

Brasília, DF | Setembro de 2024

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

### Niraparibe

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

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Relatório preliminar

## Marco Legal

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

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

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

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

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

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

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

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

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo 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.

## TABELAS

Tabela 1 Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) demandante .....	9
Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) revisada. ....	9
Tabela 3 AIC e BIC para as curvas SLP. ....	30
Tabela 4. AIC e BIC para as funções de distribuições derivadas para TTD. ....	33
Tabela 5. Porcentagem de pacientes com eventos adversos. ....	33
Tabela 6. Utilidade e desutilidade utilizados no modelo .....	34
Tabela 7 Taxa de utilização das terapias subsequentes .....	35
Tabela 8. Custos unitário de aquisição dos medicamentos da terapia subsequente. ....	35
Tabela 9. Razão de custo-efetividade incremental para as estratégias em comparação. ....	36
Tabela 10 Custo anual médio dos tratamentos .....	41
Tabela 11. Impacto orçamentário cenário base demandante.....	42
Tabela 12 Impacto orçamentário cenário alternativo.....	42

## QUADROS

Quadro 1 . Estadiamento cirúrgico da FIGO para câncer de ovário, trompa de Falópio .....	15
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	18
Quadro 3. Resumo das reações adversas.....	22
Quadro 4 Preço da tecnologia proposta.....	26
Quadro 5. Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão.....	13
Quadro 6 Características dos estudos incluídos. ....	14
Quadro 7. Estudos incluídos após refinamento da estratégica de busca e pesquisa nas bases de dados.....	15
Quadro 8 . Avaliação da certeza da evidência por meio da ferramenta GRADE .....	22
Quadro 9. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.....	23
Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. ....	27
Quadro 11. Estimativa da população elegível.....	40
Quadro 12. Número de pacientes elegíveis para o período 2025 – 2029.....	40
Quadro 13. Pacientes elegíveis ao tratamento com niraparibe – o cenário proposto pelo demandante.....	41
Quadro 14. Pacientes elegíveis ao tratamento com niraparibe – cenário alternativo .....	41

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

## FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. ....	11
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos revisados. ....	12
Figura 3. Risco de viés dos ECRs incluídos pelo demandante (3).....	20
Figura 4. Risco de viés dos ECRs incluídos pelos pareceristas.. ....	20
Figura 5. Estrutura do modelo de sobrevida (4) .....	28
Figura 6 Curvas paramétricas SLP para niraparibe (4) .....	29
Figura 7 Curvas paramétricas SLP para vigilância ativa (4).....	29
Figura 8 Curva log-normal de sobrevida global para niraparibe e vigilância ativa (37) .....	31
Figura 9. Curvas paramétricas TTD para niraparibe (37).....	32
Figura 10 Curvas paramétricas TTD para vigilância ativa (37) .....	32
Figura 11. Diagrama de tornado com análises de sensibilidade univariadas. ....	37
Figura 12 Curva de aceitabilidade niraparibe versus vigilância ativa.....	39

## GRÁFICO

Gráfico 1. Análise probabilística para a comparação entre o tratamento com niraparibe e vigilância ativa.....	38
---	----

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

## Sumário

1	APRESENTAÇÃO.....	9
2	CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3	RESUMO EXECUTIVO.....	10
4	INTRODUÇÃO.....	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
4.2	Diagnóstico e estadiamento da doença.....	13
4.3	Tratamento recomendado.....	16
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
5.1	Características gerais.....	17
5.2	Preço proposto para incorporação.....	26
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	9
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	9
6.2	Caracterização dos estudos incluídos.....	13
6.3	Evidência Clínica.....	16
6.3.1	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	16
6.3.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	18
6.4	Avaliação do risco de viés (RoB-2).....	19
6.4.1	Certeza geral das evidências (GRADE).....	20
6.5	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	26
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	27
7.1	Avaliação econômica.....	27
7.1.1	Metodologia e Pressupostos.....	27
7.1.2	Resultados.....	36
7.2	Impacto orçamentário.....	39
7.2.1	Metodologia e Pressupostos.....	39
7.2.2	Resultados.....	42

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

8	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	43
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	44
10	Recomendação preliminar da Conitec:.....	45
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	45
12	REFERÊNCIAS.....	47
	Anexo 1 - Estratégia de busca apresentados pelo demandante e pelos pareceristas.....	51
	Anexo 2 - Avaliação do risco de viés (RoB2) apresentado pelo demandante .....	56

Relatório preliminar

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

## 1 APRESENTAÇÃO

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

## 2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

### 3 RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** niraparibe

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

**Demandante:** GlaxoSmithKline do Brasil.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 4 INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

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

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

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

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

## 4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Estágio	Descrição
I	Tumor limitado aos ovários ou às trompas de Falópio
IA	Tumor limitado a um dos ovários (cápsula intacta) ou tuba uterina; ausência de tumor na superfície ovariana ou da tuba uterina; ausência de células malignas no líquido ascítico ou em lavados peritoneais
IB	Tumor limitado a um ou ambos os ovários (cápsula intacta) ou trompas de Falópio; nenhum tumor na superfície do ovário ou trompa de Falópio; nenhuma célula maligna no líquido ascítico ou nos lavados peritoneais
IC	Tumor limitado a um ou ambos os ovários ou às trompas de Falópio, mais qualquer um dos seguintes:
IC1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Extravasamento cirúrgico</li> </ul>
IC2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cápsula rompida antes da cirurgia ou tumor na superfície do ovário ou trompa de Falópio</li> </ul>
IC3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Células malignas no líquido ascítico ou em lavados peritoneais</li> </ul>
II	Tumor envolvendo um ou ambos os ovários ou trompas de Falópio com extensão pélvica (abaixo da borda pélvica) ou câncer peritoneal
IIA	Extensão e/ou implantes no útero, trompas de Falópio e/ou ovários
IIB	Extensão e/ou implantes em outros tecidos intraperitoneais pélvicos
III	Tumor envolvendo um ou ambos os ovários ou trompas de Falópio ou câncer peritoneal com metástases peritoneais confirmadas microscopicamente fora da pelve e/ou metástase nos linfonodos retroperitoneais
IIIA1	Somente linfonodos retroperitoneais positivos (comprovados histologicamente)
IIIA1(i)	Metástases ≤ 10 mm na maior dimensão
IIIA1(ii)	Metástase > 10 mm na maior dimensão
IIIA2	Envolvimento peritoneal microscópico extrapélvico (para além da borda pélvica), com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos
IIIB	Metástases peritoneais macroscópicas que se estendem para além da pelve e têm ≤ 2 cm de diâmetro na maior dimensão, com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos
IIIC	Metástases peritoneais macroscópicas que se estendem para além da pelve e têm > 2 cm na maior dimensão, com ou sem comprometimento dos linfonodos retroperitoneais (como extensão do tumor à cápsula hepática e à esplênica sem atingir o parênquima de nenhum dos órgãos)
IV	Metástases distantes, exceto metástases peritoneais
IVA	Derrame pleural com citologia positiva
IVB	Metástase parenquimatosa e/ou metástases em órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal)

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

Além do 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 (baixo grau); G2: Tumor moderadamente diferenciado (grau intermediário); G3: Tumor pouco diferenciado (alto grau); G4: Tumor indiferenciado (alto grau) (4).

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

### 4.3 Tratamento recomendado

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

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

Quando não é possível realizar a cirurgia completa na paciente, a QT prévia ou neoadjuvante a base de taxa no (paclitaxel) e medicamentos derivados de platina (cisplatina ou carboplatina) é indicada por três a seis ciclos, seguidos de cirurgia para citorredução máxima e, após, de QT adjuvante com o mesmo esquema terapêutico, no caso de resposta à QT neoadjuvante. O número mínimo total é de seis ciclos de QT prévia e adjuvante em caso de resposta tumoral ao esquema quimioterápico empregado na neoadjuvância. A QT adjuvante com composto de platina associado a taxano (carboplatina + paclitaxel) para pacientes com câncer de ovário em estágios iniciais de alto risco ou avançados após a cirurgia de citorredução é padronizada (4). A combinação terapêutica de dose densa (carboplatina AUC 6 no D1 e paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>, nos D1, D8 e D15) pode ser usada nos estádios avançados.

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

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

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

A GlaxoSmithKline propõe a incorporação do uso do niraparibe, um inibidor PARP, administrado por via oral, como opção terapêutica de manutenção de pacientes com CO, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV) de alto grau, mutação em BRCA, que responderam completamente ou em parte a quimioterapia de primeira linha à base de platina no contexto do SUS.

## 5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

### 5.1 Características gerais

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

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

b) terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário seroso de alto grau, recorrente e sensível à platina. A paciente deve ter respondido completamente ou em parte à quimioterapia à base de platina.

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

## Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	niraparibe
<b>Nome comercial</b>	Zejula®
<b>Apresentação</b>	Cápsulas duras, contendo 100 mg de niraparibe, é apresentado em embalagens contendo 28 ou 56 cápsulas.
<b>Detentor do registro</b>	GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Registro: 101070349. Vencimento 03/2029
<b>Fabricante</b>	Quotient Sciences – Philadelphia, LLC (EUA)
<b>Indicação aprovada pela ANVISA</b>	Zejula® cápsulas é indicado para: – Terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (Estágios III e IV – FIGO) de alto grau, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina. – Terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário seroso de alto grau, recorrente e sensível à platina. A paciente deve ter respondido completamente ou em parte à quimioterapia à base de platina.
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV) de alto grau, com mutação BRCA, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	<b>Terapia de Manutenção de Câncer de Ovário de Primeira Linha</b> A dose inicial recomendada é de 200 mg (duas cápsulas de 100 mg) uma vez ao dia. No entanto, para pacientes com peso $\geq 77$ kg e uma contagem plaquetária basal $\geq 150.000/\mu\text{L}$ , a dose inicial recomendada é de 300 mg (três cápsulas de 100 mg) uma vez ao dia. As pacientes devem iniciar o tratamento não mais que 12 semanas após a quimioterapia à base de platina mais recente. <b>Terapia de Manutenção de Câncer de Ovário Recorrente</b> A dose é de três cápsulas de 100 mg uma vez ao dia, equivalente a uma dose diária total de 300 mg. As pacientes devem iniciar o tratamento não mais que 8 semanas após a quimioterapia à base de platina mais recente.
<b>Patente</b>	Número de pedido de patente: PI 0806245-5 B1. Data do depósito: 08/01/2008. Data de publicação: 06/09/2011. Data de concessão: 25/01/2022

Fonte: Autoria própria; (16).

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

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

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

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

### **Contraindicações**

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

### **Cuidados e precauções**

#### **Efeitos adversos hematológicos**

*Para descobrir quaisquer clinicamente relevantes nos parâmetros hematológicos durante o tratamento, recomenda-se verificar o hemograma uma vez por semana durante o primeiro mês, depois uma vez por mês durante os próximos 11 meses e, em seguida, em intervalos regulares. **Zejula** deve ser descontinuado se a paciente desenvolver um hemograma tóxico persistente grave incluindo pancitopenia, que não normalizou no período de 28 dias após a descontinuação. A paciente deve ser encaminhada a um hematologista para investigações adicionais. Devido ao risco de trombocitopenia, os anticoagulantes e os medicamentos que diminuem a contagem de plaquetas devem ser usados com cautela.*

*Reações adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia e neutropenia) foram reportadas em pacientes tratadas com **Zejula**. Pacientes com baixo peso corporal ou baixa contagem plaquetária podem estar sob risco aumentado de apresentar trombocitopenia grau 3 ou maior. Não iniciar o tratamento com **Zejula** até que as pacientes tenham se recuperado de toxicidades hematológicas causadas pela QT prévia.*

#### **Síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda**

*Síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda (MDS/AML), incluindo casos com desfecho fatal, foi relatada em pacientes que receberam **Zejula**. Nos estudos clínicos, a duração do tratamento com **Zejula** antes do aparecimento de uma MDS/AML variou entre 0,5 meses e mais de 4,9 anos. Os casos eram típicos de MDS/AML secundária associada ao tratamento antineoplásico. Todas as pacientes receberam vários esquemas de quimioterapia à base de platina e um grande número delas também recebeu outras substâncias prejudiciais ao DNA e radioterapia. Alguns pacientes tinham histórico de supressão da medula óssea. Para suspeita de MDS/ ML ou toxicidades hematológicas prolongadas, o paciente deve ser encaminhado a um hematologista para avaliação adicional. Se MDS / AML for confirmado, o tratamento com **Zejula** deve ser interrompido.*

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

### **Hipertensão, incluindo crise hipertensiva**

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

### **Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)**

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

### **Mulheres com potencial para engravidar/contracepção**

Mulheres com potencial para engravidar não devem estar grávidas no início do tratamento e não devem planejar engravidar enquanto estiverem tomando **Zejula**. Para todas as mulheres em idade fértil, um teste de gravidez deve ser realizado antes do tratamento. Mulheres com potencial para engravidar devem usar contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e por 6 meses após receberem a última dose de **Zejula**.

### **Gravidez**

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

### **Lactação**

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

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

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

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

### **Reações adversas**

Segundo o fabricante (3,17,18) os efeitos adversos de todos os graus de gravidade, que ocorreram em  $\geq 10\%$  das 851 pacientes que receberam niraparibe em monoterapia no estudo PRIMA agrupado (dose inicial de 200 mg ou 300 mg) e no estudo NOVA, foram náusea e anemia, trombocitopenia, cansaço, constipação, vômito, dor de cabeça, insônia, contagem reduzida de plaquetas, neutropenia, perda de apetite, dor abdominal, diarreia, dispneia, hipertensão, astenia, tontura, tosse, artralgia, dor nas costas, leucopenia e ondas de calor. As reações adversas graves mais comuns em  $> 1\%$  das pacientes (frequência de reações durante o tratamento) foram: trombocitopenia e anemia.

### **Reações adversas tabuladas**

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

### Quadro 3. Resumo das reações adversas

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

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

Classe do Sistema de Órgãos	Frequência de todos os graus CTCAE <sup>a,b</sup>	Frequência de CTCAE <sup>a,b</sup> grau 3 ou 4
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais	<b>Muito comum</b> Dispneia, tosse, nasofaringite <b>Comum</b> Epistaxe <b>Incomum</b> Pneumonite não-infecciosa	<b>Incomum</b> Dispneia, epistaxe, pneumonite não-infecciosa
Desordens gastrointestinais	<b>Muito comum</b> Náusea, constipação, vômito, dor abdominal, diarreia, dispepsia <b>Comum</b> Boca seca, mucosite e estomatite.	<b>Comum</b> Náusea, vômito, dor abdominal <b>Incomum</b> Diarreia, constipação, mucosite, estomatite, boca seca
Desordens da pele e do tecido subcutâneo	<b>Comum</b> Fotossensibilização, erupção cutânea	<b>Incomum</b> Fotossensibilização, erupção cutânea
Desordens musculoesqueléticas e de tecido conectivo	<b>Muito comum</b> Dor nas costas, artralgia <b>Comum</b> Mialgia	<b>Incomum</b> Dor nas costas, artralgia, mialgia
Desordens gerais e condições ao local de administração	<b>Muito comum</b> Fadiga, astenia <b>Comum</b> Edema periférico	<b>Comum</b> Fadiga, astenia
Investigações	<b>Comum</b> Aumento da gama-glutamil transferase, aumento de AST, aumento da creatinina sérica, aumento de ALT, aumento da fosfatase alcalina no sangue, perda de peso	<b>Comum</b> Aumento da gama-glutamil transferase, aumento de ALT <b>Incomum</b> aumento de AST, aumento da fosfatase alcalina no sangue

<sup>a</sup> Frequência com base em dados de ensaios clínicos de niraparibe não limitados ao pivotal NOVA ou estudos de monoterapia PRIMA. <sup>b</sup>CTCAE = Critérios comuns de terminologia para eventos adversos versão 4.02

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

### **Reações adversas hematológicas (17)**

Nos estudos NOVA e PRIMA, as pacientes elegíveis para terapia com **Zejula** apresentaram os seguintes parâmetros hematológicos basais: contagem absoluta de neutrófilos (CPN)  $\geq 1.500$  células/ $\mu\text{L}$ , plaquetas  $\geq 100.000/\mu\text{L}$  e hemoglobina  $\geq 9$  g/dL (NOVA) ou  $\geq 10$  g/dL (PRIMA) antes da terapia. No programa clínico, as reações adversas hematológicas foram gerenciadas com monitoramento laboratorial e modificações de dose. No estudo PRIMA, as pacientes que receberam uma dose inicial de **Zejula** com base no seu peso ou contagem de plaquetas no início do estudo apresentaram uma redução de trombocitopenia, anemia e neutropenia de gravidade  $\geq 3$  de 39% para 21%, 31% para 23%, e 21% para 15%, respectivamente, quando comparadas ao grupo que recebeu uma dose inicial fixa de 300 mg. A descontinuação do tratamento devido a trombocitopenia, anemia e neutropenia ocorreu em 4%, 2% e 2% das pacientes, respectivamente. Os efeitos adversos hematológicos (trombocitopenia,

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

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

### **Trombocitopenia**

No estudo PRIMA, 39% das pacientes tratadas com **Zejula** apresentaram trombocitopenia grau 3-4, em comparação com 0,4% das pacientes tratadas com placebo, com um período médio de 22 dias desde a primeira dose até a primeira ocorrência (Intervalo: 15 a 335 dias) e uma duração média de 6 dias (intervalo: 1 a 374 dias). A descontinuação devido à trombocitopenia ocorreu em 4% das pacientes. No estudo NOVA, aproximadamente 60% das pacientes que receberam niraparibe apresentaram trombocitopenia de qualquer grau, e 34% das pacientes apresentaram trombocitopenia de grau 3/4. O tempo médio para o início da trombocitopenia de todas as gravidades foi de 22 dias. A incidência geral de eventos de trombocitopenia foi de 49% durante o primeiro mês de tratamento com niraparibe; diminuiu para 9% durante o segundo mês. A taxa de novas incidências de trombocitopenia foi de 1,2% após modificações intensivas de dose realizadas durante os primeiros dois meses de tratamento do Ciclo 4. A duração média de eventos de trombocitopenia de qualquer grau foi de 23 dias e a duração média de eventos de trombocitopenia grau 3/4 foi de 10 dias. As pacientes tratadas com **Zejula** podem ter um risco aumentado de sangramento, especialmente no caso de trombocitopenia simultânea. No programa clínico, a trombocitopenia foi gerenciada por meio de controles laboratoriais, modificação da dose e possivelmente transfusão de plaquetas (ver Posologia e Modo de Usar). O tratamento foi interrompido em 3% das pacientes devido à trombocitopenia.

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

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

### **Anemia**

No estudo PRIMA, 31% das pacientes tratadas com **Zejula** apresentaram anemia grau 3-4, em comparação com 2% das pacientes tratadas com placebo, com um período médio de 80 dias desde a primeira dose até a primeira ocorrência (intervalo: 15 a 533 dias) e uma duração média de 7 dias (intervalo: 1 a 119 dias). A interrupção devido à anemia ocorreu em 2% das pacientes. No estudo NOVA, aproximadamente 50% das pacientes que receberam niraparibe apresentaram anemia de qualquer grau, e 25% apresentaram anemia de grau 3/4. O tempo médio de aparecimento de anemia de qualquer gravidade foi de 42 dias e 85 dias para anemia grau 3-4. A

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

duração média da anemia de todos os graus de gravidade foi de 63 dias, mas consideravelmente mais curta para a anemia de grau 3-4, ou seja, 8 dias. Pode ocorrer anemia de qualquer gravidade durante o tratamento com **Zejula**. No programa clínico, as anemias foram gerenciadas usando controles laboratoriais, modificação da dose (ver Posologia e Modo de Usar) e, se necessário, transfusão de eritrócitos. 1% das pacientes interromperam o tratamento devido a anemia.

### **Neutropenia**

No estudo PRIMA, 21% das pacientes tratadas com **Zejula** apresentaram neutropenia grau 3-4, em comparação com 1% das pacientes tratadas com placebo, com um período médio de 29 dias desde a primeira dose até a primeira ocorrência (intervalo: 15 a 421 dias) e uma duração média de 8 dias (intervalo: 1 a 42 dias). A interrupção por neutropenia ocorreu em 2% das pacientes. No estudo NOVA, aproximadamente 30% das pacientes que receberam niraparibe apresentaram neutropenia de qualquer grau, e 20% apresentaram neutropenia de grau 3/4. O tempo médio para o início da neutropenia em todos os níveis de gravidade foi de 27 dias e 29 dias nos níveis de gravidade 3-4. A duração média da neutropenia de todos os níveis de gravidade foi de 26 dias e 13 dias para os níveis de gravidade 3-4. No programa clínico, as neutropenias foram tratadas usando controles laboratoriais e modificação da dose (ver Posologia e Modo de Usar). A maioria das pacientes não recebeu tratamento para os eventos de neutropenia. O tratamento foi interrompido em 2% das pacientes devido a neutropenia. O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) foi administrado a aproximadamente 6% das pacientes tratadas com niraparibe.

### **Síndrome mielodisplásica / leucemia mieloide aguda**

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

No estudo PRIMA, a incidência de MDS / AML foi de 0,8% em pacientes que receberam **Zejula** e 0,4% em pacientes que receberam placebo. No estudo NOVA em pacientes com recidiva de câncer de ovário que receberam pelo menos duas linhas anteriores de quimioterapia de platina, a incidência geral de MDS / AML foi de 3,5% em pacientes que receberam **Zejula** e 1,7% em pacientes que receberam placebo em um acompanhamento de 5,6 anos. Em coortes gBRCAmut e não gBRCAmut, a incidência de MDS / AML foi de 6,6% e 1,7% em pacientes que receberam **Zejula** e 3,1% e 0,9% em pacientes que receberam placebo, respectivamente.

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

## Hipertensão

No estudo PRIMA, 6% das pacientes tratadas com **Zejula** apresentaram hipertensão grau 3-4, em comparação com 1% das pacientes tratadas com placebo, com um período médio de 50 dias desde a primeira dose até a primeira ocorrência (intervalo: 1 a 589 dias) e uma duração média de 12 dias (intervalo: 1 a 61 dias). A interrupção devido a hipertensão ocorreu em 0% das pacientes. No estudo NOVA, hipertensão de todas as gravidades ocorreu em 19,3% das pacientes tratadas com **Zejula** e hipertensão de gravidade 3-4 em <8,2% das pacientes. A hipertensão foi rapidamente tratada com terapia anti-hipertensiva. O tratamento foi interrompido devido à hipertensão em <1% das pacientes.

## 5.2 Preço proposto para incorporação

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

### Quadro 4 Preço da tecnologia proposta.

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

<sup>1</sup> O custo de partida considerado para a apresentação de Zejula® (niraparibe) no modelo econômico considerou um desconto de 37,78% em cima do PMVG 18% (BRL 19.499,47) e, portanto, o valor final foi de BRL 12.132,38, caixa com 56 comprimidos de 100mg. (16);

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

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

## 6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

<b>População</b>	Pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau com mutação BRCA, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Zejula® (niraparibe) como terapia de manutenção
<b>Comparador</b>	Placebo (vigilância ativa)
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Avaliação clínica: SLP, SLP2 SG, TPST, qualidade de vida e segurança
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados

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

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

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

<b>População</b>	Pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau com mutação BRCA, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	niraparibe como terapia de manutenção
<b>Comparador</b>	Placebo
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Desfechos primários: sobrevida livre de progressão; sobrevida global; tempo até a primeira terapia subsequente; Desfechos secundários: segunda sobrevida livre de progressão; qualidade de vida; eventos adversos comuns e eventos adversos grau $\geq 3$ .
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas com metanálise direta e ensaios clínicos randomizados de fase III

Fonte: Elaboração própria

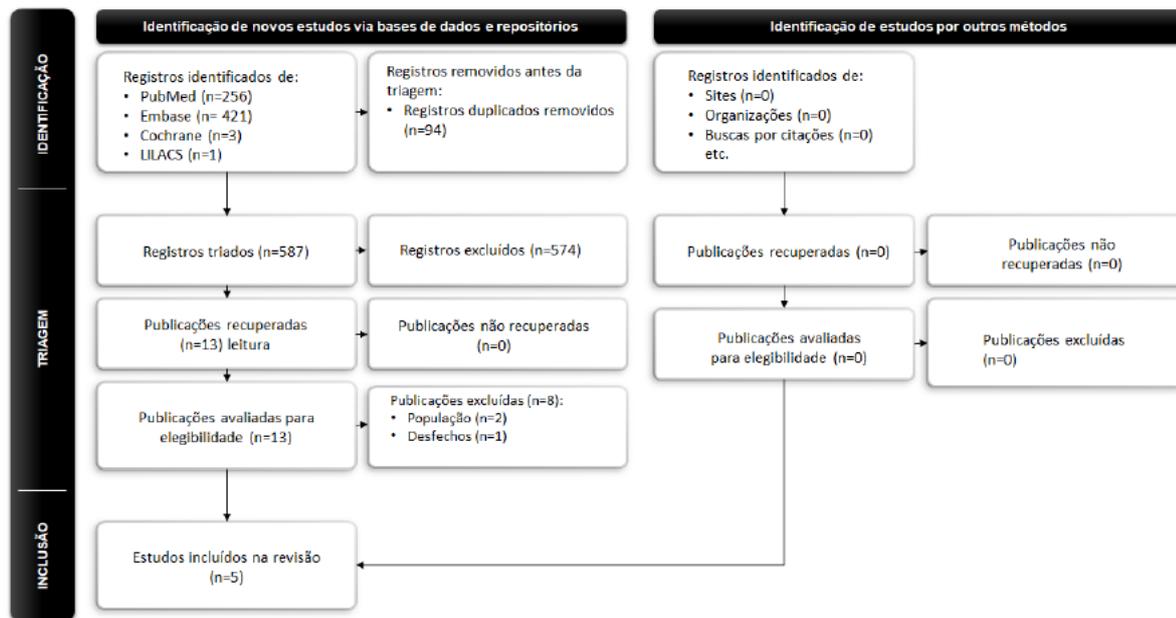
**Pergunta:** O niraparibe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau com mutação BRCA, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à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

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

**Critérios de inclusão:** Revisões sistemáticas com ou sem metanálises e Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) de fase III; incluindo pacientes com câncer de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV – FIGO) de alto grau, com mutação BRCA, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de medicamentos derivados de platina em uso de niraparibe em manutenção; em comparação com placebo (vigilância ativa).

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

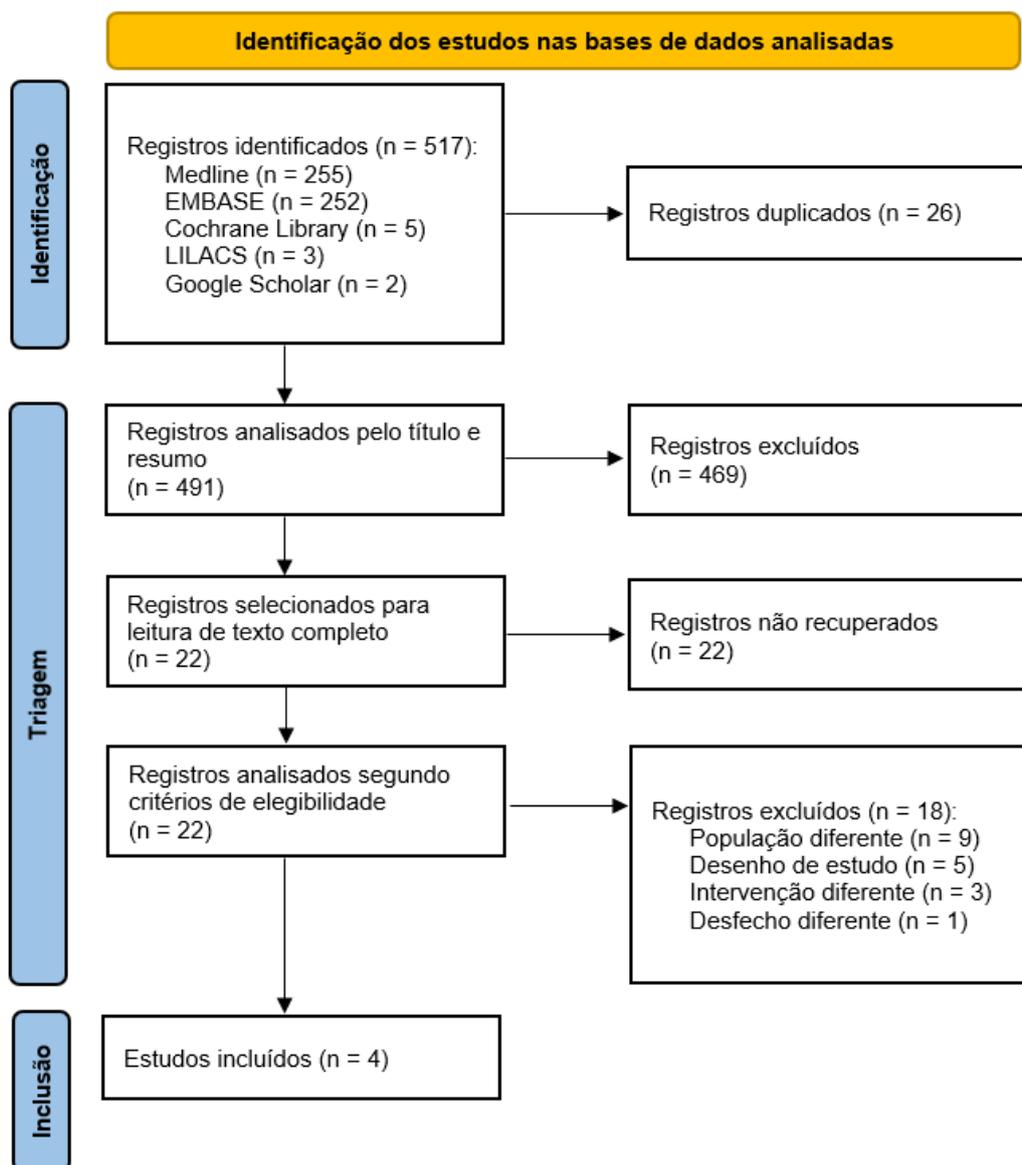
As buscas eletrônicas foram realizadas até março de 2024 nas bases de dados: The Cochrane Library (*reviews*), MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase. Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de ATS e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. O fluxograma PRISMA de triagem apresentado pelo demandante está na Figura 1 (3).



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

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

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



**Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos revisados.**

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

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

## 6.2 Caracterização dos estudos incluídos

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

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

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

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

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

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

**Quadro 6 Características dos estudos incluídos.**

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

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

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

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

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

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

## 6.3 Evidência Clínica

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

### 6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### 6.3.1.1 Sobrevida livre de progressão (SLP)

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

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

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

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

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

### **6.3.1.2 Sobrevida global (SG)**

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

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

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

### **6.3.1.3 Tempo até a primeira terapia subsequente (TPTS)**

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

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

### **6.3.1.4 Segunda sobrevida livre de progressão (SLP2)**

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

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

### 6.3.1.5 Qualidade de vida

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

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

## 6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### 6.3.2.1 Eventos adversos comuns

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

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

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

### 6.3.2.2 Eventos adversos grau $\geq 3$

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

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

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

## 6.4 Avaliação do risco de viés (RoB-2)

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

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	PRIME	Niraparibe	Placebo	SLP	+	+	+	+	+	+	+
2	PRIME	Niraparibe	Placebo	SG	+	+	+	+	+	+	+
3	PRIME	Niraparibe	Placebo	TFST	+	+	+	+	+	+	+
4	PRIME	Niraparibe	Placebo	SLP2	+	+	+	+	+	+	+
5	PRIME	Niraparibe	Placebo	Segurança	+	+	+	+	+	+	+
6	PRIMA	Niraparibe	Placebo	SLP	+	+	+	+	+	+	+
7	PRIMA	Niraparibe	Placebo	SG	+	+	+	+	+	+	+
8	PRIMA	Niraparibe	Placebo	Segurança	+	+	+	+	+	+	+

+

!

+

Low risk

Some concerns

High risk

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

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

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

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	1	PRIMA_SLP	Niraparibe	Placebo	SLP	1	+	+	+	+	+	+	+
	2	PRIMA_SG	Niraparibe	placebo	SG	1	+	+	+	+	+	+	+
	3	PRIMA_TPTS	Niraparibe	placebo	TPTS	1	+	+	+	+	+	+	+
	4	PRIMA_SLP2	Niraparibe	placebo	SLP2	1	+	+	+	+	+	+	+
	5	PRIMA_QV	Niraparibe	Placebo	QV	1	+	+	+	+	+	+	+
	6	PRIMA_EA	Niraparibe	Placebo	EA	1	+	+	+	+	+	+	+
	7	PRIME_SLP	Niraparibe	placebo	SLP	1	+	+	+	+	+	+	+
	8	PRIME_SG	Niraparibe	placebo	SG	1	+	+	+	+	+	+	+
	9	PRIME_TPTS	Niraparibe	Placebo	TPTS	1	+	+	+	+	+	+	+
	10	PRIME_EA	Niraparibe	Placebo	EA	1	+	+	+	+	+	+	+

+

!

+

Low risk

Some concerns

High risk

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

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

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

### 6.4.1 Certeza geral das evidências (GRADE)

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

forma controlada e sistemática, um estudo *Ad hoc* geralmente serve como uma atualização ou complementação aos dados de um ECR já existente, sem alterar a análise dos domínios principais.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

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

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

## 7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

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

### 7.1 Avaliação econômica

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

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

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

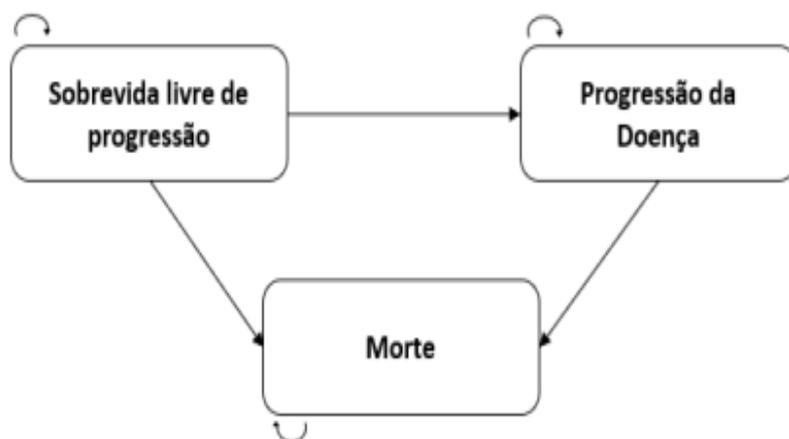
Fonte: Autoria própria

#### 7.1.1 Metodologia e Pressupostos

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

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

A figura abaixo mostra estrutura do modelo.



**Figura 5. Estrutura do modelo de sobrevida (4)**

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

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

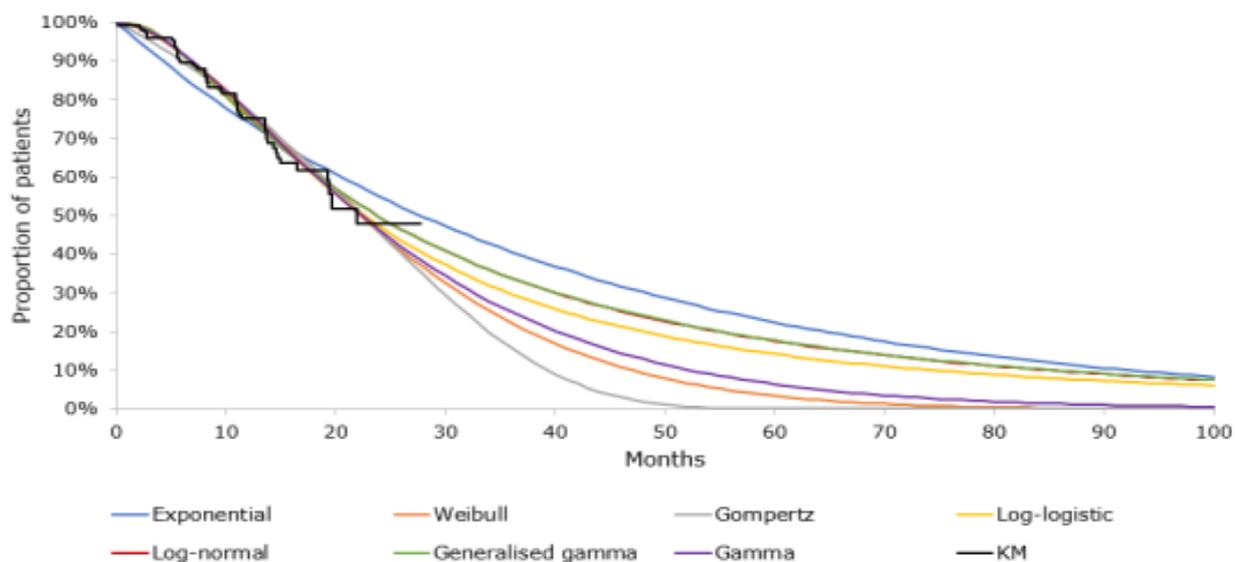


Figura 6 Curvas paramétricas SLP para niraparibe (4)

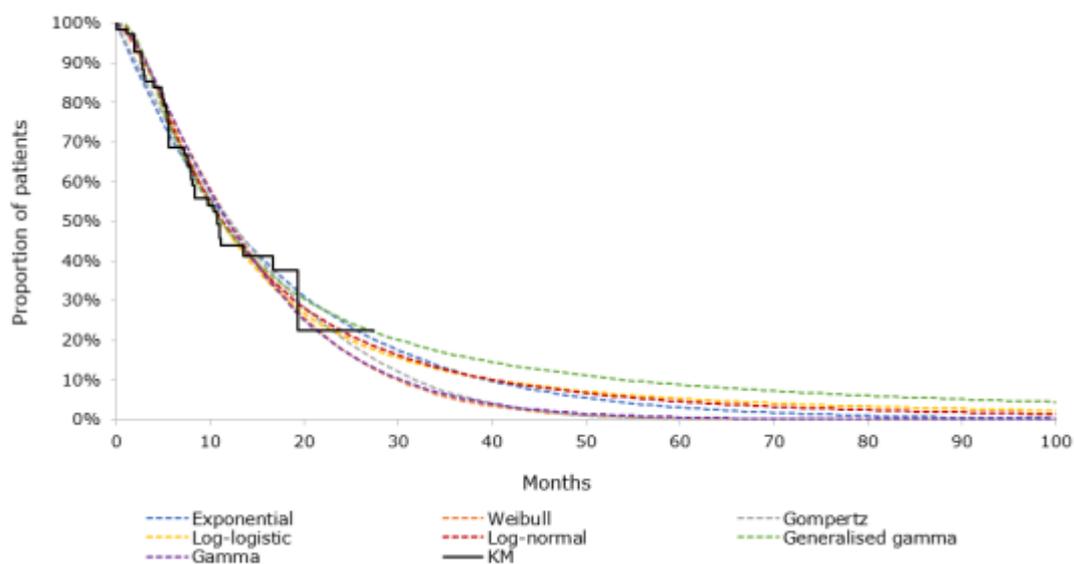


Figura 7 Curvas paramétricas SLP para vigilância ativa (4)

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

**Tabela 3 AIC e BIC para as curvas SLP.**

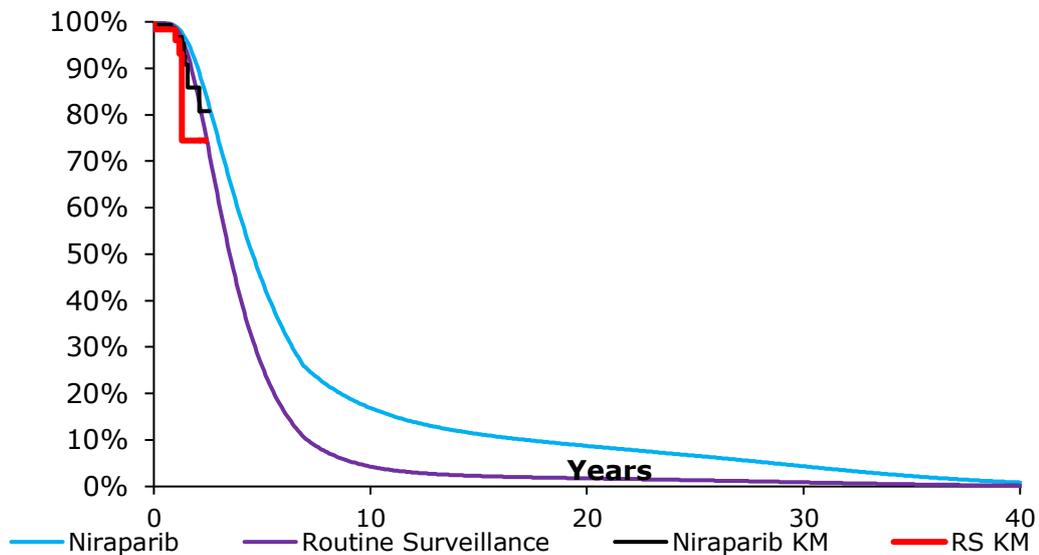
Distribuição	Niraparibe		Vigilância ativa	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	461,55	464,55	309,48	311,71
Weibull	451,55	457,54	307,61	312,08
Gompertz	457,18	463,17	310,90	315,36
Log-logística	449,99	455,99	304,02	308,49
Log-normal	449,09	455,08	302,50	306,97
Gama generalizada	451,09	460,08	303,82	310,53
Gama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

Fonte: GlaxoSmithKline (3)

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

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

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



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

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

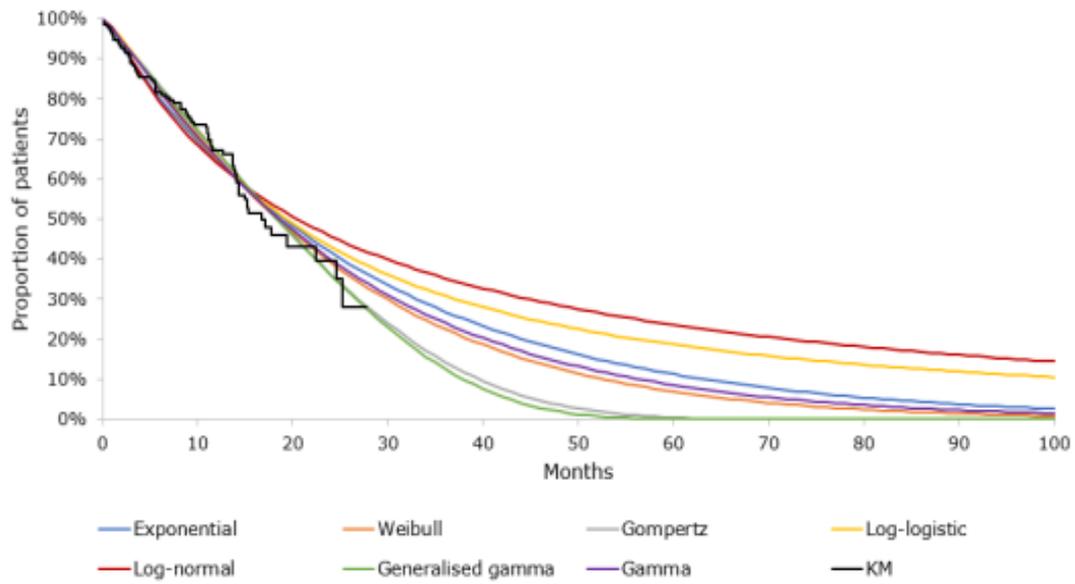


Figura 9. Curvas paramétricas TTD para niraparibe (37)

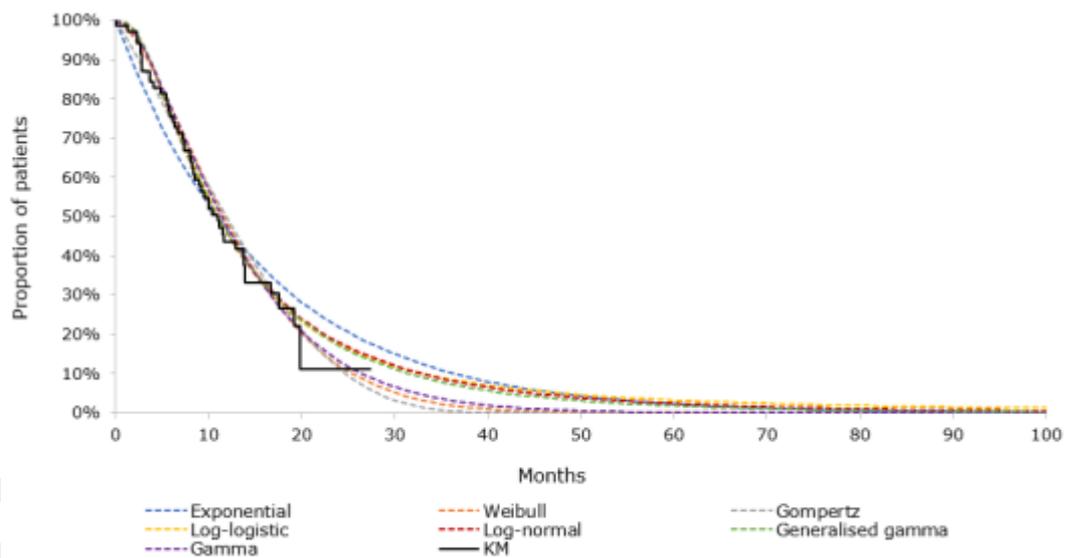


Figura 10 Curvas paramétricas TTD para vigilância ativa (37)

A tabela 4 apresenta os valores para AIC e BIC.

**Tabela 4. AIC e BIC para as funções de distribuições derivadas para TTD.**

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

Fonte: GlaxoSmithKline (3)

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

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

**Tabela 5. Porcentagem de pacientes com eventos adversos.**

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

Fonte: GlaxoSmithKline (3)

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

Tabela 6. Utilidade e desutilidade utilizados no modelo

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

Fonte: : GlaxoSmithKline (3)

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

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

**Tabela 7 Taxa de utilização das terapias subsequentes**

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

Fonte: : GlaxoSmithKline (3)

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

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

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

Preços médios. Consulta em 08/06/24.

## 7.1.2 Resultados

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

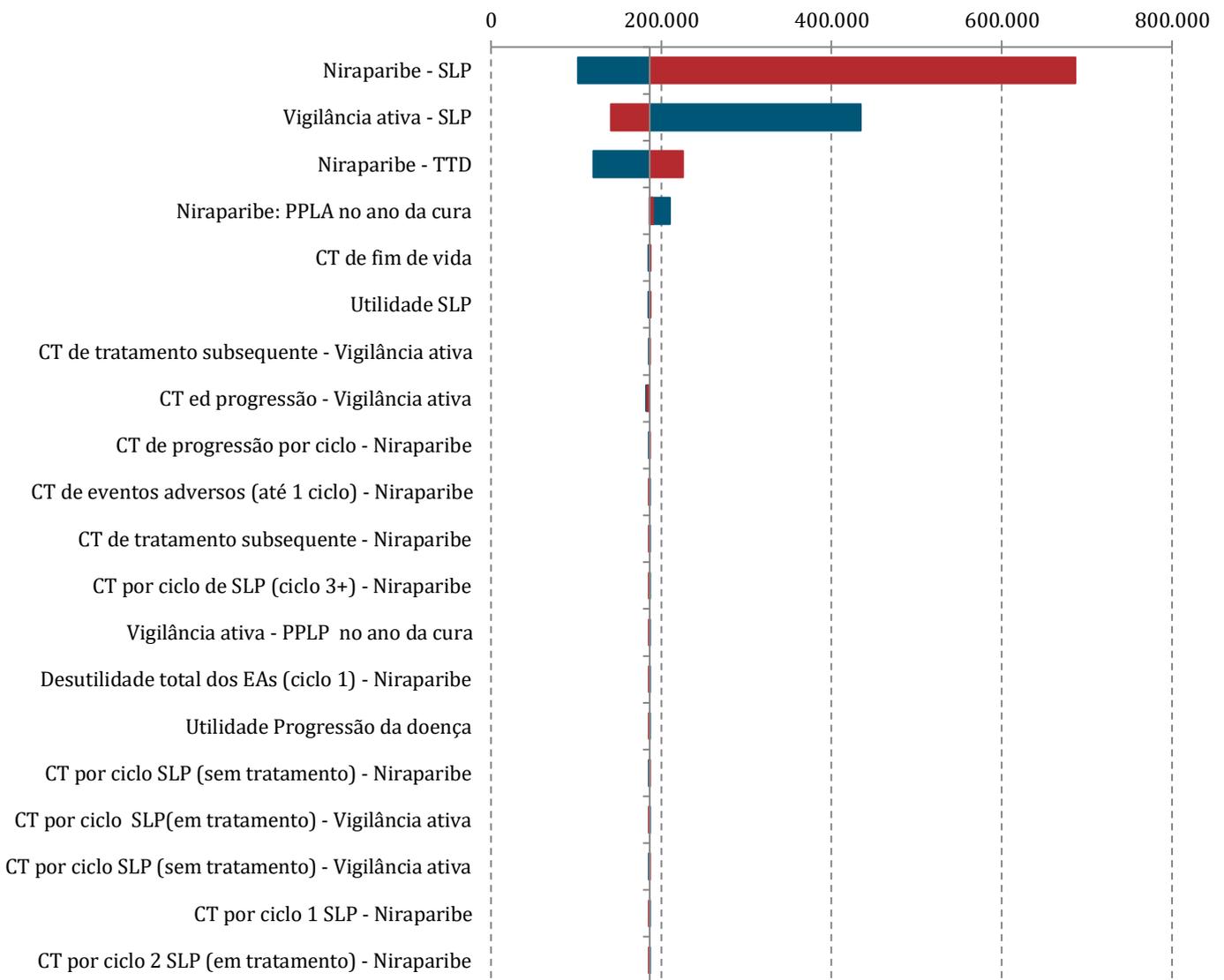
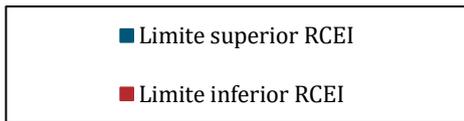
**Tabela 9. Razão de custo-efetividade incremental para as estratégias em comparação.**

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

Fonte: Elaboração própria

### Análise de Sensibilidade

Realizou-se uma análise de sensibilidade determinística e probabilística. Para a primeira, os parâmetros da análise determinística foram variados em sua maioria, pelos intervalos confiança encontrados nos estudos que deram subsídio a construção do modelo. Na ausência de dados de intervalo de confiança, o erro padrão (EP) foi assumido como sendo 10% da média para HRs e 20% da média para todas as outras variáveis (4). O Diagrama de Tornado a seguir mostra que as alternativas que influenciaram o resultado foram os valores para a sobrevida livre de progressão (SLP) para o niraparibe e a vigilância ativa.

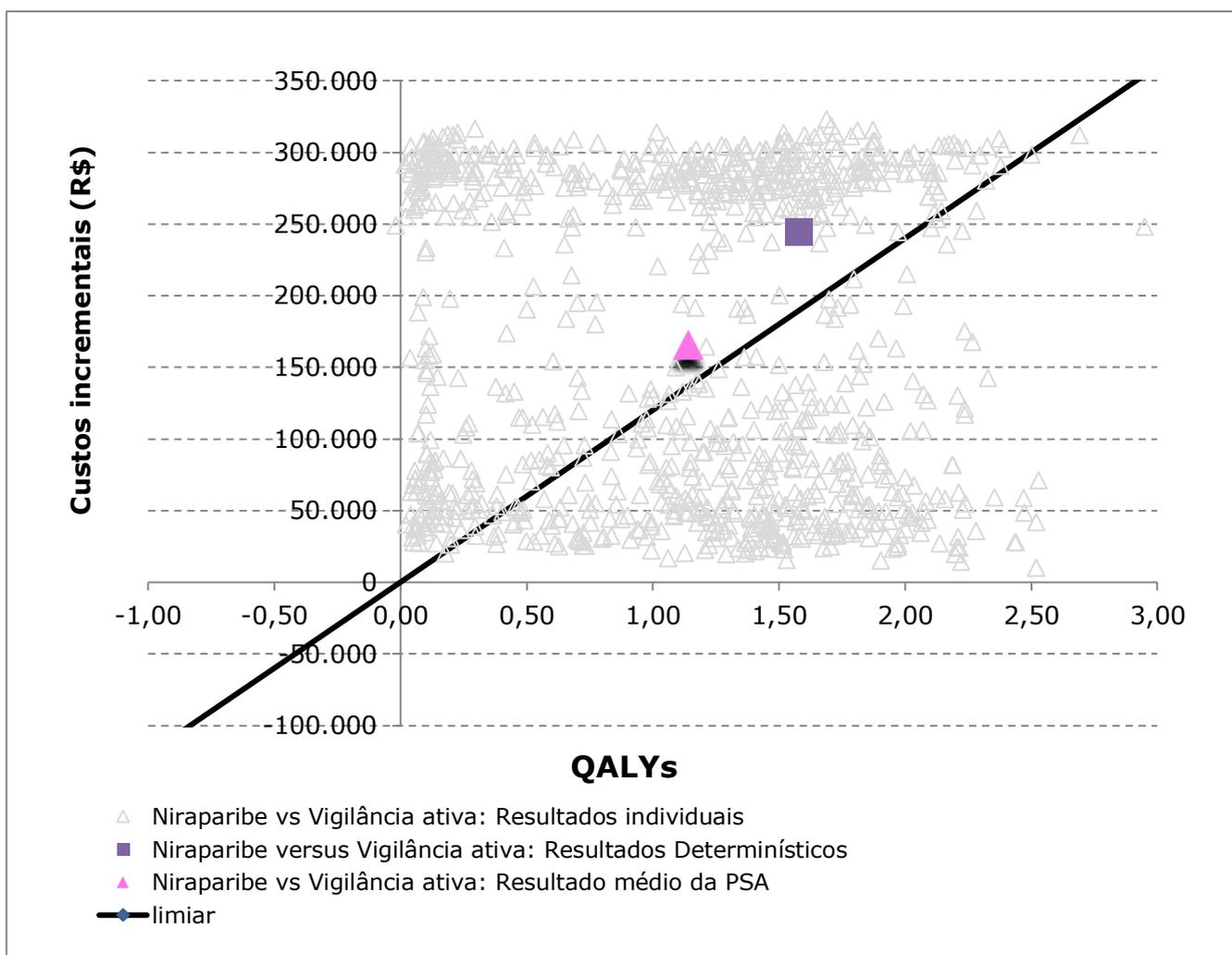


CT – Custo total; SLP – sobrevida livre de progressão; PPLP – proporção de pacientes livre de progressão

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

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

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



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

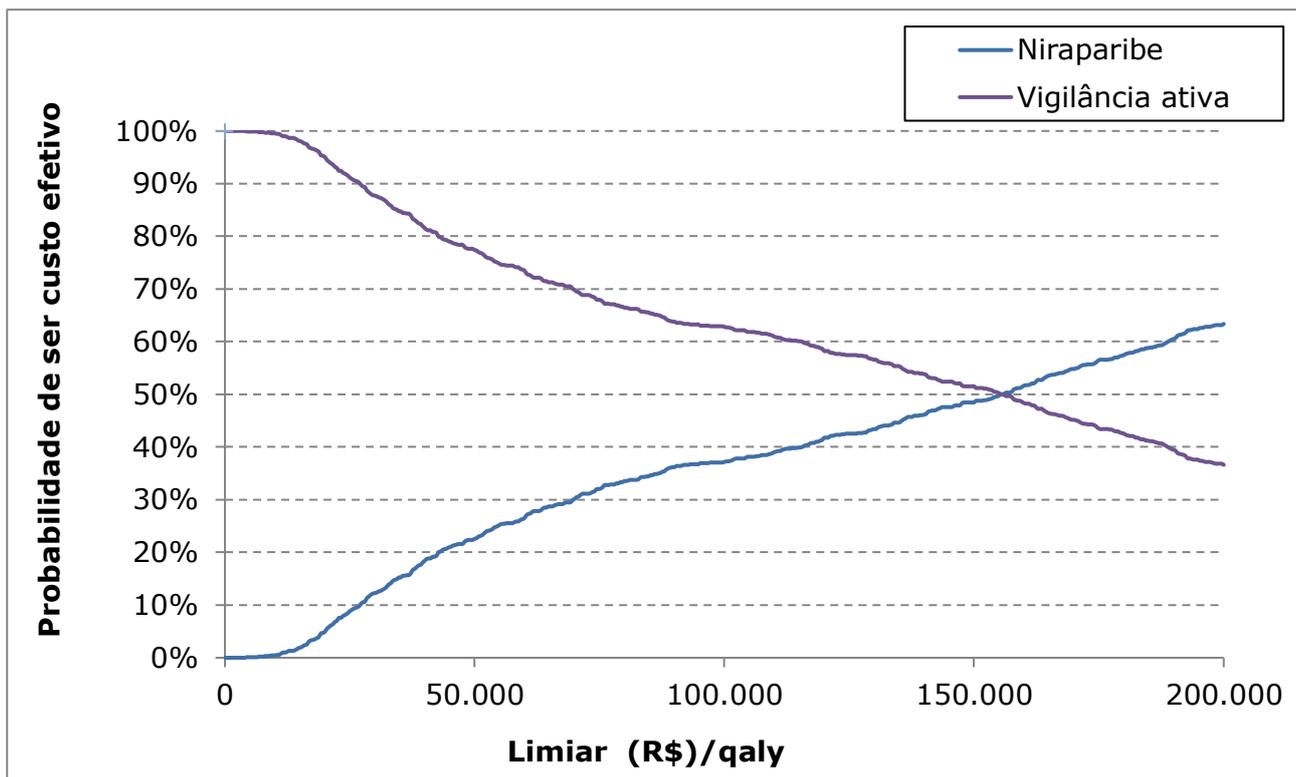


Figura 12 Curva de aceitabilidade niraparibe versus vigilância ativa

## 7.2 Impacto orçamentário

Foi realizado um cálculo de impacto orçamentário da incorporação do niraparibe versus vigilância ativa no tratamento de manutenção do câncer de ovário da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (estágios III e IV) de alto grau com mutação *BRCA*, que responderam completamente ou em parte à quimioterapia de primeira linha à base de platina. A perspectiva adotada foi a do SUS, o horizonte temporal foi de 5 anos, a população elegível foi calculada pelo método epidemiológico e aplicou-se os custos diretos para estimar o resultado econômico.

### 7.2.1 Metodologia e Pressupostos

#### 7.2.1.1 População alvo.

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

### Quadro 11. Estimativa da população elegível.

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

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

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

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

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

Fonte: Elaboração própria

#### 7.2.1.2 Marke-share

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

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

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

Fonte: elaboração própria

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

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

Fonte: elaboração própria

#### 7.2.1.3 Custos do tratamento

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

Tabela 10 Custo anual médio dos tratamentos

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

Fonte: elaboração própria

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

### 7.2.1.4 Tempo e Descontinuidade do tratamento

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

### 7.2.2 Resultados

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

**Tabela 11. Impacto orçamentário cenário base demandante**

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

Valores em Reais

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

**Tabela 12 Impacto orçamentário cenário alternativo**

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

Valores em Reais

## 8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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

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

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

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

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

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

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

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

## 9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

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

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

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

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

## 10 Recomendação preliminar da Conitec:

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

## 11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

O impacto orçamentário foi calculado para um período de cinco anos, baseado no modelo de custo efetividade. Pelo método epidemiológico e de acordo, com o *market-share* proposto pelo demandante de 15% no primeiro ano, 23% no segundo, 28% no terceiro, 32% no quarto e 38% no quinto o número de pacientes elegíveis seria de 1227 a um custo

de 345 milhões de reais. Par cenário alternativo, com um *market-share* de 10% no primeiro ano e atingindo 50% no último ano, o número de mulheres tratadas seria de 1.356 a um custo de 363 milhões.

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

## 12 REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group\\_populations=0&cancers=25](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=25). 2024. Cancer Today.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2023. Incidência de Câncer no Brasil. 2023.
3. GlaxoSmithKline. Parecer Técnico-Científico. Zejula® (niraparibe) no tratamento de manutenção do câncer de ovário com mutação BRCA após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina. 2024.
4. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à saúde. Secretaria de ciência tecnologia e insumos estratégicos. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia maligna epitelial de ovário [Internet]. Brasília; 2019 Feb [cited 2024 May 29]. Available from: [https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/05/Relatorio\\_DDT\\_NeoplasiaMalignaEpitelialdeOvario\\_2019.pdf](https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/05/Relatorio_DDT_NeoplasiaMalignaEpitelialdeOvario_2019.pdf)
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy (Technology appraisal guidance) [Internet]. 2021. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ta673](http://www.nice.org.uk/guidance/ta673)
6. Jammal MP, de Lima CA, Murta EFC, Nomelini RS. A prevenção do câncer de ovário ainda é uma recomendação de nossos avós? Vol. 39, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria. Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria; 2017. p. 676–85.
7. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitários (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Zejula® (niraparib) en tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino [Internet]. Madrid; 2022 Jul [cited 2024 May 29]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-zejula-niraparib-en-tratamiento-de-mantenimiento-en-monoterapia-de-pacientes-adultas-con-cancer-de-ovario-epitelial-de-alto-grado-avanzado-estadios-f/>
8. Comitê de Tumores Ginecológicos SBOC, Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos. Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Ovário: tumores epiteliais [Internet]. Rio de Janeiro; 2024 May [cited 2024 May 30]. Available from: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/25---Diretrizes-SBOC-2024---Ovario-epitelial-v5-FINAL.pdf>
9. Van Den Broek AJ, Van't Veer LJ, Hoening MJ, Cornelissen S, Broeks A, Rutgers EJ, et al. Impact of age at primary breast cancer on contralateral breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2016 Feb 10 [cited 2024 May 30];34(5):409–18. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2015.62.3942>
10. Mafficini A, Simbolo M, Parisi A, Rusev B, Luchini C, Cataldo I, et al. BRCA somatic and germline mutation detection in paraffin embedded ovarian cancers by next-generation sequencing. Oncotarget [Internet]. 2016;7(2). Available from: [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
11. Giornelli G, Gallardo D, Hegg R, Gomez Abuin G, De M, Vega L, et al. FLABRA, Frontline Approach for BRCA Testing in an Ovarian Cancer Population: A Latin America Epidemiologic Study. Future Oncology [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 1];17(13):1601–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ifon20>

12. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for ovarian cancer updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. Vol. 319, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2018. p. 595–606.
13. Organização Mundial da Saúde (OMS). Organização Mundial da Saúde. 2024 [cited 2024 May 30]. p. 1–1 International Classification of Diseases 11th Revision: The global standard for diagnostic health information. Available from: [https://icd.who.int/ct/icd11\\_mms/en/2024-01](https://icd.who.int/ct/icd11_mms/en/2024-01)
14. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. International Journal of Gynecology and Obstetrics [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Jun 7];155(S1):61–85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9298325/pdf/IJGO-155-61.pdf>
15. Foley OW, Rauh-Hain BJA, Del Carmen MG. Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: An Update on Treatment [Internet]. Vol. 27, ONCOLOGY. 2013. Available from: <https://www.cancernetwork.com/view/recurrent-epithelial-ovarian-cancer-update-treatment>
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Página inicial [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
17. GlaxoSmithKline. Bula Zejula® GlaxoSmithKline Brasil Ltda [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 6]. p. 1–17. Available from: <https://br.gsk.com/media/6875/zejula.pdf>
18. EMA - European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula#authorisation-details>. 2024. p. 1–5 Authorization details Zejula.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 7]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed>
20. Brasil. Ministério da Gestão e Inovação em Serviços Públicos. <https://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais>. 2024. p. 1–1 Painel de Preços.
21. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ (Online). 2016;355.
22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (Online). 2017;358.
23. Oxman AD. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ [Internet]. 2004 Jun 17 [cited 2024 Jul 7];328(7454):1490. Available from: <https://www.bmj.com/content/328/7454/1490>
24. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine. 2019 Dec 19;381(25):2391–402.
25. Li N, Zhu J, Yin R, Wang J, Pan L, Kong B, et al. Treatment with Niraparib Maintenance Therapy in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. In: JAMA Oncology. American Medical Association; 2023. p. 1230–7.
26. Barretina-Ginesta MP, Monk BJ, Han S, Pothuri B, Auranen A, Chase DM, et al. Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity and quality-adjusted progression-free survival with niraparib maintenance in first-

- line ovarian cancer in the PRIMA trial. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2022 Jan 22;14:175883592211261. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17588359221126149>
27. Zhou S, Jiang Y, Luo C, Yuan L. Comparison of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPis) as maintenance therapy for newly-diagnosed and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer with BRCA mutational status: a systematic review and network meta-analysis. Vol. 24, *Expert Review of Anticancer Therapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2024. p. 59–69.
  28. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Lorusso D, McCormick CC, et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2023 Aug 1;189.
  29. Pothuri B, Han S, Chase DM, Heitz F, Burger RA, Gaba L, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer treated with niraparib vs placebo: Results from the phase 3 randomized PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Gynecol Oncol*. 2024 May 1;184:168–77.
  30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2º. Brasília – DF.; 2014. 132 p.
  31. Liu Q, Charleston MA, Richards SA, Holland BR. Performance of Akaike Information Criterion and Bayesian Information Criterion in Selecting Partition Models and Mixture Models. *Syst Biol*. 2023 Jan 1;72(1):92–105.
  32. Collet D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. Fourth edition. | Boca Raton : Taylor and Francis, 2023. | Series: Chapman & Hall/CRC texts in statistical science [Internet]. 2023. Available from: <https://www.routledge.com/>
  33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (CDF review TA528) Committee Papers. 2018.
  34. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. (CDF review TA528) Committee Papers. 2022.
  35. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Committee discussion. Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Technology appraisal guidance TA784. 2022.
  36. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. [cited 2024 Jun 20]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?edicao=38448>
  37. GlaxoSmithKline. Modelo de Sobrevida Particionado. 2024.
  38. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde. 2021 [cited 2024 Jun 22]. Banco de Preços em Saúde. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
  39. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabela 7358: População, por sexo e idade [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 1]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/7358>
  40. Paulino E, Cristina de Melo A, Lopes Silva-Filho A, de Freitas Maciel L, Claudio Santos Thuler L, Goss P, et al. Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. 2020 [cited 2024 Jul 1]; Available from: <https://ascopubs.org/authors/open-access>

41. Kemp Z, Ledermann JA, Ledermann JA. International Journal of Women's Health Update on first-line treatment of advanced ovarian carcinoma. *Int J Womens Health* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jul 1];5–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S30231>
42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Final appraisal document-Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer [Internet]. London; 2022 Jun [cited 2024 Jun 8]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta784/documents/final-appraisal-determination-document>
43. Scottish Medicines Consortium (SMC). niraparib-zejula-final-april-2020-amended-4521docx-for-website [Internet]. 2021 Apr [cited 2024 Jun 28]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5941/niraparib-zejula-final-april-2020-amended-4521docx-for-website.pdf>
44. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH DRUG REIMBURSEMENT REVIEW Pharmacoeconomic Report for Niraparib (Zejula) [Internet]. 2021 [cited 2024 May 28]. Available from: [/www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10203NiraparibOC\\_inEGR\\_REDACT-ABBREV\\_Post\\_03Jul2020\\_final.pdf](http://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10203NiraparibOC_inEGR_REDACT-ABBREV_Post_03Jul2020_final.pdf)
45. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <https://www.ovariancancer.net.au/news/expanded-listing-announcement-niraparib>. 2024. p. 1–3 Expanded Listing Announcement: Niraparib Now Accessible on PBS for Patients with HRD.
46. PHARMAC - Pharmaceutical Management Agency. PHARMAC. 2024 [cited 2024 Jun 8]. p. 1–3 Summary of decision\_niraparib for ovarian cancer - Pharmac \_ New Zealand Government. Available from: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/news/summary-of-decision-niraparib-for-ovarian-cancer>
47. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Report on the Deliberation Results [Internet]. 2020 Aug [cited 2024 May 28]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000245811.pdf>
48. CONETEC - Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica. <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/consultas-publicas-vigentes>. 2024. p. 1–1 Consultas públicas vigentes.
49. ClinicalTrials. Home [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
50. Clarivate Analytics. Drug report [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
51. U.S. Food and Drug Administration. Página inicial [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 7]. Available from: <https://www.fda.gov/>
52. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à saúde. Secretaria de ciência tecnologia e insumos estratégicos. Portaria Conjunta N° 01 de 07 de Janeiro de 2019. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. [Internet]. 2019. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>

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

Estratégia Demandante	Resultados	Estratégia Secretaria Executiva	Resultados
MEDLINE			
<p>((("Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms" OR "Neoplasm, Ovarian" OR "Ovarian Neoplasm" OR "Ovary Neoplasms" OR "Neoplasm, Ovary" OR "Neoplasms, Ovary" OR "Ovary Neoplasm" OR "Neoplasms, Ovarian" OR "Ovary Cancer" OR "Cancer, Ovary" OR "Cancers, Ovary" OR "Ovary Cancers" OR "Ovarian Cancer" OR "Cancer, Ovarian" OR "Cancers, Ovarian" OR "Ovarian Cancers" OR "Cancer of Ovary" OR "Cancer of the Ovary")) AND ((("niraparib" [Supplementary Concept] OR "niraparib" OR "2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2H-indazole-7-carboxamide" OR "Zejula" OR "MK 4827" OR "MK4827" OR "MK-4827")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt] OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR</p>	<p>Março/2024 256 registros</p>	<p>#1 "Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasm*" OR "Ovary Neoplasm*" OR "Ovary Cancer*" OR "Ovarian Cancer*" OR "Cancer of Ovary" OR "Cancer of the Ovary" OR "ovary tumor" OR "neoplasm of the ovary" OR "neoplasms of the ovary" OR "neoplastic ovar*" OR "ovarian neoplasia" OR "ovarian neoplasm*" OR "ovarian tumor" OR "ovarian tumorigenesis" OR "ovarian tumour" OR "ovarium tumor" OR "ovary neoplasm" OR "ovary tumorigenesis" OR "ovary tumour" OR "tumor of the ovary" OR "tumors of the ovary" OR "tumour of the ovary" OR "tumours of the ovary" OR "Genes, BRCA2"[Mesh] OR "BRCA2 Gene*" OR "BRCA2 Protein"[Mesh] OR "BRCA2 Protein" OR "FANCD1 Protein" OR "BRCA2 Gene Product" OR "Breast Cancer 2 Gene Product" OR BRCA2 OR "protein brca2" OR "BRCA2 protein"</p> <p>#2 "niraparib"[Supplementary Concept] OR niraparib OR "2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2H-indazole-7-carboxamide" OR Zejula OR "MK 4827" OR MK4827 OR MK-4827</p> <p>#3 "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR review[pt] OR systematic review[pt] OR systematic literature review[pt] OR systematic scoping review[pt] OR systematic narrative review[pt] OR systematic qualitative review[pt] OR</p>	<p>Junho/2024 255 registros</p>

<p>("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))</p>		<p>systematic evidence review[pt] OR systematic quantitative review[pt] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[pt] OR systematic mixed studies review[pt] OR systematic mapping review[pt] OR systematic cochrane review[pt] OR systematic search review[pt] OR systematic integrative review[pt] OR umbrella review[pt] OR meta-analysis[pt] OR overview[tw] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "double-blind method"[Mesh] OR "single-blind method"[Mesh] OR "evaluation studies as topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "clinical trial"[pt] OR "Randomized Controlled Trial" OR random*[tw] OR mask*[tw] OR blind*[tw] OR "evaluation studies"[pt] OR "comparative study"[pt]</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	
LILACS			
<p>("Neoplasias Ovarianas" OR "Ovarian Neoplasms" OR "Neoplasias Ováricas" OR "Ovarian Cancer" OR "Ovary cancer") AND ("niraparib" OR "Zejula")</p>	<p>Março/2024 1 registro</p>	<p>#1 MH:"Ovarian Neoplasms" OR "Ovarian Neoplasm*" OR "Ovary Neoplasm*" OR "Ovary Cancer*" OR "Ovarian Cancer*" OR "Cancer of Ovary" OR "Cancer of the Ovary" OR "ovary tumor" OR "neoplasm of the ovary" OR "neoplasms of the ovary" OR "neoplastic ovar*" OR "ovarian neoplasia" OR "ovarian neoplasm*" OR "ovarian tumor" OR "ovarian tumorigenesis" OR "ovarian tumour" OR "ovarium tumor" OR "ovary neoplasm" OR "ovary tumorigenesis" OR "ovary tumour" OR "tumor of the ovary" OR "tumors of the ovary" OR "tumour of the ovary" OR "tumours of the ovary" OR MH:"Genes, BRCA2" OR "BRCA2 Gene*" OR MH:"BRCA2 Protein" OR "BRCA2 Protein" OR "FANCD1 Protein" OR "BRCA2 Gene Product" OR "Breast Cancer 2 Gene Product" OR BRCA2 OR "protein brca2" OR "BRCA2 protein"</p>	<p>Junho/2024 2 registros</p>

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

tumor' OR 'ovarian tumour' OR 'ovarium tumor' OR 'ovarium tumour' OR 'ovary neoplasm' OR 'ovary tumor' OR 'ovary tumor treatment' OR 'ovary tumour' OR 'ovary tumour treatment') AND ('niraparib'/exp OR '2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] 2h indazole 7 carboxamide' OR '2 [4 (piperidin 3 yl) phenyl] 2h indazole 7 carboxamide' OR 'gsk 3985771' OR 'gsk3985771' OR 'jnj 64091742' OR 'jnj64091742' OR 'mk 4827' OR 'mk4827' OR 'niraparib' OR 'niraparib 4 methylbenzenesulfonate' OR 'niraparib hydrochloride' OR 'niraparib tosylate' OR 'niraparib tosylate' OR 'zejula' OR 'zl 2306' OR 'zl2306') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review')

cancer\*' OR 'cancer of ovary' OR 'cancer of the ovary' OR 'ovary tumor' OR 'neoplasm of the ovary' OR 'neoplasms of the ovary' OR 'neoplastic ovar\*' OR 'ovarian neoplasia' OR 'ovarian neoplasm\*' OR 'ovarian tumor' OR 'ovarian tumorigenesis' OR 'ovarian tumour' OR 'ovarium tumor' OR 'ovary neoplasm' OR 'ovary tumorigenesis' OR 'ovary tumour' OR 'tumor of the ovary' OR 'tumors of the ovary' OR 'tumour of the ovary' OR 'tumours of the ovary' OR 'BRCA2 protein'/exp OR 'BRCA2 protein' OR 'FANCD1 protein' OR 'Fanconi anaemia complementation group D1 protein' OR 'Fanconi anaemia group D1 protein' OR 'Fanconi anemia complementation group D1 protein' OR 'Fanconi anemia group D1 protein' OR 'protein brca2' OR 'protein FANCD1' OR 'BRCA2 protein' OR BRCA2

#2 'niraparib'/exp OR 'niraparib' OR '2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] 2 hydroindazole 7 carboxamide' OR '2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] 2h indazole 7 carboxamide' OR '2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] indazole 7 carboxamide' OR '2 [4 (3 piperidyl) phenyl] 2 hydroindazole 7 carboxamide' OR '2 [4 (3 piperidyl) phenyl] 2h indazole 7 carboxamide' OR '2 [4 (3 piperidyl) phenyl] indazole 7 carboxamide' OR '2 [4 (piperidin 3 yl) phenyl] 2 hydroindazole 7 carboxamide' OR '2 [4 (piperidin 3 yl) phenyl] 2h indazole 7 carboxamide' OR '2 [4 (piperidin 3 yl) phenyl] indazole 7 carboxamide' OR 'gsk 3985771' OR 'gsk3985771' OR 'jnj 64091742' OR 'jnj64091742' OR 'l 001946812' OR 'l001946812' OR 'mk 4827' OR 'mk4827' OR 'niraparib 4 methylbenzenesulfonate' OR 'niraparib hydrochloride' OR 'niraparib tosylate' OR 'niraparib tosylate' OR 'zejula' OR 'zl 2306' OR 'zl2306'

#3 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised

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

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

Relatório preliminar

## Anexo 2 - Avaliação do risco de viés (RoB2) apresentado pelo demandante

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
1	Estudo STRUCTURE	Romosozumabe	Terpiparatida	DMO	1	+	+	+	+	+	+
2	Estudo STRUCTURE	Romosozumabe	Terpiparatida	Marcadores de turno 1	1	+	+	+	+	+	+
3	Estudo STRUCTURE	Romosozumabe	Terpiparatida	Segurança	1	+	+	+	+	+	+

	Low risk
	Some concerns
	High risk

D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

Fonte: (4)



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**