

Análise de custo de sequência de tratamento de câncer de ovário avançado, HRD/BRCAwt, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro

Cost Analysis of advanced ovarian cancer treatment sequence, HRD/BRCAwt from the Brazilian supplementary healthcare system perspective

Graziela Bernardino¹, Michelle Samora², Fabiana Reis¹, Isandra Meirelles³, Larissa Rodrigues¹, Marcella de Alemar¹, Straus Tanaka¹

DOI: 10.21115/JBES.v15.n3.p172-177

Palavras-chave:

inibidores de PARP, câncer de ovário, custos, saúde suplementar

Keywords:

PARP inhibitors, ovarian cancer, costs, supplementary healthcare

RESUMO

Objetivo: Estimar o custo da sequência de tratamento considerando as terapias com niraparibe e bevacizumabe, respectivamente, como terapias de manutenção de 1L e 2L para pacientes com câncer de ovário (CO) epitelial com deficiência de recombinação homóloga (HRD) e BRCA selvagem (BRCAwt) em um horizonte temporal de cinco anos, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro. **Métodos:** Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência particionado com três transições de estados de saúde, considerando os seguintes regimes em 1L e 2L, respectivamente: carboplatina + paclitaxel seguido de terapia de manutenção com niraparibe; carboplatina + gencitabina + bevacizumabe seguido pela continuação de bevacizumabe. As posologias em bula e as curvas de sobrevivência livre de progressão dos respectivos estudos pivotais em cada uma das linhas terapêuticas foram utilizadas na análise, e o custo de tratamento foi calculado a partir da lista oficial de preços de medicamentos da CMED de abril de 2023. **Resultados:** O custo em 1L e 2L foi de BRL 868.830 e BRL 403.407, totalizando BRL 1.272.237 em um horizonte temporal de cinco anos, com 2,28 e 0,52 anos de vida livre de progressão, respectivamente, na 1L e 2L, com o total de 2,8 anos. **Conclusões:** O resultado da análise de custo de sequência de tratamento de câncer de ovário HRD/BRCAwt apresentou um custo total estimado de BRL 1.272.237, com 2,8 anos de vida livre de progressão. Essa análise contribui no entendimento dos custos e da eficácia esperada com o uso da terapia de manutenção de niraparibe em 1L e bevacizumabe em 2L em um horizonte temporal de cinco anos.

ABSTRACT

Objective: To estimate the cost of the treatment sequence, considering the maintenance therapies niraparib and bevacizumab, respectively, as maintenance therapies in 1L and 2L for patients with epithelial ovarian cancer with homologous recombination deficiency (HRD) and BRCA wild-type (BRCAwt) over a 5-year time horizon from the perspective of the Brazilian supplementary health system. **Methods:** A partitioned survival model was developed with three health state transitions, considering the following regimens in the 1L and 2L, respectively: carboplatin + paclitaxel followed by maintenance therapy with niraparib; carboplatin + gemcitabine + bevacizumab followed by the continuation of bevacizumab. The product's label and progression-free survival curves from the respective pivotal studies in each of the therapeutic lines were used in the analysis and the cost of treatment was calculated using as a reference the official CMED drug price list from April 2023. **Results:** The cost in 1L and 2L was BRL 868,830 and BRL 403,407, totaling BRL 1,272,237 over a 5-year period, with 2.28 and 0.52 years of progression-free survival, respectively in 1L and 2L, with a total

Recebido em: 11/12/2023. Aprovado para publicação em: 21/03/2024.

1. GSK, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Centro de Referência da Saúde da Mulher – Hospital da Mulher, São Paulo, SP, Brasil.

3. IQVIA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: GlaxoSmithKline, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Congressos onde o estudo foi apresentado: Não houve.

Fonte de financiamento: Este trabalho foi financiado pela GlaxoSmithKline (GSK).

Conflitos de interesse: Graziela Bernardino, Fabiana Reis, Larissa Rodrigues e Marcella de Alemar são colaboradores da GSK.

Autor correspondente: Straus Tanaka. Av. dos Bandeirantes, 8.464, Jacarepaguá, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP 22783-110
Telefone: +55 (11) 95030-6413. E-mail: straus.y.tanaka@gsk.com

of 2.8 years. **Conclusions:** The result of the analysis of the cost of the treatment sequence of ovarian cancer HRD/BRCAwt presented an estimated total cost of 1,272,237 with 2.8 year of progression-free survival. This analysis contributes to understand the expected cost and effectiveness with the use of maintenance therapy niraparib in 1L and bevacizumab in 2L over a 5-year time horizon.

Introdução

O carcinoma de ovário é a neoplasia maligna ginecológica mais letal, como resultado de diagnóstico tardio, principalmente, associado à falta de rastreamento adequado, crescimento silencioso e sintomas inespecíficos. O câncer de ovário (CO) é uma doença de múltiplas recidivas; a maioria das pacientes com casos avançados recidiva em até dois anos (Foley *et al.*, 2013; Lorusso *et al.*, 2012). Portanto, o tratamento efetivo logo em primeira linha (1L) é essencial para o melhor prognóstico da doença.

De acordo com dados do GLOBOCAN (GLOBOCAN, 2020), as taxas mundiais de incidência e mortalidade por CO em 2020 foram de 8,1 e 5,3 por 100 mil mulheres, respectivamente. No Brasil, os dados apontam 7.310 novos casos de CO no ano de 2023, de acordo com a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) (Brasil, 2023b) e 4.037 óbitos em 2021, de acordo com os registros do Datasus (Brasil, 2021b). Esses dados corroboram a estimativa de que 67% dos casos são diagnosticados em estágio avançado, o que está associado a pior prognóstico, com menor sobrevida (Brasil, 2023; Jammal *et al.*, 2017; Jayde *et al.*, 2009; Lorenzi *et al.*, 2020; Paulino *et al.*, 2020).

Até há pouco tempo, o conhecimento da contribuição genética para o CO se concentrava em mutações nos genes BRCA 1/2. No entanto, por meio do sequenciamento tumoral, surgiu a compreensão da deficiência de recombinação homóloga (HRD, do inglês *homologous recombination deficiency*), que consiste em alterações genéticas definidas pela incapacidade de reparo de quebra de duplas fitas, resultando em dano ao DNA (Frey & Pothuri, 2017; Ledermann *et al.*, 2016). Aproximadamente 50% dos tumores de ovário do tipo carcinoma seroso de alto grau apresentam *status* HRD (Hoppe *et al.*, 2018; Ray-Coquard *et al.*, 2019). Desse modo, a mutação no gene BRCA 1/2, bem como o *status* HRD exercem papel importante no CO, prejudicando a reparação adequada do dano ao DNA.

Nesse contexto, as terapias de manutenção com inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) demonstraram ser eficazes no tratamento de pacientes com HRD (González-Martín *et al.*, 2023b; Ray-Coquard *et al.*, 2019). Atualmente, os medicamentos inibidores de PARP (iPARP) disponíveis no Brasil são olaparibe, aprovado em 2017, e niraparibe, aprovado em 2020 (Brasil, 2021a).

Na 1L de tratamento, ambos os medicamentos estão indicados para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário epitelial (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), avançado de alto grau (estágios III e IV – FIGO), que responderam completamente ou em

parte à quimioterapia (QT) baseada em platina. Também são indicados como terapia de manutenção em segunda linha (2L) de tratamento em pacientes que responderam completamente ou em parte à QT baseada em platina. Entretanto, há algumas diferenças de indicações e posologia na 1L de tratamento: o niraparibe em monoterapia possui indicação abrangente, não tendo restrições em relação ao *status* do biomarcador, incluindo HRD e BRCA, enquanto o olaparibe é indicado em monoterapia para a população BRCA mutada, ao passo que para HRD é indicado em combinação com bevacizumabe (AstraZeneca do Brasil Ltda., 2023; GlaxoSmithKline Brasil Ltda., 2023).

Entretanto, anterior à chegada dos iPARP, por muitos anos o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal inibidor do fator de crescimento endotelial de vasos (VEGF), foi a única opção utilizada como terapia de continuação no final dos ciclos em 1L de bevacizumabe em combinação com QT baseada em platina em pacientes de alto risco (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2023).

Nesse contexto com novas opções terapêuticas, este trabalho tem como objetivo entender o custo da sequência de tratamento em 1L e 2L das pacientes com CO epitelial com HRD e BRCA selvagem (BRCAwt), sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Métodos

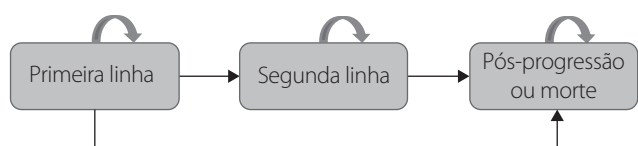
Foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionado em três estados de saúde para estimar: o custo da sequência de tratamento em primeira e em 2L considerando o iPARP niraparibe e o antiangiogênico bevacizumabe como opções de terapia de manutenção respectivamente para cada linha de tratamento. Os custos incluídos na análise restringiram-se aos custos com medicamentos.

Como intervenção de 1L de tratamento, foi considerada a utilização de seis ciclos de carboplatina + paclitaxel (carboplatina na dose AUC 5 e paclitaxel na dose de 175 mg/m²), seguida pela manutenção com niraparibe (200 mg diários) até a progressão da doença ou três anos de tratamento. Foi assumido, após a progressão da doença com o tratamento de manutenção em 1L, que os pacientes seriam tratados de acordo com o ensaio clínico OCEANS, em que a 2L utilizada correspondeu a seis ciclos de carboplatina + gencitabina (carboplatina na dose AUC 5 e gencitabina na dose de 1.000 mg/m² nos dia 1 e 8 de cada ciclo) e bevacizumabe (dose de 15 mg/kg), seguido pela continuidade com bevacizumabe até a progressão da doença. Adotou-se um horizonte temporal de cinco anos e foi aplicada uma taxa de desconto de 5% para as estimativas de custos e efetividade.

Assim, tivemos a seguinte sequência de tratamento:

- Carboplatina + paclitaxel (6 ciclos) + manutenção com niraparibe (1L) > seguido de carboplatina + gencitabina + bevacizumabe (6 ciclos) + continuação de bevacizumabe (2L).

A transição dos pacientes entre os estados de saúde (Figura 1) foi estimada a partir da curva de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) dos ensaios clínicos de fase 3 PRIMA e OCEANS (González-Martín *et al.*, 2023b; Tewari *et al.*, 2019). Ao entrarem nos estados de “pós-progressão” e “morte”, considera-se que os pacientes saem do modelo e não há mais transição entre estados.



Primeira linha: carboplatina + paclitaxel + manutenção com niraparibe. Segunda linha: gencitabina + carboplatina + bevacizumabe + manutenção com bevacizumabe Primeira linha: carboplatina + paclitaxel + manutenção com niraparibe. Segunda linha: gencitabina + carboplatina + bevacizumabe + manutenção com bevacizumabe

Figura 1. Esquema do modelo econômico

A eficácia de niraparibe para as pacientes HRD/BRCawt como terapia de 1L de manutenção foi extraída da análise com 36 meses de acompanhamento do estudo PRIMA (González-Martín *et al.*, 2019). O dado de SG do estudo PRIMA para a população estudada não estava disponível no momento da análise e, portanto, a transição do estado 1L para morte se baseou na taxa de mortalidade da população geral do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2021, a mais recentemente publicada (IBGE, 2019). A transição do estado 2L para o estado pós-progressão ou morte se baseou nas curvas de SLP (Aghajanian *et al.*, 2012) e SG (Tewari *et al.*, 2019) do estudo OCEANS para a população analisada por intenção de tratar, ajustada pela taxa de mortalidade da população geral do IBGE (IBGE, 2019).

Uma vez que os dados de eficácia são limitados aos períodos de acompanhamento dos ensaios clínicos, as curvas de sobrevida foram extrapoladas para o horizonte de

cinco anos, utilizando as funções paramétricas Weibull, Log-logística, Exponencial, Log-normal e Gompertz e Gama Generalizada. A seleção das funções utilizadas no caso-base foi realizada utilizando os critérios informativos de Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC), e elas foram validadas por inspeção visual. A função log-normal apresentou melhor *fit* para a curva de SLP de PRIMA e OCEANS, e a função log-logística, para a curva de SG de OCEANS.

As pacientes entraram na coorte simulada aos 60 anos, conforme a idade média dos indivíduos incluídos no PRIMA. Os dados de peso e altura das brasileiras a partir de 60 anos, pela pesquisa de orçamentos familiares do IBGE, foram considerados na análise (González-Martín *et al.*, 2023b; IBGE, 2021).

A medida de efetividade adotada neste modelo foi anos de SLP por linha de tratamento e acumulados com a sequência de tratamento. Os custos dos tratamentos foram estimados considerando o custo de aquisição dos medicamentos, de acordo com os preços-fábrica com 18% de incidência de Imposto sobre a Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) (PF 18%) e, para aqueles medicamentos cuja comercialização está desonerada do ICMS, foi utilizado o PF 0% publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em abril de 2023 (Brasil, 2023a).

Resultados

Custo dos tratamentos de 1L e 2L

O custo do tratamento em 1L considerando o regime quimioterápico à base de platina e a terapia de manutenção com niraparibe em monoterapia foi de BRL 868.830, enquanto o custo do tratamento em 2L considerando a QT em combinação com bevacizumabe mais a terapia de continuação de bevacizumabe foi de BRL 403.407 (Tabela 1).

Anos de SLP de 1L e 2L

A Figura 2 apresenta o comportamento da curva de SLP do tratamento em 1L, que resultou em um ganho médio de 2,28 anos livres de progressão.

A Figura 3 apresenta o comportamento da curva de SLP do tratamento em 2L, que resultou em um ganho médio de 0,52 ano livre de progressão, totalizando (1L+2L) dessa forma 2,8 anos (Tabela 2).

Tabela 1. Custo de tratamento de câncer de ovário (1L + 2L)

	Custos por paciente		
	1ª linha	2ª linha	Total
QT + Niraparibe > QT + Bevacizumabe	R\$ 868.829,72	R\$ 403.407,38	R\$ 1.272.237,10

Tabela 2. Anos de vida livre de progressão (1L + 2L)

	Anos de vida livre de progressão		
	1ª linha	2ª linha	Total
QT + Niraparibe > QT + Bevacizumabe	2,28	0,52	2,80

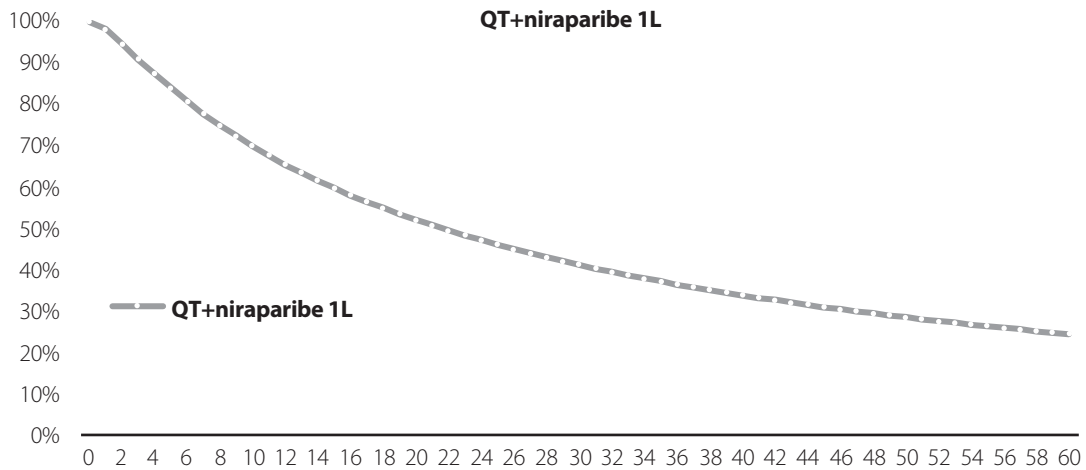


Figura 2. Sobrevida livre de progressão – 1ª linha

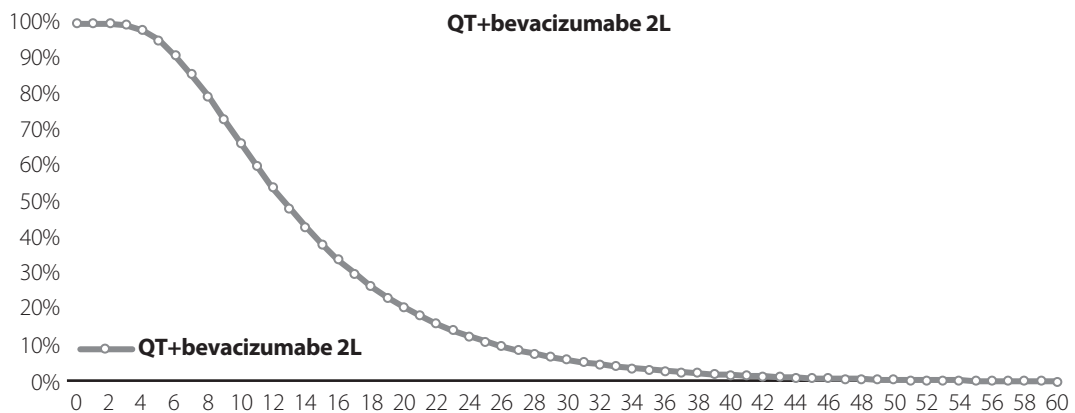


Figura 3. Sobrevida livre de progressão – 2ª linha

Discussão

O cenário do manejo do CO epitelial mudou nos últimos anos com a inclusão de terapias de manutenção na condução de tratamento dessas pacientes. Após QT em 1L, cerca de 70% das pacientes podem apresentar resposta completa no curto prazo. Entretanto, aproximadamente 90% dessas pacientes com resposta completa podem sofrer recidiva ao longo da jornada de tratamento (Reverdy *et al.*, 2020). Nesse contexto, as terapias de manutenção surgem com o objetivo de aumentar o tempo livre de progressão da doença após a QT em 1L (Reverdy *et al.*, 2020; Tsioulak *et al.*, 2019).

Em especial, os iPARP, niraparibe em monoterapia e a associação de olaparibe e bevacizumabe, apresentaram resultados clínicos robustos, respectivamente, em seus estudos pivotais PRIMA e PAOLA-1, para pacientes com carcinoma de ovário epitelial avançado de alto grau (estágios III e IV – FIGO) que responderam completamente ou em parte à QT baseada em platina. Ambas as terapias se encontram incluídas no rol de procedimentos e eventos de saúde (Agência

Nacional de Saúde Suplementar – ANS), no qual a associação de olaparibe e bevacizumabe possui cobertura obrigatória restrita para a população com HRD e o niraparibe é indicado independentemente do *status* mutacional (Portaria nº 508, 2022; Resolução Normativa nº 550, 2022; González-Martín *et al.*, 2023b; Ray-Coquard *et al.*, 2019). Nessa direção, as recomendações das principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais vêm passando por atualizações. Atualmente, os iPARP, niraparibe e olaparibe, e o antiangiogênico bevacizumabe são recomendados como terapias de manutenção nos *guidelines* da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), da *European Society of Medical Oncology* (ESMO) e da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), levando em consideração características clínicas, perfil molecular (mutação do BRCA 1/2 e deficiência de HR) e resposta à QT à base de platina (SBOC, 2023; Gynecologic Cancer Guidelines | ASCO n.d.; González-Martín *et al.*, 2023a; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2020). Um estudo conduzido em 2019 com grupo de especialistas em CO, que teve como

objetivo discutir os novos tratamentos na 1L de tratamento e suas implicações, apresentou a importância dos iPARP na linha de tratamento de CO, com o niraparibe em monoterapia se apresentando como opção na manutenção de 1L para a maioria dos subgrupos (Goh *et al.*, 2022).

O resultado de anos de vida livre de progressão em 1L do modelo corrobora o dado do principal estudo clínico pivotal da utilização de niraparibe em monoterapia como terapia de manutenção. O tratamento com niraparibe, por exemplo, apresentou, no estudo PRIMA, com acompanhamento de 3,5 anos, uma mediana de SLP de 19,4 para a população com HRD/BRCawt. O tratamento com niraparibe em monoterapia como terapia de manutenção de 1L analisado nesse modelo apresentou uma estimativa média de 2,3 anos de vida livre de progressão em cinco anos, dado esse que se aproxima do dado do estudo PRIMA e que também suporta a validação dos resultados encontrados no modelo.

Para o antiangiogênico bevacizumabe adicionado à QT e mantido como terapia de manutenção, o resultado em 2L encontrado no sequenciamento foi de 0,52 ano. É importante salientar que tal diferença não indica uma relação de superioridade ou inferioridade entre os regimes, uma vez que a análise não teve por objetivo avaliar isoladamente as linhas de tratamento e fatores como as diferenças nas linhas de tratamento, e consequentemente as características dos respectivos estudos clínicos impactam significativamente os desfechos encontrados.

Análises econômicas como esta podem agregar informações, trazendo maior previsibilidade dos custos esperados com as terapias, junto com os dados científicos dos estudos clínicos, para a melhor tomada de decisão, parâmetros esses considerados pela ANS, na recente inclusão da cobertura obrigatória do rol de procedimentos e eventos de saúde – ANS de niraparibe, o único iPARP em monoterapia disponível para o tratamento de pacientes com CO que responderam completamente ou em parte à QT baseada em platina, independentemente do *status* mutacional.

O resultado desta análise apresentou que o custo de tratamento foi de BRL 868.830 e BRL 403.407, com 2,28 e 0,52 ano de vida livre de progressão, respectivamente, na 1L e 2L de tratamento.

Esse resultado foi estimado em um horizonte de tempo em cinco anos, considerando os dados dos estudos clínicos PRIMA e OCEANS (González-Martín *et al.*, 2023b; Tewari *et al.*, 2019) e também a posologia de dose inicial individualizada de niraparibe (até a progressão da doença ou três anos de tratamento) e seu uso de tratamento em monoterapia, sendo o único da classe em monoterapia com essa indicação para HRD/BRCawt.

Os achados desta análise, no contexto de novas opções terapêuticas de manutenção de tratamento de 1L de pacientes com CO, que geralmente se apresenta já em fase avançada no diagnóstico e que tem como objetivo estender o

período sem progredir após o término dos ciclos de QT de 1L, e sem expor a toxicidades associadas a QT, podem contribuir para uma maior clareza em relação aos custos e efetividade associadas na 1L e 2L de tratamento. Cabe ainda mencionar que o uso em monoterapia de niraparibe pode contribuir para a manutenção da qualidade de vida do paciente e se refletir em menores gastos com saúde.

Limitações

Assim como qualquer análise econômica, este estudo pode apresentar incertezas a respeito dos parâmetros e pressupostos adotados, principalmente devido à escassez de dados de sequenciamento considerando os novos agentes e às diferentes características dos desenhos dos estudos PRIMA e OCEANS e das populações investigadas em cada um dos estudos clínicos. No momento da análise, dados de mundo real para CO que considerassem a sequência de tratamento na prática clínica brasileira e desfechos clínicos não estavam disponíveis.

Conclusão

Esta análise teve como objetivo estimar o custo e a efetividade da sequência de tratamento de CO com HRD/BRCawt, considerando o uso de terapia de manutenção de niraparibe em 1L e de bevacizumabe em 2L em um horizonte temporal de cinco anos, e foi apresentado um custo total estimado de BRL 1.272.237 (BRL 868.830 em 1L e BRL 403.407 em 2L), com 2,8 anos de vida livre de progressão (2,28 anos em 1L e 0,52 ano em 2L).

Referências

- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy with or without Bevacizumab in Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2039-45.
- AstraZeneca do Brasil Ltda. Lynparza® Comprimidos (Olaparibe) [Bula]. 2023.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de Preços de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2023a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consulta a Medicamentos Registrados. Brasília: Ministério da Saúde; 2021a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (Datasus). Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM). Brasília: Ministério da Saúde; 2021b.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023 – Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023.
- Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: An Update on Treatment. *Oncology (Williston Park).* 2013;27(4):288-94, 298.
- Frey MK, Pothuri B. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Testing in Ovarian Cancer Clinical Practice: A Review of the Literature. *Gynecol Oncol Res Pract.* 2017;4:4.

- GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Zejula® (Niraparibe) [Bula]. 2023.
- GLOBOCAN. 2020. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&i. Accessed on: Sep 14, 2023.
- Goh JCH, Gourley C, Tan DSP, Nogueira-Rodrigues A, Elghazaly H, Edy Pierre M, Giornelli G, et al. Optimizing Treatment Selection and Sequencing Decisions for First-Line Maintenance Therapy of Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 2022;42:101028.
- González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly Diagnosed and Relapsed Epithelial Ovarian Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol.* 2023a;34(10):833-48.
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-402.
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Lorusso D, McCormick CC, et al. Progression-free survival and safety at 3.5years 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.* 2023b;189:112908.
- Hoppe MM, Sundar R, Tan DSP, Jeyasekharan AD. Biomarkers for Homologous Recombination Deficiency in Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(7):704-13.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamento Familiar 2021.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade. 2019.
- Jammal MP, Lima CA, Murta EFC, Nomelini RS. Is Ovarian Cancer Prevention Currently Still a Recommendation of Our Grandparents? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(12):676-85.
- Jayde V, White K, Blomfield P. Symptoms and Diagnostic Delay in Ovarian Cancer: A Summary of the Literature. *Contemp Nurse.* 2009;34(1):55-65.
- Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Homologous Recombination Deficiency and Ovarian Cancer. *Eur J Cancer.* 2016;60:49-58.
- Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw KL. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (DMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *J Oncol.* 2020.
- Lorusso D, Mancini M, Di Rocco R, Fontanelli R, Raspagliesi F. The Role of Secondary Surgery in Recurrent Ovarian Cancer. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:613980.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms - Version 1.2021 – October 20, 2020.
- Paulino E, de Melo AC, Silva-Filho AL, Maciel LF, Thuler LCS, Goss P, et al. Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. *JCO Glob Oncol.* 2020;6:1617-30.
- Portaria nº 508, de 30 de agosto de 2022. Diário Oficial da União. 2022.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Avastin® (Bevacizumabe) [Bula]. 2023.
- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416-28.
- Reverdy T, Sajous C, Péron J, Glehen O, Bakrin N, Gertych W, et al. Front-Line Maintenance Therapy in Advanced Ovarian Cancer – Current Advances and Perspectives. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2414.
- Resolução Normativa ANS nº 550, de 4 de novembro de 2022. Diário Oficial da União. 2022.
- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) Diretrizes SBOC. Available from: <https://sboc.org.br/diretrizes-publicas/versoes-finalizadas-2023>. Accessed on: Sep 15, 2023.
- Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(26):2317-28.
- Tsibulak I, Zeimet AG, Marth C. Hopes and Failures in Front-Line Ovarian Cancer Therapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;143:14-9.