

NOTA TÉCNICA 3189**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

SOLICITANTE: MM. DESEMBARGADORA Dra. Lílian Maciel Santos

PROCESSO Nº.:10000222229494001

CÂMARA/VARA: 20ª CÂMARA CÍVEL

COMARCA: -- 2ª INSTÂNCIA --Belo Horizonte

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: MLS

IDADE: 53 anos

PEDIDO DA AÇÃO:Zejula (Niraparibe)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C056

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento de Adenocarcinoma de Ovários, estágio IV.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG-37003

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0003189

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1) O medicamento Zejula (Niraparibe) tem indicação de bula/do fabricante para o tratamento proposto?

R: Não

Está aprovado pela ANVISA para ser comercializado no Brasil no uso proposto?

R: Sim.

2) Há pedido de inclusão do medicamento nos protocolos clínicos do SUS e/ou da assistência à saúde suplementar?

R: Não.

Se já foi analisado o pedido, qual a conclusão do parecer?

R: Prejudicado , não há pedido de inclusão.

3) Todas as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no rol da ANS já foram tentadas?

R: De acordo com relatório médico de de16/08/2022 assinado pelo CRM33221, sim .

Em caso negativo, qual é o tratamento ainda não tentado? Há contraindicação ao tratamento não tentado levando-se em conta as demais condições clínicas do paciente? Prejudicado . A resposta foi afirmativa

4) Há evidência científica de que o uso do medicamento postulado tem resposta satisfatória e/ou superior aos tratamentos disponíveis no rol da ANS?

R: Existe um estudo de fase III, o que não caracteriza evidência científica.

5) O uso do medicamento postulado impõe risco à saúde do paciente (efeitos colaterais severos, comorbidades, toxicidade, dentre outros)?

R: Sim.

6) Quais os riscos para o paciente com o diagnóstico acima que não trata adequadamente a doença? Há risco de morte?

R: Trata-se de doença grave , metastática, potencialmente fatal a despeito de qualquer terapêutica instituída. No relatório médico de 02/08/2022 assinado pelo CRM 37003 observamos “Pode apresentar inclusive comportamento agressivo e fatal ”

7) Os riscos apontados justificam urgência/emergência no fornecimento do medicamento postulado, considerando-se a definição de Urgência e Emergência do Conselho Federal de Medicina

R: Não, não cumpre os critério de urgência/ emergência.

8) O medicamento requerido possui recomendação de órgão de avaliação de tecnologias em saúde que tenha renome internacional, com aprovação para seus nacionais?

R: Não.

9) Outras informações consideradas úteis na análise jurídica do caso.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Trata-se da paciente MLS , 53 anos, portadora de câncer ovário metastático, diagnosticado 11/2021. Submetida a cirurgia em 04/11/2021 , 22/02/2022 e 09/06/2022 além de 07 ciclos de quimioterapia a base de platina.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 08/03/2021 liberou o uso de niraparibe, um inibidor de PARP, para o tratamento de manutenção do **câncer de ovário** no Brasil. Considerada uma inovação, a droga oral é indicada para pacientes com tumor ovariano recém-diagnosticadas ou com recidiva após quimioterapia à base de platina. No caso em tela trata-se de doença metasatática desde o diagnostico em 10/11/2021 quando apresentava implantes metastático em pelve, diafragma e omento.

A aprovação se baseou nos estudos de fase III PRIMA e NOVA, publicados no *The New England Journal of Medicine*. O **PRIMA** contou com a participação de 733 mulheres recém-diagnosticadas com a neoplasia, que já haviam passado por sessões de quimio. Um grupo recebeu nira-paribee o outro, placebo.

Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (dados copilados)

Introdução: O niraparib, um inibidor da poli(adenosina difosfato [ADP]-ribose) polimerase (PARP), tem sido associado a um aumento

significativo da sobrevida livre de progressão entre pacientes com câncer de ovário recorrente após quimioterapia à base de platina, independentemente da presença ou ausência de mutações BRCA. A eficácia de niraparibe em pacientes com câncer de ovário avançado recém-diagnosticado após uma resposta à quimioterapia de primeira linha à base de platina é desconhecida.

Métodos: Neste estudo randomizado, duplo-cego, de fase 3, randomizamos pacientes com câncer de ovário avançado recém-diagnosticado em uma proporção de 2:1 para receber niraparibe ou placebo uma vez ao dia após uma resposta à quimioterapia à base de platina. **O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão em pacientes com tumores com deficiência de recombinação homóloga e na população geral, conforme determinado em testes hierárquicos.** Uma análise intermediária pré-especificada para sobrevida global foi realizada no momento da análise primária de sobrevida livre de progressão.

Resultados: Dos 733 pacientes randomizados, 373 (50,9%) apresentavam tumores com deficiência de recombinação homóloga. Entre os pacientes nesta categoria, a sobrevida livre de progressão mediana foi significativamente maior no grupo niraparibe do que no grupo placebo (21,9 meses vs. 10,4 meses; taxa de risco para progressão da doença ou morte, 0,43; intervalo de confiança de 95% [IC] , 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 (razão de risco, 0,62; IC de 95%, 0,50 a 0,76; $P < 0,001$). Na análise interina de 24 meses, a taxa de sobrevida global foi de 84% no grupo niraparibe e 77% no grupo placebo (razão de risco, 0,70; IC 95%, 0,44 a 1,11). Os eventos adversos de grau 3 ou superior mais comuns foram anemia (em 31,0% dos pacientes), trombocitopenia

(em 28,7%) e neutropenia (em 12,8%). Não ocorreram mortes relacionadas ao tratamento.

Conclusões: Entre as pacientes com câncer de ovário avançado recém-diagnosticado que responderam à quimioterapia à base de platina, aquelas que receberam niraparibe tiveram sobrevida livre de progressão significativamente mais longa do que aquelas que receberam placebo, independentemente da presença ou ausência de deficiência de recombinação homóloga. **(Financiado pela GlaxoSmithKline; número PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 ClinicalTrials.gov, NCT02655016.)**

Safety Profile of Niraparib as Maintenance Therapy for Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis (dados copilados)

A CONTEXTO: Pacientes com câncer epitelial de ovário (EOC), tratadas com niraparibe de manutenção, apresentam toxicidade hematológica e gastrointestinal. Existem dados limitados sobre a avaliação de segurança do niraparibe.

Objetivo: Avaliar o perfil de segurança do niraparibe, como terapia de manutenção, em mulheres com EOC sensível à platina.

Métodos: Pesquisas no PubMed e Cochrane foram realizadas até abril de 2021 para ensaios clínicos randomizados (RCTs) avaliando niraparibe versus placebo em pacientes com EOC com resposta à quimioterapia à base de platina. Em relação à meta-análise, para dados dicotômicos, foi calculada a razão de risco (RR) agrupada.

Resultados: Um total de 1.539 pacientes de três RCTs revelou que os pacientes tratados com niraparibe estão associados a um risco significativamente maior de qualquer grau de náusea (RR, 2,15; IC 95%, 1,86 a

2,48), fadiga (RR, 1,26; 95% CI, 1,05 a 1,52, $p < 0,00001$), anemia (RR, 6,86; 95% CI, 2,54 a 18,52, $p = 0,0001$), trombocitopenia (RR, 7,02; 95% CI, 1,68 a 29,38, $p < 0,00001$), vômito (RR, 2,51; 95% CI, 1,50 a 4,19, $p = 0,0005$), neutropenia (RR, 2,96; 95% CI, 1,13 a 7,73, $p < 0,00001$), dor de cabeça (RR, 2,08; 95% CI, 1,57 a 2,74, $p < 0,00001$), constipação (RR, 2,10; 95% CI, 1,72 a 2,57, $p < 0,00001$) e insônia (RR, 2,48; 95% CI, 1,52 a 2,89, $p = 0,0003$) quando comparado com placebo. Para efeitos adversos de grau 3 ou 4, risco significativamente maior foi observado apenas para fadiga (RR, 6,25; IC 95%, 1,70 a 23,05, $p = 0,006$), anemia (RR, 16,23; IC 95%, 4,86 a 54,17, $p < 0,00001$), trombocitopenia (RR, 35,12; IC 95%, 12,23 a 100,82, $p < 0,00001$) e episódios de neutropenia (RR, 6,35; IC 95%, 2,08 a 19,39, $p = 0,001$) para aqueles que tomam niraparibe. **Notavelmente, os incidentes de efeitos adversos e as taxas de descontinuação foram substancialmente menores entre os pacientes tratados com uma dose individualizada de niraparibe do que aqueles tratados com a dose padrão.** A eficácia não foi reduzida e nenhuma morte relacionada ao tratamento ocorreu durante os estudos incluídos.

Conclusão: O niraparibe é considerado uma escolha eficaz e bem tolerada, com melhor perfil de segurança, para o tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário.

RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE SAÚDE INTERNACIONAIS

A agência do Reino Unido NICE não recomenda o uso rotineiro do Niraparibe no sistema de saúde britânico NHS devido aos dados dos estudos que mostram que, apesar de a medicação prolongar significativamente a sobrevida livre de progressão, ainda não é possível afirmar o impacto sobre a sobrevida global, e com isso não pode ser estimado

a relação custo x efetividade. Cita, porém, que o mesmo seria uma opção de terapia de manutenção nos casos de tumores ovarianos avançados de alto grau e que responderam à terapia com platina, porém somente se houver um acordo de acesso à medicação pelo fundo local de drogas contra o câncer (Cancer Drugs Fund). É previsto uma revisão no ano de 2025, quando mais dados sobre sobrevida global estarão disponíveis. A agência canadense CADTH publicou em 15 de abril de 2021 a seguinte recomendação: o Niraparibe está indicado como terapia de manutenção em pacientes com câncer de ovário estágio III ou IV, com boa performance status, que responderam à terapia com platina, somente se houver um acordo aceitável de custo vs. efetividade entre a empresa e o sistema de saúde.

SOBRE A ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA NO SUS

É importante esclarecer, que a assistência oncológica no SUS não se constitui em assistência farmacêutica, a que, no geral e equivocadamente, se costuma resumir o tratamento do câncer. Ela não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos). Para esse uso, eles são informados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA- SUS); devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e são ressarcidos conforme o código da APAC. **Para o tratamento do câncer é necessária a “assistência oncológica” (e não simplesmente a “assistência farmacêutica”), assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias.** Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa

e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital. Além do mais, os procedimentos que constam na tabela do SUS não se referem a medicamentos, mas, sim, a indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo informar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. Ou seja, os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integrada os pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica está formada por estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento. Essa assistência abrange sete modalidades integradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (Conforme pode ser visto na página: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).

A guarda e aplicação de quimioterápicos são procedimentos de risco, para os doentes e profissionais, razão por que exige pessoal qualificado e experiente, sob supervisão médica, ambiente adequadamente construído e mobiliado para tal (a Farmácia Hospitalar e a Central de Quimioterapia) e procedimentos especificamente estabelecidos por normas operacionais e de segurança. A Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004, da ANVISA, é uma dessas regulamentações. O adequado fornecimento de medicamentos antineoplásicos deve ser feito diretamente pelo estabelecimento de saúde e por ciclo, dado que eles têm prazo de validade; são administrados ou tomados a intervalos regulares; exigem dispensação pós-avaliação médica periódica da resposta terapêutica, previamente à prescrição; podem ser suspensos por toxicidade ou progressão tumoral e requerem acondicionamento e guarda em ambiente de farmácia hospitalar, muitos deles exigindo condições específicas de temperatura, umidade e luminosidade, com risco de perda de sua ação terapêutica. Há de se atentar para isso, para que se evite um nítido desperdício de recursos públicos também pelo fornecimento de medicamentos a preços comerciais, mormente com indicação questionável, e ainda mais individualmente, sem duração de uso especificada, pois inexistente quimioterapia por tempo indefinido ou indeterminado em oncologia, devido toda quimioterapia, de qualquer finalidade, ter intervalos de tempo e duração previamente planejados, seja pelo estabelecido a partir do comportamento biológico do tumor, seja pelo prognóstico do caso.

Assim, cabe às secretarias estaduais e municipais de Saúde organizar o atendimento dos pacientes na rede assistencial, definindo para que hospitais os pacientes, que precisam entrar no sistema público de saúde por meio da Rede de Atenção Básica, deverão ser encaminhados. Para acesso ao mapa relacionando todas as unidades credenciadas para o atendimento do câncer que integram a rede do SUS em cada estado, pode ser consultada na página: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/>.

IV– CONCLUSÕES:

- ✓ A solicitação da medicação foi baseada em único estudo onde a comparação foi com placebo (não fazer nada)
- ✓ O referido estudo foi financiado pelo laboratório fabricante
- ✓ No caso em tela paciente não preenche as indicações do medicamento/estudo (pacientes com câncer de ovário avançado recém-diagnosticado após uma resposta à quimioterapia à base de platina), no caso em tela diagnostico em 11/2021 e já submetida a 07 ciclos de quimioterapia a base de platina sem resposta adequada
- ✓ Na análise interina de 24 meses, a taxa de sobrevida global foi de 84% no grupo niraparibe e 77% no grupo placebo
- ✓ A sobrevida livre de progressão da doença no grupo niraparibe do que no grupo placebo foi 21,9 meses vs. 10,4 meses no grupo placebo risco para progressão da doença ou morte, 0,43; intervalo de confiança de 95% [IC] , 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
- ✓ É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento oncológico pelo SUS, o mesmo deverá estar matriculado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na área de Alta

Complexidade em Oncologia, na região onde reside e estar sendo acompanhado pela equipe médica, que prescreverá o tratamento conforme protocolos clínicos previamente padronizados. Assim caso o Hospital que assiste o paciente não tenha incorporado o medicamento em seu estabelecimento, sugere-se ao médico prescritor, quanto à possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado. Uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado. Entretanto, para o tratamento de diversos tipos de câncer, existe uma gama de medicamentos antineoplásicos (quimioterápicos) que são fornecidos pelos hospitais credenciados (CACON e UNACON).

- ✓ É importante informar que cabe aos CACONS/UNACONS a elaboração do protocolo interno de padronização de medicamentos.

- ✓ Nos centro de referência que têm autonomia técnica e orçamentária para incorporação de medicamentos caso necessário e benéfico para os pacientes .
- ✓ A prescrição deverá ser encaminhada ao CACON, a prescrição é prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. No caso da instituição não ter adotado a incorporação do medicamento tem autonomia para solicitar.

- ✓ A terapia solicitada não é considerada custo efetiva

- ✓ Na literatura não foram encontrados dados que possam indicar a terapia solicitada para o caso em tela

V- REFERÊNCIAS:

- ✓ Portal ANS

- ✓ Portal do Ministério da Saúde
- ✓ Portal CONITEC
- ✓ Pagkali A, Mamais I, Michalinos A, Agouridis AP. Safety Profile of Niraparib as Maintenance Therapy for Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Oncol.* 2022 Jan 12;29(1):321-336. doi: 10.3390/curroncol29010029. PMID: 35049703; PMCID: PMC8774559.
- ✓ González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O'Ceirbhail RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ; PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2391-2402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31562799.

VI – DATA:26/11/2022

NATJUS TJMG

