Nota Técnica 297937

Data de conclusão: 07/01/2025 11:30:36

Paciente

Idade: 81 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Porto Alegre.

Tecnologia 297937

CID: C56 - Neoplasia maligna do ovário

Diagnóstico: Neoplasia maligna do ovário

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TOSILATO DE NIRAPARIBE MONOIDRATADO

Via de administração: VO

Posologia: niraparibe 100 mg - Tomar 2 comprimidos, via oral, 1 vez ao dia. Uso contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TOSILATO DE NIRAPARIBE MONOIDRATADO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não existem alternativas para o tratamento de manutenção do câncer de ovário após resposta ao tratamento de primeira ou segunda linha com quimioterapia. O tratamento de suporte clínico é uma alternativa disponível no SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TOSILATO DE NIRAPARIBE MONOIDRATADO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TOSILATO DE NIRAPARIBE MONOIDRATADO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TOSILATO DE NIRAPARIBE MONOIDRATADO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O niraparibe é um inibidor da enzima polimerase poli(ADP-ribose)(PARP), sendo altamente seletivo para o bloqueio das enzimas PARP-1 e PARP-2. Estas enzimas estão envolvidas na detecção de danos no DNA e promovem seu reparo. Deste modo, a inibição da atividade enzimática das PARP resulta em dano ao DNA, apoptose e morte celular (12).
Um ensaio clínico randomizado duplo-cego de fase III (ENGOT- OV 16/NOVA) randomizou pacientes com câncer de ovário com e sem presença de mutação germinativa do gene BRCA para receber niraparine 300 mg por dia versus placebo numa razão de 2:1(12). Foram randomizados 553 pacientes: 203 para a coorte de pacientes com mutação germinativa no gene BRCA e 350 para pacientes sem a mutação. Um subgrupo com deficiência de recombinação homóloga foi analisado em separado no grupo sem mutação BRCA. Todos os pacientes haviam sido expostos a pelo menos duas linhas de tratamento com quimioterapia baseada em platina e eram considerados como sensíveis à platina (progressão em mais de 6 meses após o término do último ciclo de tratamento). A mediana de sobrevida livre de progressão dos pacientes do grupo niraparibe foi de 21,0 vs. 5,5 meses no grupo placebo na coorte de pacientes com mutação no gene BRCA (razão de riscos (HR) = 0,27; intervalo de confiança de 95% (IC95%) = 0,17 a 0,41). Os eventos adversos de grau 3 ou 4 foram tratados com modificações de dose, sendo os mais comuns: trombocitopenia (em 33,8% dos pacientes), anemia (em 25,3% dos pacientes) e neutropenia (em 19,6%).
Além disso, em uma carta publicada pelo fabricante em maio de 2022 (13), foram divulgados os resultados de sobrevida global dos pacientes incluídos no estudo ENGOT- OV 16/ NOVA considerando os dados até então disponíveis. Na coorte de pacientes com mutação no gene BRCA (n=203), a mediana de sobrevida global foi de 43,6 meses para pacientes tratados com niraparibe versus 41,6 meses para o grupo placebo (HR = 0,93; IC95% = 0,63 a 1,36).
O niraparibe também foi testado em um ensaio clínico randomizado duplo-cego de fase III que randomizou pacientes com câncer de ovário avançado recentemente diagnosticado após terem apresentado resposta a pelo menos 6 ciclos de quimioterapia com base em platina como primeira linha (14). Os pacientes foram randomizados em uma razão de 2:1 para receber niraparibe 300 mg uma vez ao dia ou placebo. Dos 733 pacientes randomizados, 373 (50,9%) tinham tumores com deficiência de recombinação homóloga. Entre os pacientes nesta categoria, a mediana de sobrevida livre de progressão foi significativamente maior no grupo niraparibe em relação ao grupo placebo (21,9 meses vs. 10,4 meses; HR para progressão da doença ou óbito = 0,43; IC 95% = 0,31 a 0,59; P<0,001). Na população geral, a sobrevida livre de progressão correspondente foi de 13,8 meses e 8,2 meses (HR = 0,62; IC 95% = 0,50 a 0,76; P<0,001). Na análise interina do período de 24 meses, a taxa de sobrevida global foi de 84% no grupo niraparibe e 77% no grupo placebo (HR = 0,70; IC 95% = 0,44 a 1,11). Os eventos adversos mais comuns de grau 3 ou superior foram anemia (em 31,0% dos pacientes), trombocitopenia (em 28,7%) e neutropenia (em 12,8%). Não ocorreram mortes relacionadas ao tratamento.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual

TOSILATO DE NIRAPARIBE MONOIDRATADO	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 56	R$ 18.400,92	R$ 239.211,96

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O niraparibe é produzido e comercializado pela farmacêutica GlaxoSmithKline, sob o nome comercial Zejula®, na forma de comprimidos de 100 mg em caixas de 28 ou 56 comprimidos. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em fevereiro de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, The National Institute for Health and Care Excellence - NICE), do governo britânico, recomenda o uso de niraparibe para tratamento de manutenção da recidiva de câncer de ovário, câncer de trompas de falópio e de peritônio sensíveis à platina, nos casos de presença de mutação no gene BRCA que passaram por dois cursos de quimioterapia baseada em platina ou nos casos de ausência de mutação no gene BRCA que passaram por dois cursos de quimioterapia baseada em platina ou mais e somente após acordo comercial (15). O comitê avaliador considerou que o modelo e o caso-base proposto pelo laboratório fabricante mostraram-se adequados para a tomada de decisão. A razão de custo-efetividade (ICER) para pessoas com mutação no gene BRCA foi de £22,185 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho.

Avaliação realizada pelo Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) encontrou um ICER para niraparibe em comparação à vigilância ativa de $194.360 por QALY ganho no grupo de pacientes sem mutação BRCA (16). Já na população com mutação BRCA, o niraparibe se mostra mais caro que a alternativa (olaparibe), sendo dominado por essa tecnologia. Essa agência conclui que reduções de preço de 76% e 61% seriam necessárias para que o niraparibe fosse considerado custo-efetivo em um limite de disposição a pagar de $50.000 por QALY ganho nas populações sem mutação e nas com mutação BRCA, respectivamente, quando comparado com a vigilância ativa.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho de sobrevida livre de progressão na comparação com placebo.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: TOSILATO DE NIRAPARIBE MONOIDRATADO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que o uso de niraparibe para tratamento de manutenção para pacientes com câncer de ovário avançado com mutação no gene BRCA após apresentarem resposta clínica ao tratamento de primeira ou segunda linha com quimioterapia que contenha platina apresenta ganho de sobrevida livre de progressão. Entretanto, mesmo após o aumento do tempo de acompanhamento, o estudo que comparou niraparibe com placebo não encontrou diferença expressiva na sobrevida global com o uso deste medicamento.
Além disso, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave. No entanto, frente ao benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:
1. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. The lancet. 2009;374:1371–1382.
2. American Cancer Society (ACS). Key Statistics for Ovarian Cancer. [Internet]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/key-statistics.html.
3. Derchain SFM, Duarte-Franco E, Sarian LO. Panorama atual e perspectivas em relação ao diagnóstico precoce do câncer de ovário. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009;31(4): 159-63.
4. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 [Internet]. Available from: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer.
5. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário [Internet]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_NeoplasiaMalignaEpitelialdeOvario_2019.pdf.
6. Vitale SG, Marilli I, Lodato M, Tropea A, Cianci A. The role of cytoreductive surgery in advanced-stage ovarian cancer: a systematic review. Updates Surg. 2013;65:265–270. doi: 10.1007/s13304-013-0213-4. Cited: in: : PMID: 23653397.
7. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16061. doi: 10.1038/nrdp.2016.61. Cited: in: : PMID: 27558151.
8. Williams CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2001;CD001034. doi: 10.1002/14651858.CD001034. Cited: in: PMID: 11279703.
9. Lindemann K, Gibbs E, Åvall-Lundqvist E, dePont Christensen R, Woie K, Kalling M, Auranen A, Grenman S, Hoegberg T, Rosenberg P, et al. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-

resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist). Br J Cancer. 2017;116:455–463. doi: 10.1038/bjc.2016.435. Cited: in: : PMID: 28118323.
10. Smyth JF, Gourley C, Walker G, MacKean MJ, Stevenson A, Williams ARW, Nafussi AA, Rye T, Rye R, Stewart M, et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. Clin Cancer Res. 2007;13:3617–3622. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2878. Cited: in: : PMID: 17575226.
11. Paleari L, Gandini S, Provinciali N, Puntoni M, Colombo N, DeCensi A. Clinical benefit and risk of death with endocrine therapy in ovarian cancer: A comprehensive review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2017;146:504–513. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.06.036. Cited: in: : PMID: 28705409.
12. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, Fabbro M, Ledermann JA, Lorusso D, Vergote I, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2016;375:2154–2164. doi: 10.1056/NEJMoa1611310. Cited: in: : PMID: 27717299.
13. GlaxoSmithKline. Zejula (Niraparib) important drug warning for the maintenance treatment in recurrent ovarian cancer (2L+) [Internet]. 2022. Available from: https://www.zejulahcp.com/content/dam/cf-pharma/hcp-zejulahcp-v2/en_US/pdf/ZEJULA%20(niraparib)%20Dear%20HCP%20Letter.pdf.
14. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381:2391–2402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962. Cited: in: : PMID: 31562799.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer [Internet]. 2022. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta784.
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Niraparib (Zejula) for Ovarian Cancer [Internet] [Internet]. Available from: https://www.cadth.ca/niraparib-zejula-ovarian-cancer-details.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 106, OFIC1, Página 2), a parte autora, com 78 anos de idade, possui diagnóstico de carcinoma seroso de alto grau de ovário, classificado em EC IV, por meio de biópsia de linfonodo inguinal, com retirada do tumor em março de 2022. Havia metástase em serosa uterina e em serosa tubária direita (Evento 74, PRONT9, Página 1). Além disso, foi realizada avaliação genética que identificou a mutação no gene BRCA1. A paciente realizou quimioterapia neoadjuvante com carboplatina e paclitaxel até junho de 2022, seguida por ressecção cirúrgica em julho de 2022 e quimioterapia adjuvante (carboplatina + paclitaxel) até 28/09/2022. Posteriormente foi submetida a exérese de linfonodo inguinal (janeiro de 2023) (Evento 71, COMP2, Página 36) e recebeu quimioterapia até novembro de 2023. Paciente sensível à platina, conforme laudo (Evento 48, ATESTMED2, Página 2), de forma que nesse contexto, lhe foi prescrito o medicamento niraparibe em agosto/2022 (Evento 1, RECEIT6) para tratamento de manutenção, o qual pleiteia nesse processo.
O câncer epitelial de ovário é a doença maligna ginecológica mais letal e a quinta causa mais comum de câncer em mulheres (1,2). No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer

(INCA) estima-se que, para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil 6.650 novos casos de câncer de ovário, com um risco estimado de 6,18 casos a cada 100 mil mulheres. O risco de uma mulher desenvolver câncer de ovário durante sua vida é de 1 em 78. A chance de uma mulher morrer de câncer de ovário é de cerca de 1 em 108. Esse tipo de câncer se desenvolve principalmente em mulheres mais idosas. Cerca de metade delas são diagnosticadas com câncer de ovário em torno de 63 anos ou mais, entretanto, 10% dos casos são síndromes hereditárias que, na maioria das vezes (65 a 75%), são decorrentes de mutações nos genes Breast Cancer 1 (BRCA1) e Breast Cancer 2 (BRCA2), nesses casos, o diagnóstico costuma ocorrer em idades menos avançadas (2–4).

O tratamento padrão de primeira linha do câncer de ovário avançado é feito com carboplatina e paclitaxel. A escolha do tratamento na recidiva depende basicamente da resposta ao tratamento prévio. Classificam-se as pacientes em sensíveis, resistentes ou refratárias à quimioterapia com composto de platina de acordo com o intervalo livre de progressão. Se a recidiva ocorrer em seis meses ou mais, as pacientes são consideradas sensíveis; se ocorrer em menos de seis meses, resistentes; e se não houver resposta ou se houver progressão tumoral durante a quimioterapia, refratárias. A resistência ao tratamento prévio com composto de platina é um importante fator prognóstico e preditivo (5). Ao tratamento, as pacientes costumam ter boa resposta; todavia, é alto o índice de recidiva, que são mais frequentes entre o primeiro e o segundo ano após o tratamento. Estudos demonstram que na maior parte das vezes o padrão da falha terapêutica é loco-regional (6,7).

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), publicadas pelo Ministério da Saúde em 2019, na doença recorrente sensível a composto de platina, semelhante ao caso em tela, deve-se repetir o quimioterápico (5). Estudos sugerem que, quanto mais distante do tratamento inicial, isto é, quanto maior o intervalo livre do composto de platina, maior a taxa de resposta com a reintrodução deste quimioterápico. As opções de quimioterapia são carboplatina e paclitaxel ou gencitabina ou carboplatina e doxorrubicina lipossomal peguilada.

Ainda, segundo as DDT, o tratamento hormonal é uma possibilidade em pacientes com doença em progressão e oligossintomáticas. Estudos observacionais com tamoxifeno demonstraram a atividade do medicamento, e uma revisão sistemática do grupo Cochrane mostrou resposta objetiva em 10% dos casos (8). Um estudo randomizado comparando tamoxifeno com quimioterapia na condição supracitada também demonstrou a atividade da hormonioterapia, cuja sobrevida livre de progressão foi menor, porém sem diferença em sobrevida global e com menor toxicidade relacionada. Estudos menores também já demonstraram atividade de inibidores de aromatase (9–11).