha de tratamento não foram considerados para esse cálculo já que na análise de custo-efetividade esse parâmetro só foi considerado para diminuir o viés na razão de custo-efetividade incremental, já que no ensaio clínico alguns pacientes do braço placebo passaram a usar o olaparibe em segunda linha, o que diminuiria a diferença entre os tratamentos.

Na análise de impacto orçamentário não há a medida de utilidade como medida de efetividade apesar de esta influenciar os resultados, já que alguns pacientes do braço placebo progrediriam ou morreriam mais precocemente se

não tivesse uma segunda linha de tratamento. Pode-se concluir que os custos do braço placebo podem estar subestimados, o que traz a possibilidade de o impacto incremental ao longo dos cinco anos estar subestimado.

Os custos médios anuais, por paciente, estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6 - Custos médios anuais por paciente por braço de intervenção.

	2024	2025	2026	2027	2028
Quimioterapia (R\$)	5.305,28	2.650,99	3.477,82	2.809,32	1.327,55
Olaparibe (R\$)	223.043,14	138.563,20	2.540,92	2.028,94	1.144,69

Tais custos foram multiplicados pelo total de pacientes que iniciariam o tratamento em 2025 e também nos anos seguintes somado ao total de pacientes do ano anterior. Essa multiplicação resultou no custo total onde cada uma das estratégias seria adotada na totalidade dos pacientes que teriam a mutação BRCA e usariam olaparibe. Posteriormente, deve-se fazer o ajuste pelo *market share* proposto para a incorporação. O *market share* variou de 10% a 50% no racional do financiamento descentralizado da assistência oncológica no SUS, e na possível dificuldade de acesso aos testes diagnósticos ao longo de todo território nacional.

Tabela 7 - Market share para a incorporação de olaparibe ao longo de 5 anos

2025	2026	2027	2028	2029
10%	20%	30%	40%	50%

Ao considerar esse *market share* para o cenário de incorporação do olaparibe (cenário alternativo 1), o resultado do impacto orçamentário para cinco anos de incorporação segue na Tabela 8.

Tabela 8 - Resultados da análise de impacto orçamentário (cenário alternativo 1)

R\$	2024	2025	2026	2027	2028	Total 5 anos
Quimioterapia	2.992.179,64	4.582.832,39	6.687.537,21	8.483.110,28	9.501.491,20	32.247.150,71
Olaparibe	15.272.594,84	37.592.967,63	61.647.691,39	86.864.577,99	112.777.812,16	314.155.644,01
Incremental	12.280.415,20	33.010.135,24	54.960.154,18	78.381.467,70	103.276.320,96	281.908.493,29

Uma análise com outro cenário alternativo, com *market share* variando de 20 a 70% do primeiro ao quinto ano de incorporação foi calculado estimando que a adesão seja ampliada pelos CACONS e UNACONS na expectativa das mudanças produzidas pela nova política de atenção oncológica no SUS. O resultado do cenário 2 está descrito na Tabela 9.

Tabela 9 - Resultados da análise de impacto orçamentário (cenário alternativo 2)

R\$	2024	2025	2026	2027	2028	Total 5 anos
Quimioterapia	2.992.179,64	4.582.832,39	6.687.537,21	8.483.110,28	9.501.491,20	32.247.150,71

Olaparibe	27.553.010,05	64.266.931,19	99.588.528,82	136.901.616,94	161.691.509,28	490.001.596,28
Incremental	24.560.830,41	59.684.098,81	92.900.991,61	128.418.506,66	152.190.018,09	457.754.445,57

7.2.1 Considerações sobre a demanda externa

O demandante externo submeteu a análise do impacto orçamentário com algumas diferenças em relação ao cálculo da população elegível e *market share*, gerando assim, valores diferentes dos apresentados pela DATS do INCA. A seguir são apresentados os principais pontos divergentes, e em seguida, os resultados gerados.

População elegível

A empresa AstraZeneca, assim como a DATS do INCA, utilizou o método epidemiológico para estimar a população elegível ao uso do olaparibe. A principal diferença encontrada foi em relação à taxa utilizada para calcular o crescimento no número de pacientes a cada ano. A AstraZeneca utilizou a taxa de crescimento populacional do IBGE, e a DATS do INCA utilizou os dados gerados a partir das APACs para obter a taxa de aumento de novos casos no período de 2018 a 2022. Isso gerou uma pequena diferença, sem impacto no resultado final.

Market share

A empresa AstraZeneca propôs uma difusão gradual com um *market share* estimado em 10% no primeiro ano, com crescimento anual de 10%, e chegando a 50% no quinto ano (Tabela 10). Nos cenários alternativos a empresa testou uma difusão lenta iniciando em 5% e chegando a 25% no quinto ano, e uma difusão mais agressiva, iniciando em 15% e chegando a 75% no quinto ano. Com estas variações, e testando outras variáveis, na análise de sensibilidade determinística verificou-se que o *market share* foi o parâmetro que mais afetou o impacto orçamentário, seguido pelo percentual de pacientes.

Tabela 10. Impacto orçamentário da incorporação de olaparibe no SUS, calculado pelo demandante externo.

Ano	Impacto orçamentário sem olaparibe	Impacto orçamentário com olaparibe	Impacto orçamentário incremental
2024	R\$ 5.236.108,37	R\$ 12.181.307,52	R\$ 6.945.199,15
2025	R\$ 23.548.503,64	R\$ 57.257.130,25	R\$ 33.708.626,61
2026	R\$ 44.991.692,56	R\$ 104.241.153,09	R\$ 59.249.460,53
2027	R\$ 64.734.634,71	R\$ 138.060.826,03	R\$ 73.326.191,33
2028	R\$ 81.801.678,81	R\$ 167.777.884,76	R\$ 85.976.205,95
Total em 5 anos	R\$ 220.312.618,09	R\$ 479.518.301,66	R\$ 259.205.683,57

8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O gasto em medicamentos oncológicos não é atribuição dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. Os hospitais habilitados em Oncologia pelo SUS, públicos ou privados, com ou sem fins lucrativos, são os responsáveis pelo seu fornecimento por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial), sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código da APAC. Esses medicamentos são padronizados, adquiridos e prescritos pelo próprio hospital e devem seguir os protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existente.

Estudos de monitoramento apresentados em reuniões da CONITEC vêm mostrando que a recomendação de incorporar um medicamento se mostra mais eficiente em termos de garantia de acesso quando há ajuste no valor de reembolso da APAC. A título de exemplo, o bortezomibe (mieloma múltiplo) apresentou difusão de 40% de utilização após dois anos da incorporação, mesmo com o repasse federal via APAC chegando a quatro vezes o valor do tratamento mensal como mostrado na 122ª reunião na CONITEC. Para a incorporação de oncológicos, o reajuste do valor de repasse federal se mostrou uma estratégia mais efetiva do que apenas a recomendação pela CONITEC.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas nos sítios eletrônicos das agências internacionais: *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* do Reino Unido; *Scottish Medicines Consortium (SMC)* da Escócia; *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* do Canadá; *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* da Austrália (Quadro 16).

O NICE recomendou, em agosto de 2019, o olaparibe para ser usado no *Cancer Drugs Fund* como uma opção de tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado, com mutação BRCA, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina. A recomendação é válida, apenas se as condições do acordo de acesso gerenciado ao olaparibe, forem seguidas (37).

O SMC também recomendou o olaparibe para a mesma indicação que o NICE, em dezembro de 2019, em um esquema de acesso de pacientes do NHS Scotland (*Patient Access Scheme – PAS*) que forneça resultados de relação custo-eficácia nos quais a decisão foi baseada, ou por um preço de tabela equivalente ou inferior (44).

O CADTH em dezembro de 2019 também recomendou o olaparibe para a mesma indicação que o NICE e SMC, com a condição de que o custo-efetividade fosse melhorado para um nível aceitável no Canadá, por meio de uma redução de preço (45).

O olaparibe para a mesma indicação se encontra na lista de reembolso do *Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS*, com alguns condicionantes, como ter tido pelo menos dois regimes com platina e ter acordos de preços especiais (46).

Quadro 16 - Recomendação das Agências de ATS para incorporação do tratamento de carcinoma de ovário.

Medicamentos	Recomendação das Agências de ATS (tratamento de primeira linha de LLC)			
	NICE	SMC	CADTH	PBAC
Olaparibe	SIM	SIM	SIM	SIM

Legenda: NICE – *National Institute for Clinical Excellence*; SMC – *Scottish Medicines Consortium*; CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov*¹ e *Cortellis*^{TM2}, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de manutenção de mulheres adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, seroso ou endometriode de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina. A busca foi realizada em 22 de março de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) *ClinicalTrials: Ovarian Cancer OR fallopian tube cancer OR Primary Peritoneal Cancer or Endometrial Cancer | Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Female participants | Adult (18 - 64), Older adult (65+) | Phase: 3, 4 | Interventional studies.*
- (2) *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 os medicamentos 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)³, European Medicines Agency (EMA)⁴ ou U.S. Food and Drug Administration (FDA)⁵. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

¹ Página Inicial do *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Acessado em 22 de março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>

² Clarivate Analytics, *Cortellis*. “Drug Report” [Internet]. Acessado em 22 de março de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>

³ Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em março de 2024. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

⁴ Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 22 de março de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

⁵ Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 22 de março de 2024. Disponível em: www.fda.gov

Foram excluídas as tecnologias constantes na Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) de Neoplasia maligna epitelial de ovário.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico do tratamento de mulheres adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, seroso ou endometrióide de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento de manutenção com olaparibe das mulheres com câncer de ovário recém diagnosticado e com presença de mutação BRCA proporcionou um aumento de SLP, quando comparados com os pacientes que receberam placebo. Houve uma diferença mediana de 42, 2 meses a mais de SLP no grupo com olaparibe. Também é válido destacar que o benefício em termos de SLP fornecido pelo olaparibe foi alcançado sem prejuízo significativo na qualidade de vida dos pacientes. Quanto aos eventos adversos, o EA graus 3-4 foi maior no grupo olaparibe em relação ao placebo, principalmente nos eventos relacionados a anemia, neutropenia e fadiga.

Apesar dos dados de SG ainda estarem imaturos e da mediana de sobrevida global ainda não ter sido alcançada no grupo com olaparibe, os dados mostram um menor número de eventos no grupo olaparibe. Além disso, o ensaio avaliado conseguiu alcançar um benefício na SG mesmo sem ajuste na análise pelo tipo de terapia subsequente após a progressão, apesar de 44,3% dos pacientes no grupo placebo terem recebido terapia subsequente com um inibidor de PARP.

Para elaboração deste relatório foi encontrado apenas um ensaio clínico randomizado, o SOLO1 (16), trata-se de um ECR com baixo risco de viés, com certeza da evidência de moderada a alta, com publicação mais recente com um seguimento de sete anos.

Na avaliação econômica foi verificado que o olaparibe possui um custo incremental de R\$ R\$42.956,37 proporcionando um ganho incremental de 0,35 QALYs em relação a alternativa de não usar o medicamento. Isso resulta em uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) de R\$121.480,79/QALY, valor muito próximo ao limiar de R\$120.000/QALY. Como todo modelo possui incertezas e 49% das simulações ficaram abaixo do limiar, pode-se considerar que a tecnologia possui uma boa relação entre custo efetividade de acordo com a disposição a pagar do SUS para tecnologias usadas em doenças graves.

O impacto orçamentário incremental foi calculado para um horizonte temporal de cinco anos utilizando os custos anuais do modelo de custo-efetividade. Esses custos médios por paciente que começam na coorte por ano consideram as mortes, a progressão da doença e a proporção de pacientes que tem a mutação e utilizariam o olaparibe, tal qual os pacientes que não possuem a mutação e fariam apenas a quimioterapia padrão. Foi considerado um *market*

share de 10% no primeiro ano de incorporação, com aumento de 10% ao ano até o final do horizonte temporal. Dessa forma o impacto orçamentário incremental variou de R\$ 12.280.415,20 no primeiro ano a R\$ 103.276.320,96, no quinto ano. Esse impacto ao final de 5 anos soma R\$281.908.493,29 podendo chegar a R\$ 457.754.445,57 se o *market share* chegar a 70% no último ano. Essa é a maior incerteza desse cálculo para um sistema de saúde que recentemente mudou sua política de atenção oncológica.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 51/2023 foi aberta durante o período de 29/12/2023 a 21/01/2024, com o total de 26 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir da indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

A participante, de 77 anos, é mãe de quatro filhos. Alguns meses após completar 70 anos, foi diagnosticada com carcinoma lobular invasivo na mama. Realizou mastectomia, quimioterapia e radioterapia, que encerrou em abril de 2018. Posteriormente, passou a realizar o acompanhamento por exames laboratoriais e de imagem e o tratamento medicamentoso com letrozol, com previsão para sete anos de uso. Em agosto de 2020, os resultados dos seus exames apresentavam normalidade, com a necessidade de repetição apenas em fevereiro de 2021. Contudo, por sentir dor abdominal, pediu ao especialista que investigasse a causa da dor. Prontamente, foi solicitada a realização de colonoscopia e ressonância magnética de abdômen. Este último exame detectou uma carcinomatose peritoneal, ou seja, um câncer em estágio avançado. Por meio da laparoscopia, identificou que o câncer primário era no ovário, mas este já havia se espalhado para diversos órgãos da região abdominal. A participante também realizou pesquisa genética que detectou uma mutação do BRCA 2. Seus filhos também realizaram o exame e dois deles apresentaram a mesma mutação.

O tratamento inicial contou com a realização de cinco sessões quimioterápicas, que contribuíram para a preservação do fígado e do intestino. Em seguida, fez uma cirurgia citorrredutora em fevereiro de 2021. A intervenção resultou na remoção de sete órgãos da região abdominal, que já estavam comprometidos. Posteriormente, recebeu a prescrição para uso do olaparibe como tratamento de manutenção em março de 2021. Mas, considerando a negação inicial do plano de saúde para disponibilizar o medicamento e o tempo para sua liberação após a concessão de liminar judicial, iniciou o uso da tecnologia em maio de 2021. Segundo a representante, nunca houve atraso ou interrupção do recebimento do medicamento, que ocorre mensalmente em domicílio. Ela faz uso de 450 mg, dois comprimidos pela manhã e outro à noite. O início do uso do olaparibe fez com que a participante suspendesse o uso do letrozol antes de completar os sete anos indicados anteriormente. Em maio de 2024, ela completa três anos de experiência com a tecnologia em avaliação, com possibilidade de suspender o uso, tendo em vista que os resultados dos seus exames estão satisfatórios.

Por fim, relatou os benefícios do uso de um medicamento oral, sem eventos adversos graves. Nesse sentido, informou sentir apenas fadiga (sem impacto na qualidade de vida) e constipação (controlada com laxantes). Além disso, afirmou destinar uma atenção maior à sua higiene bucal, com aumento das idas ao dentista. Também mencionou as facilidades atreladas ao uso do medicamento sem precisar ir ao hospital, tais como ganho de autonomia, não interrupção das suas atividades diárias e ausência de problemas com transporte. Ademais, avaliou como positivo o impacto emocional de o medicamento não provocar a queda de cabelo.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 10 de abril de 2024, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS, do olaparibe para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), seroso ou endometriode, recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA 1/2, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina. Apesar do reconhecimento da eficácia da tecnologia, esta recomendação partiu da expectativa dos membros do comitê de um comprometimento por parte do fabricante, quanto ao fornecimento do teste somático de identificação de mutação nos genes BRCA1 e/ou BRCA2 a todas as pacientes com esse perfil de câncer de ovário. Apesar do relato no dossiê da demanda externa de que o teste seria fornecido pela Astrazeneca às pacientes com o perfil específico de carcinoma de ovário aqui abordado, torna-se imprescindível um maior esclarecimento quanto aos termos deste compromisso, principalmente em relação à quantidade de testes a ser disponibilizada e por quanto tempo esta oferta estará garantida.

14. REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023. 160 p.
2. Cancer today [Internet]. c2023 [citado 29 set 2023]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
3. 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*. 2016;7(2):1076–83.
4. Giornelli G, Gallardo D, Hegg R, Abuin GG, La Vega MD, Lim-Law M, et al. FLABRA, frontline approach for BRCA testing in an ovarian cancer population: a Latin America epidemiologic study. *Future Oncol*. 2021;17(13):1601–9.
5. Da Cunha CBRR, Fogace RN, Miranda VC, Diz MDPE. Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: a review of its epidemiology and management. *Clinics*. 2018;73:e450s.
6. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and Somatic Mutations in Homologous Recombination Genes Predict Platinum Response and Survival in Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014;20(3):764–75.
7. Instituto Nacional de Câncer. Introdução [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2023 [citado 29 set 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/ovario/introducao>.
8. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019.
9. American Cancer Society. About Ovarian Cancer [Internet]. c2023 [citado 29 set 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/about.html>.
10. American Cancer Society. Ovarian Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging [Internet]. c2023 [citado 29 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging.html>.
11. American Cancer Society. Treating Ovarian Cancer [Internet]. c2023 [citado 29 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/treating.html>.
12. Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC, for the PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer Guideline Expert Panel. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2022;40(33):3878–81.
13. Reverdy T, Sajous C, Péron J, Glehen O, Bakrin N, Gertych W, et al. Front-Line Maintenance Therapy in Advanced Ovarian Cancer—Current Advances and Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 25;12(9):2414.
14. Tsubulak I, Zeimet AG, Marth C. Hopes and failures in front-line ovarian cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Nov;143:14–9.
15. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Annals of Oncology*. 2012 Oct;23(10):2605–12.
16. ClinicalTrials.gov. Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy [Internet]. ClinicalTrials.gov. c2023 [citado 29 set 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01844986?term=NCT01844986&rank=1>.

17. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS No 542, DE 30 DE AGOSTO DE 2022.
18. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. pePI - Pesquisa em Propriedade Industrial [Internet]. Rio de Janeiro: INPI; c2023 [citado 29 set 2023]. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController>.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas [Internet]. c2023 [citado 29 set 2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351551167201731/?nomeProduto=lynparza>.
20. Ministério da Economia. Convênio ICMS No 132, de 03 de setembro de 2021 2021 [Internet]. Available from: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2021/CV132_21
21. Rayyan - AI Powered Tool for Systematic Literature Reviews [Internet]. c2023 [citado 29 set 2023]. Disponível em: <https://www.rayyan.ai/>.
22. PRISMA [Internet]. c2023 [citado 29 set 2023]. Disponível em: <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>.
23. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495–505.
24. Friedlander M, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Patient-centred outcomes and effect of disease progression on health status in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation receiving maintenance olaparib or placebo (SOLO1): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):632–42.
25. Colombo N, Moore K, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisysanskaya A, et al. Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the randomized phase III SOLO1 trial. *Gynecol Oncol*. 2021;163(1):41–9.
26. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1721–31.
27. 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*. 2023; 41(3): 609-617.
28. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391–402.
29. Chase DM, Marín MR, Backes F, Han S, Graybill W, Mirza MR, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life of advanced ovarian cancer patients – Pooled analysis from the PRIMA trial. *Gynecol Oncol*. 2022;166(3):494–502.
30. 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*. 2022;14:175883592211261.
31. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Mirza MR, McCormick CC, et al. PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Study: Updated Long-term PFS and Safety (#530P).

32. ClinicalTrials.gov. A Study of Niraparib (GSK3985771) Maintenance Treatment in Participants with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy [Internet]. c2023 [citado 29 set 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02655016?term=NCT02655016&rank=1>.
33. Risk of bias tools - Current version of RoB 2 [Internet]. c2023 [citado 29 set 2023]. Disponível em: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>.
34. GRADEpro [Internet]. c2023 [citado 29 set 2023]. Disponível em: <https://www.gradepro.org/>.
35. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement. Value Health. 2013;16(2):e1–5.
36. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. (ECOS: Economia da Saúde para Gestão do SUS).
37. NICE. Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after 2 or more courses of platinum-based chemotherapy [Internet]. London, UK: NICE; c2023 [citado 29 set 2023]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta908>.
38. Ramos MCDA. Análise de custo-efetividade de programa para diagnóstico de mutação germinativa em genes BRCA1/2 e de estratégias preventivas para pacientes com câncer de ovário e seus familiares de primeiro grau [Internet] [Doutorado em Oncologia]. São Paulo: USP; 2018 [citado set 2023]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde-09052018-082903/>.
39. Ledermann J, Kemp. Update on first-line treatment of advanced ovarian carcinoma. Int J Womens Health. 2013 Jan;45.
40. Paulino E, de Melo AC, Silva-Filho AL, Maciel L de F, Thuler LCS, Goss P, et al. Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. JCO Glob Oncol. 2020 Nov;(6):1617–30.
41. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2017. 128 p.
42. Chung C, Lee R. An update on current and emerging therapies for epithelial ovarian cancer: Focus on poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibition and antiangiogenesis. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2017 Sep 29;23(6):454–69.
43. Matulonis UA, Kornblith A, Lee H, Bryan J, Gibson C, Wells C, et al. Long-term adjustment of earlystage ovarian cancer survivors. International Journal of Gynecologic Cancer. 2008 Oct 1;18(6):1183–93.
44. Scottish Medicines Consortium. Olaparib (Lynparza) [Internet]. c2019 [citado 29 set 2023]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/olaparib-lynparza-full-smc2209/>.
45. CADTH. Lynparza for Newly Diagnosed Ovarian Cancer – Details [Internet]. c2019 [citado 29 set 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/lynparza-newly-diagnosed-ovarian-cancer-details>.
46. PBS. Olaparib. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11528R-11539H-12161C-12157W>.

15. APÊNDICES

Apêndice 1. Estratégia de busca patentária

Foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes dos medicamentos. A busca foi realizada em 26 de março de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis: ["olaparib"]
- (2) Espacenet; PatentScope e Orange book: documento de patente internacional
- (3) INPI: documento de patente nacional

Apêndice 2. Resultados da busca patentária

As patentes vigentes do OLAPARIBE são:

- I. PI0408284, de titularidade da Cheplapharm Arzneimittel GMBH (DE), versa sobre “Forma sólida de dosagem farmacêutica para administração oral compreendendo cloridrato de valganciclovir” e tem vigência prevista até 03/12/2027.
- II. BR122021018683, de titularidade da Kudos Pharmaceuticals Limited (GB), versa sobre “Formulação farmacêutica de 4-[3-(4-CICLOPROPANOCARBONIL- PIPERAZINA-1-CARBONIL)-4-FLÚOR-BENZIL]-2H-FTALAZIN-1-ONA, uso de um polímero de matriz, forma de dosagem e método para produzir uma dispersão amorfa sólida” e tem vigência prevista até 05/10/2029.
- III. PI 0920604, de titularidade da Kudos Pharmaceuticals Limited (GB), versa sobre “Formulação farmacêutica de liberação imediata na forma de uma dispersão sólida compreendendo como ativo o composto 4-[3-(4-CICLOPROPANOCARBONIL-PIPERAZINA-1-CARBONIL)-4-FLÚOR-BENZIL]-2H-FTALAZIN-1-ONA (olaparibe)” e tem vigência prevista até 05/10/2029.
- IV. PI0717125, de titularidade da Kudos Pharmaceuticals Limited (GB), versa sobre “Composto derivado de ftalazinona como forma cristalina A, métodos para obter o mesmo e usos terapêuticos do dito composto” e tem vigência prevista até 15/10/2027.
- V. PI0817537, de titularidade da Kudos Pharmaceuticals Limited (GB), versa sobre “4-[3-(4-CICLOPROPANOCARBONIL-PIPERAZINA-1-CARBONIL)-4-FLUORO-BENZIL]-2H-FTALAZIN-1-ONA, método para obtê-lo, composição farmacêutica compreendendo o mesmo, bem como usos terapêuticos do dito composto” e tem vigência prevista até 17/10/2028.

Referências.

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson

Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 11 mar 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP Acesso em 11 mar 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 11 mar 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 11 mar 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 11 mar 2024.

Apêndice 3. Estrutura da pergunta de pesquisa conforme os componentes do acrônimo PICOS para a avaliação de iPARPs registrados na ANVISA.

População	Pacientes adultas acima de 18 anos com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recém diagnosticado, seroso ou endometriode, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III-IV) e responsivo (resposta completa ou parcial) à quimioterapia de primeira linha à base de platina.
Intervenção (tecnologia)	iPARPs registrados na ANVISA (Olaparibe ou Niraparibe)
Comparador	Placebo ou espera vigilante
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos e desfechos de qualidade de vida
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos randomizados ou Ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III, caso nenhuma RS atenda à PICO.

Pergunta: Pergunta: Olaparibe ou niraparibe são seguros e eficazes para o tratamento de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recém diagnosticado, de alto grau, avançado e responsivo à quimioterapia à base de platina?

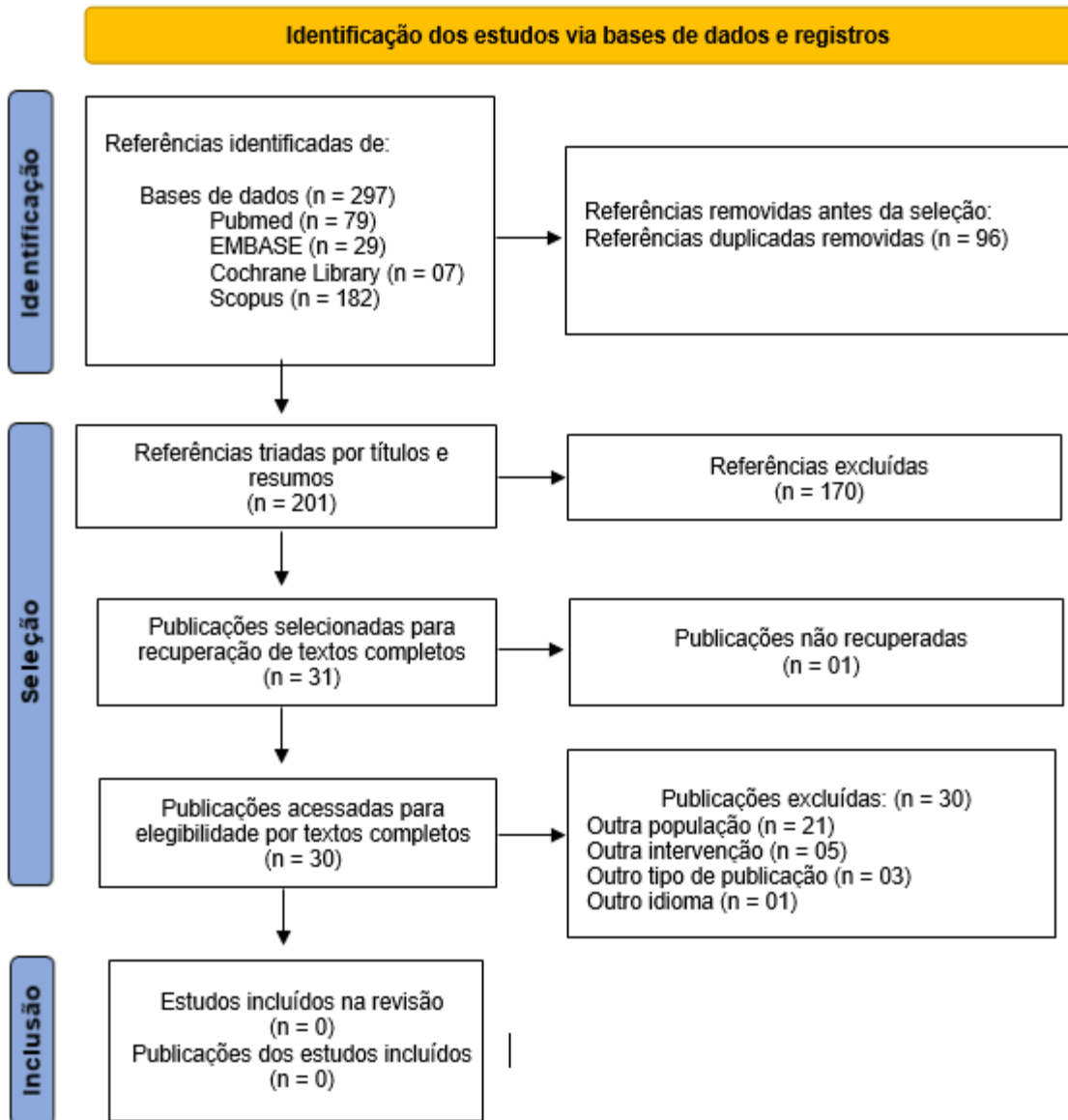
Apêndice 4. Estratégias de busca empregadas para busca de revisões sistemáticas sobre olaparibe e niraparibe, segundo plataforma de busca.

Plataformas de busca	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	<p>(Olaparib[<i>supplementary concept</i>] OR Olaparib[<i>tw</i>] OR AZD-2281[<i>tw</i>] OR Lynparza[<i>tw</i>] OR Niraparib[<i>supplementary concept</i>] OR Niraparib[<i>tw</i>] OR MK-4827[<i>tw</i>] OR Zejula[<i>tw</i>] OR PARP inhibitors[<i>ti</i>]) AND (Ovarian Neoplasms[<i>mh</i>] OR Ovary[<i>tw</i>] OR Ovarian[<i>tw</i>] OR Fallopian Tube Neoplasms[<i>mh</i>] OR Fallopian Tube*[<i>tw</i>] OR Uterine Tube*[<i>tw</i>] OR Uterine Salpinx[<i>tw</i>] OR Uterine Salpinges[<i>tw</i>] OR Mammalian Oviduct*[<i>tw</i>] OR Peritoneal Neoplasms[<i>mh</i>] OR Peritoneum[<i>tw</i>] OR Parametrium[<i>tw</i>] OR Peritoneal[<i>tw</i>]) AND ("systematic"[<i>filter</i>] OR "meta-analysis"[<i>pt</i>] OR "meta-analysis as topic"[<i>mh</i>] OR "meta analy*"[<i>tw</i>] OR metanaly*[<i>tw</i>] OR metaanaly*[<i>tw</i>] OR "met analy*"[<i>tw</i>] OR "integrative research"[<i>tiab</i>] OR "integrative review*"[<i>tiab</i>] OR "integrative overview*"[<i>tiab</i>] OR "research integration*"[<i>tiab</i>] OR "research overview*"[<i>tiab</i>] OR "collaborative review*"[<i>tiab</i>] OR "collaborative overview*"[<i>tiab</i>] OR "systematic review"[<i>pt</i>] OR "systematic reviews as topic"[<i>mh</i>] OR "systematic review*"[<i>tiab</i>] OR "technology assessment*"[<i>tiab</i>] OR "technology overview*"[<i>tiab</i>] OR "technology appraisal*"[<i>tiab</i>] OR "Technology Assessment, Biomedical"[<i>mh</i>] OR HTA[<i>tiab</i>] OR HTAs[<i>tiab</i>] OR "comparative efficacy"[<i>tiab</i>] OR "comparative effectiveness"[<i>tiab</i>] OR "outcomes research"[<i>tiab</i>] OR "indirect comparison*"[<i>tiab</i>] OR "Bayesian comparison"[<i>tiab</i>] OR ("indirect treatment"[<i>tiab</i>] OR "mixed-treatment"[<i>tiab</i>]) AND comparison*[<i>tiab</i>]) OR Embase*[<i>tiab</i>] OR Cinahl*[<i>tiab</i>] OR "systematic overview*"[<i>tiab</i>] OR "methodological overview*"[<i>tiab</i>] OR "methodologic overview*"[<i>tiab</i>] OR "methodological review*"[<i>tiab</i>] OR "methodologic review*"[<i>tiab</i>] OR "quantitative review*"[<i>tiab</i>] OR "quantitative overview*"[<i>tiab</i>] OR "quantitative syntheses*"[<i>tiab</i>] OR "pooled analy*"[<i>tiab</i>] OR Cochrane[<i>tiab</i>] OR Medline[<i>tiab</i>] OR Pubmed[<i>tiab</i>] OR Medlars[<i>tiab</i>] OR handsearch*[<i>tiab</i>] OR "hand search*"[<i>tiab</i>] OR "meta-regression*"[<i>tiab</i>] OR metaregression*[<i>tiab</i>] OR "data syntheses*"[<i>tiab</i>] OR "data extraction"[<i>tiab</i>] OR "data abstraction*"[<i>tiab</i>] OR "mantel haenszel"[<i>tiab</i>] OR peto[<i>tiab</i>] OR "der-simonian"[<i>tiab</i>] OR dersimonian[<i>tiab</i>] OR "fixed effect*"[<i>tiab</i>] OR "multiple treatment comparison"[<i>tiab</i>] OR "mixed treatment meta-analys*"[<i>tiab</i>] OR "umbrella review*"[<i>tiab</i>] OR ("multiple paramet*"[<i>tiab</i>] AND ("evidence synthesis"[<i>tiab</i>])) OR ("multi-paramet*"[<i>tiab</i>] AND ("evidence synthesis"[<i>tiab</i>])) OR ((multiparameter*[<i>tiab</i>] AND ("evidence synthesis"[<i>tiab</i>])) OR "Cochrane Database Syst Rev"[<i>Journal</i>] OR "health technology assessment winchester, england"[<i>Journal</i>] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[<i>Journal</i>] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[<i>Journal</i>] OR "Int J Technol Assess Health Care"[<i>Journal</i>] OR "GMS Health Technol Assess"[<i>Journal</i>] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[<i>Journal</i>] OR</p>	79

Plataformas de busca	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
	"Health Technol Assess Rep"[Journal])	
Embase	('olaparib'/exp OR 'azd2281':ti,ab,kw OR 'lynparza':ti,ab,kw OR 'olaparib':ti,ab,kw OR 'niraparib'/exp OR 'mk4827':ti,ab,kw OR 'niraparib':ti,ab,kw OR 'zejula':ti,ab,kw OR 'PARP inhibitors':ti) AND ('ovary tumor'/exp OR 'ovarian':ti,ab OR 'ovarium':ti,ab OR 'ovary ':ti,ab OR 'ovary cancer'/exp OR 'fallopian tube tumor'/exp OR 'fallopian tube':ti,ab OR 'uterine tube':ti,ab OR 'fallopian tube cancer'/exp OR 'peritoneum tumor'/exp OR 'peritoneal':ti,ab OR 'peritoneum':ti,ab OR 'peritoneum cancer'/exp) AND ('systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)':ti,ab OR 'systematic reviews':ti,ab OR 'systematic reviews as topic':ti,ab OR 'systematic':ti OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)':ti,ab OR 'meta-analysis as topic':ti,ab OR 'metaanalyses':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis':ti,ab OR 'meta-analysis':ti,ab OR 'metaanalysis':ti,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('article'/it OR 'review'/it)	29
The Cochrane Library	(Olaparib OR AZD-2281 OR Lynparza OR Niraparib OR MK-4827 OR Zejula OR "PARP inhibitors") AND (Ovary OR Ovarian OR "Fallopian Tube*" OR "Uterine Tube*" OR "Uterine Salpinx" OR "Uterine Salpinges" OR "Mammalian Oviduct*" OR Peritoneum OR Parametrium OR Peritoneal)	07

Plataformas de busca	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
Scopus	<p>TITLE-ABS-KEY(Olaparib OR AZD-2281 OR Lynparza OR Niraparib OR MK-4827 OR Zejula OR "PARP inhibitors") AND TITLE-ABS(Ovary OR Ovarian OR "Fallopian Tube*" OR "Uterine Tube*" OR "Uterine Salpinx" OR "Uterine Salpinges" OR "Mammalian Oviduct*" OR Peritoneum OR Parametrium OR Peritoneal) AND TITLE-ABS-KEY((systematic* W/3 (review* OR overview*)) OR (methodologic* W/3 (review* OR overview*))) OR TITLE-ABS-KEY((quantitative W/3 (review* OR overview* OR syntheses*) OR (research W/3 (integrati* OR overview*))) OR TITLE-ABS-KEY((integrative W/3 (review* OR overview*)) OR (collaborative W/3 (review* OR overview*)) OR (pool* W/3 analy*)) OR TITLE-ABS-KEY("data syntheses*" OR "data extraction*" OR "data abstraction*") OR TITLE-ABS-KEY(handsearch* OR "hand search*") OR TITLE-ABS-KEY("mantel haenszel" OR peto OR "der simonian" OR dersimonian OR "fixed effect*" OR "latin square*") OR TITLE-ABS-KEY("met analy*" OR metaanaly* OR "technology assessment*" OR HTA OR HTAs OR "technology overview*" OR "technology appraisal*") OR TITLE-ABS-KEY("meta regression*" OR metaregression*) OR TITLE-ABS-KEY(meta-analy* OR metaanaly* OR "systematic review*" OR "biomedical technology assessment*" OR "bio-medical technology assessment*") OR TITLE-ABS-KEY(medline OR cochrane OR pubmed OR medlars OR embase OR cinahl) OR SRCTITLE(cochrane OR (health W/2 "technology assessment") OR "evidence report") OR TITLE-ABS-KEY(comparative W/3 (efficacy OR effectiveness)) OR TITLE-ABS-KEY("outcomes research" OR "relative effectiveness") OR TITLE-ABS-KEY((indirect OR "indirect treatment" OR mixed-treatment OR bayesian) W/3 comparison*) OR TITLE-ABS-KEY(multi* W/3 treatment W/3 comparison*) OR TITLE-ABS-KEY(mixed W/3 treatment W/3 (meta-analy* OR metaanaly*)) OR TITLE-ABS-KEY("umbrella review*") OR TITLE-ABS-KEY(multi* W/2 paramet* W/2 evidence W/2 synthesis) OR TITLE-ABS-KEY(multiparamet* W/2 evidence W/2 synthesis) OR TITLE-ABS-KEY(multi-paramet* W/2 evidence W/2 synthesis) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "re") OR LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar"))</p>	182
Total		297

Apêndice 5. Fluxograma de seleção das revisões sistemáticas sobre olaparibe e niraparibe.



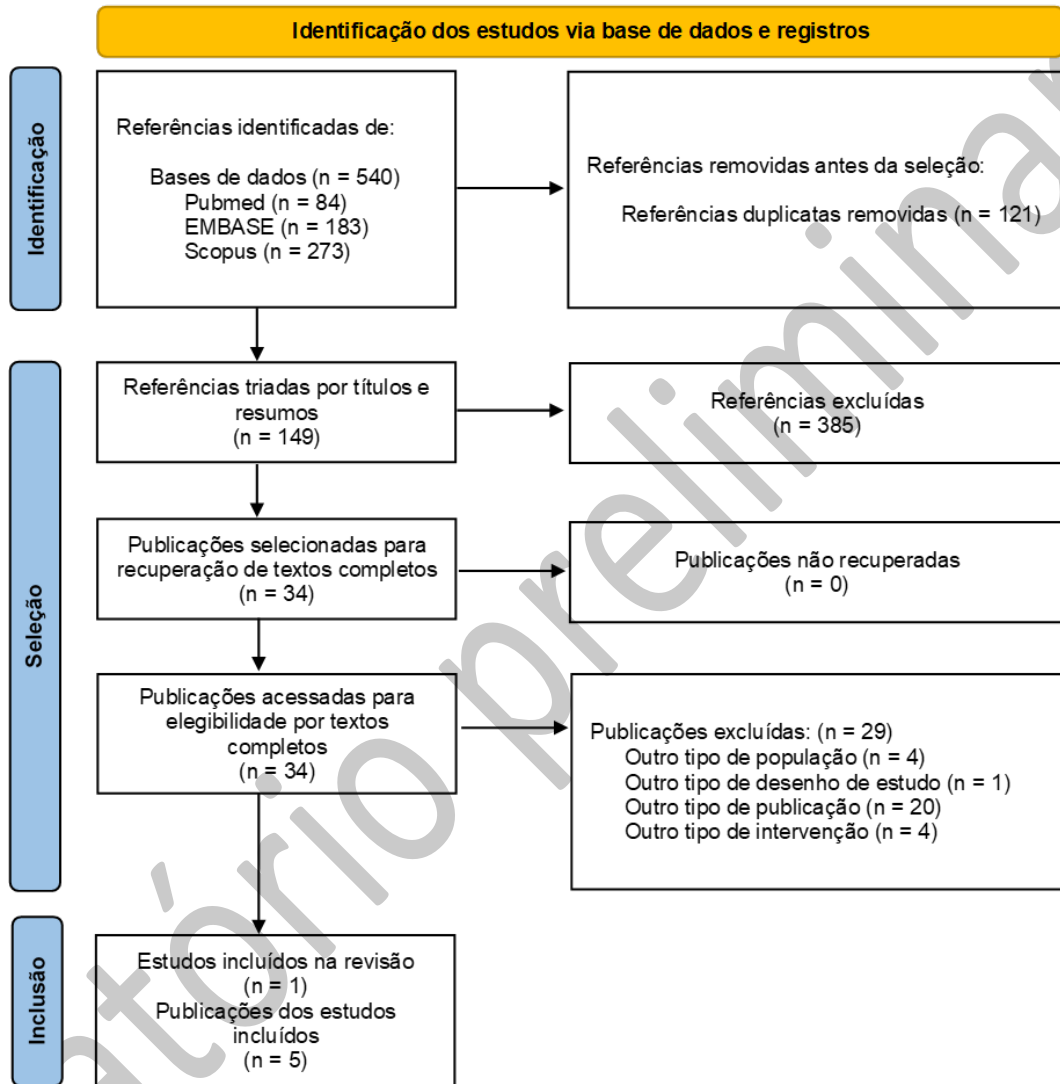
Apêndice 6. Estratégias de busca empregadas, para a busca de ensaios clínicos randomizados sobre olaparibe e niraparibe, segundo plataforma de busca.

Plataformas de busca	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	(Olaparib[<i>supplementary concept</i>] OR Olaparib[<i>tw</i>] OR AZD-2281[<i>tw</i>] OR Lynparza[<i>tw</i>] OR Niraparib[<i>supplementary concept</i>] OR Niraparib[<i>tw</i>] OR MK-4827[<i>tw</i>] OR Zejula[<i>tw</i>] OR PARP inhibitors[<i>tw</i>]) AND (Ovarian Neoplasms[<i>mh</i>] OR Ovary[<i>tw</i>] OR Ovarian[<i>tw</i>] OR Fallopian Tube Neoplasms[<i>mh</i>] OR Fallopian Tube*[<i>tw</i>] OR Uterine Tube*[<i>tw</i>] OR Uterine Salpinx[<i>tw</i>] OR Uterine Salpinges[<i>tw</i>] OR Mammalian Oviduct*[<i>tw</i>] OR Peritoneal Neoplasms[<i>mh</i>] OR Peritoneum[<i>tw</i>] OR Parametrium[<i>tw</i>] OR Peritoneal[<i>tw</i>]) AND (Newly Diagnos*[<i>tw</i>] OR Recent Diagnos*[<i>tw</i>] OR New Diagnos*[<i>tw</i>] OR Upfront Setting*[<i>tw</i>] OR First Line[<i>tw</i>]) AND ("Randomized Controlled Trial"[<i>pt</i>] OR "Controlled Clinical Trial"[<i>pt</i>] OR "Pragmatic Clinical Trial"[<i>pt</i>] OR "Equivalence Trial"[<i>pt</i>] OR "Clinical Trial, Phase III"[<i>pt</i>] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[<i>mh</i>] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[<i>mh</i>] OR "Random Allocation"[<i>mh</i>] OR "Double-Blind Method"[<i>mh</i>] OR "Single-Blind Method"[<i>mh</i>] OR Placebos[<i>Mesh:NoExp</i>] OR "Control Groups"[<i>mh</i>] OR (random*[<i>tiab</i>] OR sham[<i>tiab</i>] OR placebo*[<i>tiab</i>] OR ((singl*[<i>tiab</i>] OR doubl*[<i>tiab</i>]) AND (blind*[<i>tiab</i>] OR dumm*[<i>tiab</i>] OR mask*[<i>tiab</i>])) OR ((tripl*[<i>tiab</i>] OR trebl*[<i>tiab</i>]) AND (blind*[<i>tiab</i>] OR dumm*[<i>tiab</i>] OR mask*[<i>tiab</i>])) OR (control*[<i>tiab</i>] AND (study[<i>tiab</i>] OR studies[<i>tiab</i>] OR trial*[<i>tiab</i>] OR group*[<i>tiab</i>])) OR (Nonrandom*[<i>tiab</i>] OR "non random*[<i>tiab</i>] OR "non-random*[<i>tiab</i>] OR "quasi-random*[<i>tiab</i>] OR quasirandom*[<i>tiab</i>]) OR allocated[<i>tiab</i>] OR ("open label"[<i>tiab</i>] OR "open-label"[<i>tiab</i>]) AND (study[<i>tiab</i>] OR studies[<i>tiab</i>] OR trial*[<i>tiab</i>])) OR ((equivalence[<i>tiab</i>] OR superiority[<i>tiab</i>] OR "non-inferiority"[<i>tiab</i>] OR noninferiority[<i>tiab</i>]) AND (study[<i>tiab</i>] OR studies[<i>tiab</i>] OR trial*[<i>tiab</i>])) OR ("pragmatic study"[<i>tiab</i>] OR "pragmatic studies"[<i>tiab</i>] OR ((pragmatic[<i>tiab</i>] OR practical[<i>tiab</i>]) AND trial*[<i>tiab</i>]) OR ((quasiexperimental[<i>tiab</i>] OR "quasi-experimental"[<i>tiab</i>]) AND (study[<i>tiab</i>] OR studies[<i>tiab</i>] OR trial*[<i>tiab</i>])) OR (phase[<i>ti</i>] AND (III[<i>ti</i>] OR 3[<i>ti</i>]) AND (study[<i>ti</i>] OR studies[<i>ti</i>] OR trial*[<i>ti</i>])) OR (phase[<i>ot</i>] AND (III[<i>ot</i>] OR 3[<i>ot</i>]) AND (study[<i>ot</i>] OR studies[<i>ot</i>] OR trial*[<i>ot</i>]))	84

Plataformas de busca	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
Embase	('olaparib'/exp OR 'azd2281':ti,ab,kw OR 'lynparza':ti,ab,kw OR 'olaparib':ti,ab,kw OR 'niraparib'/exp OR 'mk4827':ti,ab,kw OR 'niraparib':ti,ab,kw OR 'zejula':ti,ab,kw OR 'PARP inhibitors':ti) AND ('ovary tumor'/exp OR 'ovarian':ti,ab OR 'ovarium':ti,ab OR 'ovary ':ti,ab OR 'ovary cancer'/exp OR 'fallopian tube tumor'/exp OR 'fallopian tube':ti,ab OR 'uterine tube':ti,ab OR 'fallopian tube cancer'/exp OR 'peritoneum tumor'/exp OR 'peritoneal':ti,ab OR 'peritoneum':ti,ab OR 'peritoneum cancer'/exp) AND ('newly diagnos*':ti,ab OR 'recent diagnos*':ti,ab OR 'new diagnos*':ti,ab OR 'upfront setting*':ti,ab OR 'first line':ti,ab) AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized':ti,ab OR 'randomised':ti,ab OR 'randomization':ti,ab OR 'random allocation':ti,ab OR 'placebo*':ti,ab OR 'double blind':ti,ab OR 'controlled trial*':ti,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	183
Scopus	TITLE-ABS-KEY(Olaparib OR AZD-2281 OR Lynparza OR Niraparib OR MK-4827 OR Zejula OR "PARP inhibitors") AND TITLE-ABS(Ovary OR Ovarian OR "Fallopian Tube*" OR "Uterine Tube*" OR "Uterine Salpinx" OR "Uterine Salpinges" OR "Mammalian Oviduct*" OR Peritoneum OR Parametrium OR Peritoneal) AND TITLE-ABS-KEY("Newly Diagnos*" OR "Recent Diagnos*" OR "New Diagnos*" OR "Upfront Setting*" OR "First Line") AND TITLE-ABS-KEY(random* OR sham OR placebo*) OR TITLE-ABS-KEY((singl* OR doubl*) W/1 (blind* OR dumm* OR mask*)) OR TITLE-ABS-KEY((tripl* OR trebl*) W/1 (blind* OR dumm* OR mask*)) OR TITLE-ABS-KEY(control* W/3 (study OR studies OR trial* OR group*)) OR TITLE-ABS-KEY(clinical W/3 (study OR studies OR trial*)) OR TITLE-ABS-KEY(Nonrandom* OR "non random*" OR non-random* OR quasi-random* OR quasirandom*) OR TITLE-ABS-KEY(phase W/3 (study OR studies OR trial*)) OR TITLE-ABS-KEY((crossover OR cross-over) W/3 (study OR studies OR trial*)) OR TITLE-ABS-KEY((multicent* OR multi-cent*) W/3 (study OR studies OR trial*)) OR TITLE-ABS(allocated) OR TITLE-ABS-KEY(("open label" OR open-label) W/5 (study OR studies OR trial*)) OR TITLE-ABS-KEY((equivalence OR superiority OR non-inferiority OR noninferiority) W/3 (study OR studies OR trial*)) OR TITLE-ABS-KEY("pragmatic study" OR "pragmatic studies") OR TITLE-ABS-KEY((pragmatic OR practical) W/3 trial*) OR TITLE-ABS-KEY((quasiexperimental OR quasi-experimental) W/3 (study OR studies OR trial*)) OR TITLE(trial) OR KEY(trial) AND NOT TITLE(review* OR meta-analysis)	273
Total		540

Relatório preliminar

Apêndice 7. Fluxograma de seleção dos ensaios clínicos randomizados sobre olaparibe.



16. ANEXOS

Anexo A – Custos utilizados pelo demandante externo

Estimativa do custo mensal de acompanhamento no estado SLP

Recursos	Código SIGTAP	Frequência de utilização mensal ¹	Percentual de pacientes	Valor unitário (R\$)	Fator de correção SIGTAP	Total ²
Consulta clínica trimestral	030101007-2	0,33	100%	10,00	2,8	R\$ 9,24
Dosagem de CA-125 trimestral	020203121-7	0,33	100%	13,35	2,8	R\$ 12,34
TC abdômen inferior semestral	020603003-7	0,17	80%	138,63	2,8	R\$ 52,79
TC abdômen superior semestral	020603001-0	0,17	80%	138,63	2,8	R\$ 52,79
Ressonância abdômen inferior semestral	20703002-2	0,17	20%	268,75	2,8	R\$ 25,59
Ressonância abdômen superior semestral	20703001-4	0,17	20%	268,75	2,8	R\$ 25,59
Total mensal						R\$ 178,33

¹Calculado como o número de eventos anuais dividido por 12.

²Calculado como o produto entre a frequência de utilização mensal, percentual de pacientes, valor unitário e fator de correção SIGTAP.

TC: tomografia computadorizada.

Estimativa do custo da progressão da doença

Recursos	Código SIGTAP	Quantidade por evento	Percentual de pacientes	Valor unitário (R\$)	Fator de correção SIGTAP	Total ¹
Consulta médica	030101007-2	2	100%	10,00	2,8	56,00
TC abdômen inferior	020603003-7	1	80%	138,63	2,8	310,53
TC abdômen superior	020603001-0	1	80%	138,63	2,8	310,53
TC tórax	020602003-1	1	100%	136,41	2,8	381,95
Ressonância abdômen inferior	020703002-2	1	20%	268,75	2,8	150,50
Ressonância abdômen superior	020703001-4	1	20%	268,75	2,8	150,50
Dosagem de CA-125	020203121-7	1	100%	13,35	2,8	37,38
Total gastos na progressão						R\$ 1.397,39

¹Calculado como o produto entre a quantidade por evento, percentual de pacientes, valor unitário e fator de correção SIGTAP.

TC: tomografia computadorizada.

Estimativa do custo associado à morte

Ano	Número de AIH	Mediana do valor das AIH
2019	110	R\$ 908,00
2020	1.199	R\$ 589,00
2021	1.242	R\$ 593,00
2022	1.144	R\$ 645,00
Custo do evento morte		R\$ 617,18

Fonte: Tabnet

AIH: Autorização de internação hospitalar



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136

