

**Dossiê ANS – Lynparza <sup>TM</sup>(olaparibe) para  
terapia de manutenção de pacientes adultas  
com carcinoma epitelial de ovário recém  
diagnosticado, seroso e endometrióide, de  
alto grau (grau 2 ou maior), avançado  
(estágios III ou IV), com mutação BRCA e  
resposta (completa ou parcial) à quimioterapia  
em primeira linha, baseada em platina.**

**AstraZeneca do Brasil Ltda.**

São Paulo  
2019

**Parecer Técnico Científico – Lynparza <sup>TM</sup>(olaparibe)  
para terapia de manutenção de pacientes adultas com  
carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado,  
seroso e endometrióide, de alto grau (grau 2 ou maior),  
avançado (estágios III ou IV), com mutação BRCA e  
resposta (completa ou parcial) à quimioterapia em  
primeira linha, baseada em platina.**

Parecer Técnico Científico apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação de olaparibe para o tratamento de carcinoma epitelial de ovário com mutação BRCA e recém diagnosticado.

São Paulo  
2019

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	5
LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
SUMÁRIO EXECUTIVO .....	9
1 CONTEXTO.....	12
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	13
2.1 Visão geral da doença .....	13
2.2 Epidemiologia .....	14
2.3 Impacto da doença .....	18
2.3.1 Impacto econômico.....	20
2.3.2 Fatores de risco .....	20
2.4 Diagnóstico.....	22
2.4.1 Estadiamento.....	22
2.5 Abordagem terapêutica .....	24
2.5.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais.....	25
2.5.2 Limitações com o tratamento atual .....	29
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	31
3.1 Mecanismo de ação.....	32
3.2 Posologia e modo de administração .....	33
4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	36
4.1 Questão do estudo .....	36
4.1.1 Intervenção.....	36
4.1.2 População .....	37
4.1.3 Comparação.....	37
4.2 Estratégia de busca .....	37
4.2.1 Fontes de dados.....	37
4.2.2 Vocabulário controlado .....	37
4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos .....	41
4.4 Critérios de qualidade .....	42
4.4.1 Avaliação crítica .....	42
4.4.2 Qualidade da evidência .....	42
4.5 Resultados da busca realizada .....	43
4.5.1 Seleção dos artigos .....	43
4.5.2 Descrição do estudo selecionado .....	45

4.5.3	Análise da qualidade da evidência.....	51
4.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos clínicos incluídos.....	56
5	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS	59
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
7	REFERÊNCIAS .....	62
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	69
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE.....	70
	ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	71

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECR	Estudo clínico randomizado
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FACT-O	<i>FACT-Ovarian questionnaire</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIGO	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

PARP	poli-ADP-ribose polimerase
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RS	Revisão sistemática
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SGO	<i>Society of Gynecologic Oncology</i>
SLP	Sobrevida livre de progressão
SG	Sobrevida global
TFST	Tempo a partir da randomização até a primeira terapia subsequente ou morte “ <i>time from randomization to first subsequent therapy or death</i> ”
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
TSST	Tempo a partir da randomização até a segunda terapia subsequente ou morte “ <i>time from randomization to second subsequent therapy or death</i> ”
UICC	União Internacional Contra o Câncer

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Taxas de mortalidade por câncer de ovário, brutas e ajustadas por idade, pela população brasileira (2010), no ano de 2015, por 100.000 mulheres. INCA. (14) .....	17
Tabela 2. Estadiamento do câncer de ovário. (13,30–32) .....	23
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO. ....	36
Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	38
Tabela 5. Estratégias de busca.....	40
Tabela 6. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ....	44
Tabela 7. Eventos adversos <sup>1</sup> . Moore, 2018. (63) .....	49
Tabela 8. Resultados da Escala de Jadad para os estudos incluídos. ....	51
Tabela 9. Avaliação do risco de viés conforme o <i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> . ....	52
Tabela 10. Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados. ....	53
Tabela 11. Classificação da qualidade da evidência. ....	55
Tabela 12. Estudos incluídos para análise. ....	56

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Incidência de câncer de ovário em todo o mundo. Brett, 2017. (11).....	14
Figura 2. Número total de casos (A) e distribuição proporcional (B) dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para mulheres em 2018, exceto pele não melanoma*. INCA, 2018. (6).....	16
Figura 3. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (60) .....	43
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos. ....	44
Figura 5. Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (A) avaliada pelos investigadores (B) avaliada por revisão central independente com cegamento. Moore, 2018. (63) .....	47



## SUMÁRIO EXECUTIVO

### Sumário Executivo

**Título/pergunta:** Lynparza™ (olaparibe) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com carcinoma de ovário recém diagnosticado, de alto grau, avançado, com mutação em *BRCA*, e que respondem à quimioterapia em primeira linha à base de platina?

**Recomendação quanto ao uso da tecnologia:** (x) Favor ( ) Incerta ( ) Contra

**Breve justificativa para a recomendação:** Lynparza™ (olaparibe) é um inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), indicado para o tratamento de manutenção do carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, subtipos seroso e endometrióide, de alto grau, avançado, com mutação em *BRCA*, com resposta completa ou parcial à quimioterapia em primeira linha à base de platina. De acordo com as evidências científicas avaliadas, o tratamento com olaparibe foi capaz de prolongar significativamente a sobrevida livre de progressão (SLP), sem impacto negativo na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), quando comparado ao placebo. Adicionalmente, seu perfil de segurança pode ser considerado tolerável.

**Local de utilização tecnologia:** uso domiciliar (medicamento antineoplásico de uso oral)

**População-alvo:** Pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado, com mutação *BRCA*, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha à base de platina.

**Tecnologia:** Lynparza™ (olaparibe).

**Comparadores:** Bevacizumabe ou placebo.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Uma revisão sistemática foi conduzida até janeiro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e *Centre for Reviews and Dissemination*. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e

termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foi incluído um ECR de fase III, internacional, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo (SOLO1). Os dados deste estudo indicaram que o uso de olaparibe como terapia de manutenção em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário epitelial, seroso ou endometriode, de alto grau (grau  $\geq 2$ ), avançado (estágio III ou IV) e com mutação germinativa ou somática de *BRCA1*, *BRCA2* ou ambos (*BRCA1/2*), que tiveram reposta parcial ou completa a tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina levou a maior SLP quando comparado ao placebo. O risco de progressão da doença ou morte foi 70% menor no grupo olaparibe que no placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,30 [IC95%: 0,23 a 0,41]; p-valor<0,001). A QRSV das pacientes tratadas com olaparibe manteve-se estável. Além disso, estas pacientes apresentaram maior tempo até a partir da randomização até a primeira terapia subsequente ou morte que aquelas tratadas com placebo. Os resultados observados para a segurança do tratamento de manutenção com olaparibe em comprimidos foram satisfatórios.

**Qualidade da evidência:**

<b>Sobrevida global</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Segunda sobrevida livre de progressão</b>	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Sobrevida livre de progressão</b>	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Tempo a partir da randomização até a primeira terapia subsequente ou morte</b>	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Tempo a partir da randomização até segunda terapia subsequente ou morte</b>	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Qualidade de vida relacionada à saúde</b>	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Segurança</b>	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

### **Síntese de informações econômicas**

**O preço aprovado de Lynparza™ (olaparibe) comprimidos pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED/ ANVISA) é de:**

- Apresentação de 100 MG  
X 56 comprimidos = R\$ 13.242,26
- Apresentação de 150 MG  
X 56 comprimidos = R\$ 13.242,26

## 1 CONTEXTO

Lynparza™ (olaparibe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

**Câncer de ovário recém diagnosticado, com mutação *BRCA*:**

Terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágios III ou IV), com mutação *BRCA*, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

## **2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA**

### **2.1 Visão geral da doença**

O carcinoma de ovário é a neoplasia maligna ginecológica mais letal, uma vez que é uma das mais difíceis de ser diagnosticada e com menor chance de cura. Estima-se que aproximadamente 75% dos cânceres desse órgão sejam diagnosticados em estágio avançado. Os carcinomas de ovário podem ser classificados como epitelial (90% dos casos), tumor maligno de células germinativas ou tumor do cordão sexual. (1,2)

O tipo epitelial resulta, principalmente, da transformação maligna do epitélio da superfície ovariana ou das fímbrias adjacentes, devido a uma combinação de fatores genéticos, ambientais e endócrinos. Do ponto de vista do desenvolvimento, o epitélio da superfície ovariana surge do epitélio celômico, que também dá origem ao mesotélio peritoneal e epitélio oviductal. Assim, o câncer epitelial de ovário, tubas uterinas e carcinomas peritoneais são considerados uma única entidade clínica. (3,4)

Os carcinomas ovarianos epiteliais são subdivididos em cinco tipos principais, de acordo com a histologia, em carcinomas serosos de alto grau (70%), endometriais (10%), células claras (10%), mucinosas (3%) e de baixo grau (<5%), que, somados, representam mais de 95% dos casos. Os tumores de células germinativas malignas representam o restante dos casos. (5) O carcinoma seroso de alto grau é o subtipo mais comum e é caracterizado por alterações genéticas e epigenéticas da via de recombinação homóloga, mais comumente nos genes BRCA1 e BRCA2. (6)

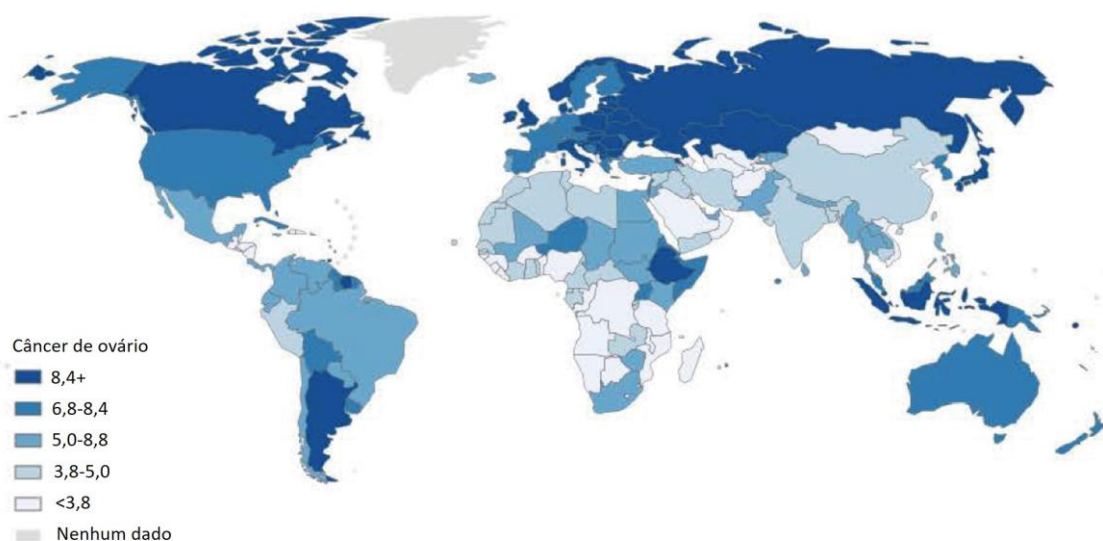
Por essa razão, a Society of Gynecologic Oncology (SGO) entre outras sociedades médicas, prevê que todas as mulheres diagnosticadas com câncer de ovário, tubas uterinas ou carcinoma peritoneal, independentemente da idade ou histórico familiar, devem receber aconselhamento genético e ter testes genéticos ofertados. (7) Para o câncer de ovário seroso de alto grau, as mutações BRCA germinativas e somáticas são muito comuns (17-25%), com as mutações somáticas representando apenas 18 a 30% de todas as mutações observadas em BRCA1/2. (8)

## 2.2 Epidemiologia

Em todo o mundo, segundo dados do GLOBOCAN, estima-se que o carcinoma de ovário tenha representado cerca de 295 mil novos casos e 184 mil mortes em 2018, sendo o oitavo tipo de câncer com maior incidência e mortalidade entre as mulheres. (9)

O risco à vida estimado para mulheres que desenvolvem esse tipo de câncer é de 1 em 54. Destaca-se ainda que o câncer de ovário é uma doença que ocorre predominantemente em idade mais avançada, em mulheres na pós-menopausa, sendo a maioria (>80%) dos casos diagnosticados em mulheres acima de 50 anos. (10)

São registradas grandes variações na incidência de câncer de ovário em diferentes áreas do mundo (Figura 1). As maiores taxas de incidência ajustadas por idade são observadas nas partes mais desenvolvidas, incluindo América do Norte e Europa Central e Oriental, com taxas geralmente superiores a 8 por 100.000 mulheres. As taxas são intermediárias na América do Sul (5,8 por 100.000) e mais baixas na Ásia e na África ( $\leq 3$  por 100.000). (11)

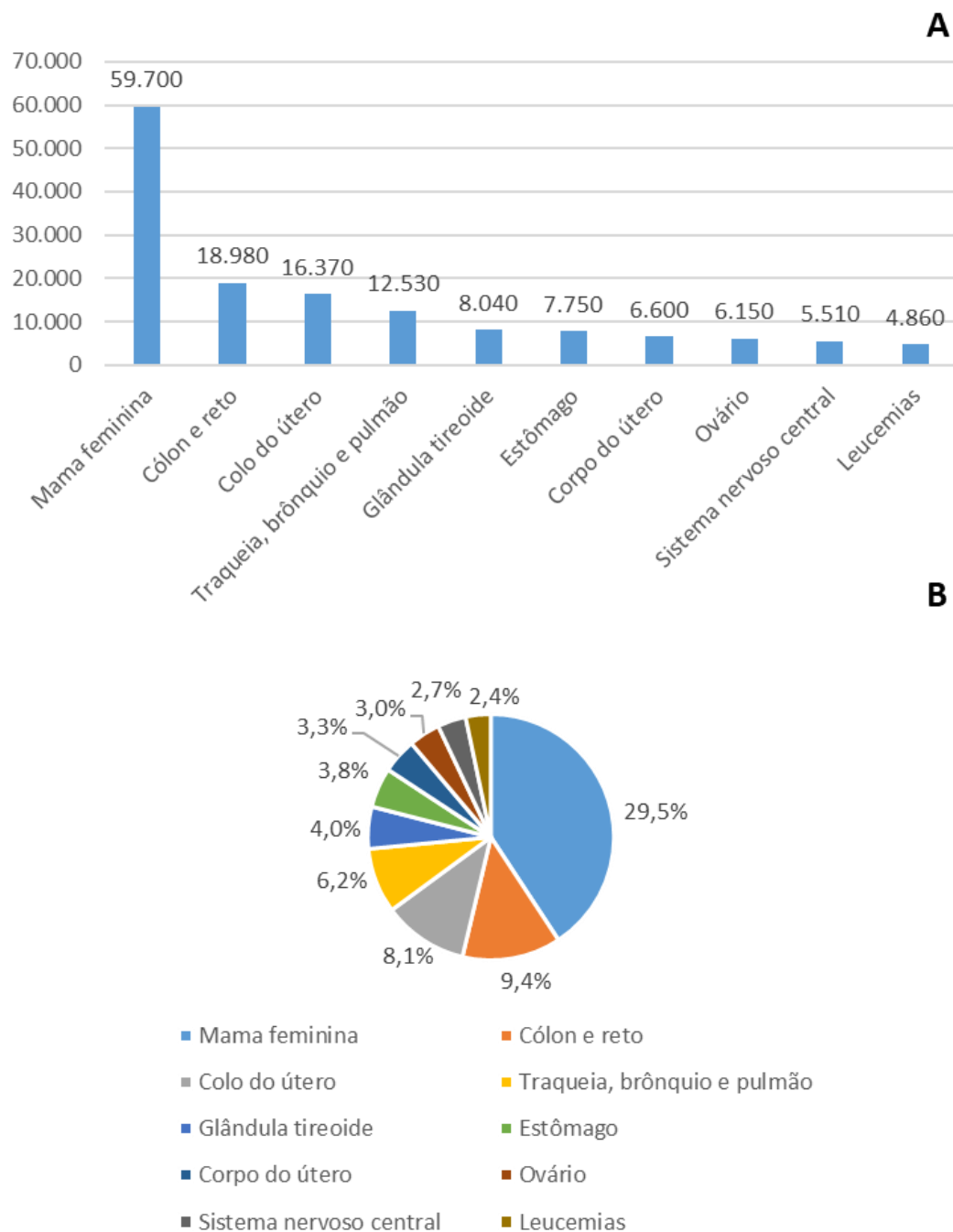


**Figura 1. Incidência de câncer de ovário em todo o mundo. Brett, 2017. (11)**

No cenário brasileiro, ocorreram entre 3.283 e 3.526 mortes por câncer de ovário por ano nos últimos anos. São estimados 6.150 novos casos desta doença no país em 2019. A idade média das pacientes com câncer de ovário é de 60 anos e o risco de ocorrência

da doença é de 1 em 70, entretanto aquelas mulheres com mutações germinativas apresentam um risco maior. (12)

De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o risco estimado do câncer de ovário é de 5,79 casos a cada 100 mil mulheres (Figura 2). (5) Regionalmente, o câncer do ovário é o sétimo mais incidente nas Regiões Centro-Oeste (5,83/100 mil), Nordeste (5,04/100 mil) e Norte (2,96/100 mil). Nas Regiões Sul (7,12/100 mil) e Sudeste (6,40/100 mil), ocupa a oitava posição, sem considerar os tumores de pele não melanoma. (5) Com relação à mortalidade, segundo o atlas de mortalidade do INCA, foram registrados 3.536 óbitos por câncer de ovário em 2015, no Brasil, com uma taxa de mortalidade de 3,37, por 100.000 mulheres, levando em consideração a população de 2010 (Tabela 1). (13)



**Figura 2. Número total de casos (A) e distribuição proporcional (B) dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para mulheres em 2018, exceto pele não melanoma\*. INCA, 2018. (6)**

\*Números arredondados para múltiplos de 10.



**Tabela 1. Taxas de mortalidade por câncer de ovário, brutas e ajustadas por idade, pela população brasileira (2010), no ano de 2015, por 100.000 mulheres. INCA. (13)**

<b>Faixa etária</b>	<b>Número de óbitos</b>	<b>Taxa específica</b>
<b>0-4</b>	0	0
<b>5-9</b>	0	0
<b>10-14</b>	6	0,07
<b>15-19</b>	19	0,22
<b>20-29</b>	54	0,31
<b>30-39</b>	156	1,01
<b>40-49</b>	450	3,45
<b>50-59</b>	833	8,47
<b>60-69</b>	833	13,49
<b>70-79</b>	760	21,13
<b>80 ou mais</b>	425	23,26
<b>Total</b>	<b>3.536</b>	-
<b>Taxa bruta</b>	-	<b>3,57</b>
<b>Taxa padronizada Brasil</b>	-	<b>3,37</b>

A prevalência de mutações *BRCA1* e/ou *BRCA2* é variável entre grupos étnicos e regiões geográficas.(14,15) Na população em geral, a presença de mutação *BRCA* entre mulheres recém diagnosticadas com câncer de ovário é de aproximadamente 22,3%. (16)

## 2.3 Impacto da doença

Atualmente, dados reportados pelo Ministério da Saúde do Brasil indicam que mais de 70% das pacientes com carcinoma de ovário se apresentam com a neoplasia em estágio III ou IV, com acometimento peritoneal ou metástases à distância, o que se traduz em taxas de sobrevida global (SG) em cinco anos inferiores a 20%. (12) Dados da Sociedade Americana do Câncer (American Cancer Society) apontam o câncer de ovário como responsável pela maioria das mortes por câncer ginecológico, sendo responsável por 5% das mortes por câncer entre mulheres. (14) Nos Estados Unidos da América, a taxa de sobrevida relativa em 5 anos para o câncer de ovário é de 47%. Isso ocorre porque a maioria das pacientes, cerca de 59%, são diagnosticadas com doença avançada, que apresenta sobrevida de 29%. Apenas 15% dos casos são diagnosticados em fase precoce, com doença localizada. Estas pacientes apresentam sobrevida em 5 anos de 92%. Adicionalmente, pacientes mais jovens (<65 anos) tem sobrevida em 5 anos duas vezes maior que aquelas mais idosas (≥65 anos). (14)

Sabe-se que, nesta neoplasia, as pacientes costumam responder ao tratamento; no entanto, há altos índices de recidiva que são mais frequentes entre o primeiro e o segundo ano após o tratamento. O padrão de falha terapêutica é, na maioria das vezes, loco-regional. (12) A maioria das mulheres diagnosticadas em estágio avançado apresentará recorrência e a cada uma delas a chance de cura diminui, além de apresentarem comprometimento do bem-estar físico e emocional. (14,15) Por isso a identificação câncer de ovário em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. (12)

O câncer de ovário não apresenta sintomas óbvios nos seus estágios precoces e até o momento não há testes de rastreamento para câncer de ovário que tenham demonstrado impacto em sobrevida se aplicados à população geral. Nas mulheres que apresentam fatores de risco ou sintomas são recomendados o exame pélvico, o ultrassom transvaginal e exames de sangue para o marcador tumoral CA125. (14)

O sinal de carcinoma de ovário mais comum é o inchaço do abdome, causado pelo acúmulo de fluidos. Mas alguns estudos, entretanto, indicam que as mulheres apresentam alguns sintomas não específicos persistentes, como: dor nas costas, inchaço, dor pélvica ou abdominal, dificuldade para comer ou sensação de plenitude, ou urgência ou frequência urinária alguns meses antes do diagnóstico. (14)

Um estudo realizado na Austrália indicou que mais de 40% das pacientes apresentaram ansiedade e depressão durante o seu tratamento ou durante 3 anos de seguimento. Para 42% das pacientes afetadas, esta foi a sua primeira experiência de distúrbios dessa natureza. Além disso, evidenciou-se que >50% das mesmas não receberam suporte psicológico ou medicação adequados para o quadro. (16) Adicionalmente, mais da metade das sobreviventes de câncer de ovário frequentemente experimentam mudanças na sexualidade, incluindo diminuição do interesse sexual, atividade e prazer. (17)

De acordo com Stewart et al., 2001 (18), mais da metade (57%) das sobreviventes de câncer de ovário relataram que o câncer e seu tratamento pioraram o seu funcionamento sexual. No estágio avançado da doença (estádios III e IV da FIGO), relatou-se diminuição do interesse sexual em 31% das sobreviventes e diminuição da atividade sexual em 46%. (19) Mesmo nos estágios iniciais (fases FIGO I e II), Matulonis et al., 2008 (20), relataram que as proporções de sobreviventes com interesse nas relações sexuais e aquelas ativas sexualmente foram de apenas 10% e 9%, respectivamente.

Outro fator que é consistentemente associado com os aspectos de saúde e qualidade de vida global é a capacidade de enfrentamento da doença (em inglês, "coping"). Coping é fortemente associado com a regulação das emoções durante todo o período do estresse. Com o objetivo de avaliar a relação entre as estratégias de enfrentamento e a qualidade de vida entre mulheres com câncer de ovário, foi conduzido um estudo por Tuncay et al., 2014 (21), que também analisou o tipo de estratégias de enfrentamento relacionadas a maior qualidade de vida das pacientes. Neste estudo, concluiu-se que as estratégias de enfrentamento influenciam na qualidade de vida das pacientes e da sua adaptação psicossocial ao câncer de ovário. Os resultados apontam para a importância de considerar estratégias individuais de enfrentamento ao avaliar o impacto do câncer sobre a qualidade de vida. O delineamento de estratégias de enfrentamento pode ser útil para identificar pacientes que necessitam de aconselhamento e apoio específicos. (21)

O diagnóstico de câncer é um evento importante para o paciente e também para a família. Alguns estudos relatam que um diagnóstico de câncer apresenta um maior impacto sobre os membros da família do que para os próprios pacientes. Além disso, vale destacar que o câncer gera um impacto econômico na população, tanto no nos custos médicos diretos, quanto os custos diretos "não-médicos". (22)

### 2.3.1 Impacto econômico

Em estudo conduzido em mulheres com câncer de ovário que receberam tratamento com cirurgia e quimioterapia adjuvante nos Estados Unidos observou-se um custo médico médio total por paciente de \$ 93.632 no primeiro ano de tratamento. Os custos ambulatoriais (que incluem quimioterapia intravenosa) e hospitalares foram responsáveis por 58,3% e 37,8% destes custos; já o custo com medicamentos ambulatoriais (medicamentos administrados por via oral) foi responsável por 3,8%. (25)

No outro extremo, o custo médio por paciente com câncer de ovário avançado no fim da vida (definidos por custos em até 90 dias antes da morte) foi de \$24.073, segundo dados de estudo realizado nos Estados Unidos entre 1995 e 2007. (26)

Angioli *et al.*, 2015 (24), conduziram um estudo a fim de investigar o ônus do cuidado informal para as pacientes com câncer de ovário avançado na Itália. Os 146 cuidadores empregados relataram uma perda de 8,7% (desvio padrão [DP]: 14,8%, mediana: 1%) no tempo de trabalho (absenteísmo). Houve um comprometimento de 12,8% desse tempo (DP: 21,73, mediana: 11%) enquanto trabalhava devido à prestação de cuidados (presenteísmo), indicando que os cuidadores eram aproximadamente 85% produtivos. Considerando o absenteísmo e o presenteísmo, a porcentagem média da perda de produtividade total no trabalho devido ao cuidado informal foi de 20,67% (DP: 24,62%, mediana: 11%). (24)

A análise econômica considerou o custo econômico com o cuidado informal, como viajar para as consultas médicas, aguardar pacientes com consultas, faltar ao trabalho e atendimento de pacientes hospitalizados. Com base nessas variáveis, o custo médio para todos os cuidadores foi de € 1.888.732 por ano. Portanto, o custo médio para cada cuidador foi de € 10.981 por ano. (24)

### 2.3.2 Fatores de risco

De modo geral, a maioria das neoplasias se desenvolve como resultado de certas mutações genéticas ou anormalidades epigenéticas. Indivíduos que têm cânceres hereditários ou familiares apresentam mutações genéticas de células germinativas parentais. Esses genes são chamados genes de susceptibilidade ao câncer. Foram

identificados genes associados com susceptibilidade hereditária a cânceres de mama e/ou ovário, tais como *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* e *CDH*. (5) Aproximadamente 18% das mulheres com diagnóstico de câncer de ovário possuem doença hereditária, sendo portadoras das mutações germinativas *BRCA1* e *BRCA2*. (5,12) De fato, o histórico familiar de câncer de mama ou ovário é o fator de risco mais importante além da idade. (3)

Outras estimativas indicam que até 15% da população total de câncer de ovário têm mutações germinativas *BRCA1/BRCA2* e a proporção de pacientes com mutações de *BRCA* pode ser tão alta quanto 25% em pacientes com câncer seroso de ovário de alto grau, que é a histologia mais comum, incluindo mulheres sem história familiar de câncer de mama ou de ovário. (27,28)

Tanto os genes *BRCA1* como *BRCA2* codificam para proteínas envolvidas na supressão tumoral. O *BRCA1* está envolvido na reparação do DNA, na regulação dos pontos de controle do ciclo celular e na regulação da transcrição. Já o *BRCA2* está envolvido no reparo do DNA. Dessa forma, as células que possuem mutações de genes *BRCA1/2* são deficientes na reparação de rupturas de DNA de cadeia dupla. Tal DNA é reparado, então, por mecanismos potencialmente mutagênicos, tais como a união de extremidade não homóloga, causando instabilidade genômica e subsequente oncogênese. (5,29)

Pacientes com mutações germinativas deletérias nos genes *BRCA* associadas ao câncer de ovário não são tratados diferentemente daqueles que não possuem a mutação, apesar da presença da mutação aparentar estar positivamente correlacionada com aumento da sobrevida e responsividade à quimioterapia. Devido a esse aumento da suscetibilidade ao regime quimioterápico, é esperado que esses pacientes sejam expostos a múltiplas linhas de quimioterapia, sendo a toxicidade cumulativa uma preocupação chave em pacientes pré-tratadas. (29) Atualmente, já existem algumas alternativas terapêuticas para esta população capazes de evitar esta toxicidade cumulativa, como os inibidores enzima da poli-ADP-ribose polimerase (PARP) e os antiangiogênicos. (12) Tais medicamentos proporcionam uma mudança de paradigma no tratamento de pacientes com estas mutações.

Outras condições médicas associadas ao aumento do risco de ocorrência de câncer de ovário são história pessoal de câncer de mama, doença inflamatória pélvica, e síndrome de Lynch. Já os fatores de risco modificáveis são excesso de peso, terapia hormonal

para menopausa e tabagismo. Gravidez, ligadura ou remoção das trompas de Falópio, e uso de contraceptivos orais reduzem o risco de ocorrência de câncer de ovário. (3)

## **2.4 Diagnóstico**

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário, a avaliação clínica pode ser útil quando as lesões já são muito extensas e quando há aumento no volume abdominal importante por ascite ou massa pélvica. Em casos de pequenas lesões e limitadas ao ovário, a realização de exames de imagem são úteis. A ultrassonografia transvaginal pode ser empregada inicialmente para determinar se as lesões são benignas ou malignas. Os exames de imagem, como a tomografia e a ressonância magnética, são úteis na avaliação da extensão da doença e identificação de metástases à distância (12)

Com relação ao diagnóstico cirúrgico, o emprego da laparoscopia diagnóstica tem sido sugerido como a melhor modalidade para avaliar a distribuição do tumor e prever a ressecção cirúrgica para atingir citorredução ótima. (12)

Com relação ao diagnóstico laboratorial, o biomarcador tumoral CA-125 (uma glicoproteína encontrada em concentrações elevadas em pacientes com câncer de ovário), apresenta uma sensibilidade entre 50% e 60% e uma especificidade de 90% em mulheres com câncer de ovário epitelial. Este marcador mostra-se aumentado antes das manifestações clínicas, e por isso tem utilidade no diagnóstico precoce do câncer de ovário. (12)

### **2.4.1 Estadiamento**

Segundo a DDT para Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário (12), o estadiamento é determinado pelas classificações internacionais da *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO), *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e União Internacional contra o Câncer (UICC), sumarizadas na Tabela 2.

**Tabela 2. Estadiamento do câncer de ovário. (12,30–32)**

**Estágio I (EC I): o tumor é limitado aos ovários**

IA: Tumor limitado a um ovário, cápsula intacta, ausência de tumor na superfície ovariana. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

IB: Tumor limitado aos dois ovários, cápsulas intactas, ausência de tumor nas superfícies ovarianas. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

IC: Tumor limitado a um ou aos dois ovários associado a qualquer das seguintes características: ruptura de cápsula, presença de tumor na(s) superfície(s) ovariana(s), presença de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

**Estágio II (EC II): o tumor acomete um ou ambos os ovários e há extensão para a pelve**

IIA: Tumor com extensão ou implantes no útero ou nas tubas uterinas. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

IIB: Tumor com extensão para ou implantes em outros tecidos pélvicos. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

IIC: Tumor nos estágios IIA ou IIB. Presença de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

**Estágio III (EC III): o tumor acomete um ou os dois ovários com implantes peritoneais microscópicos confirmados fora da pelve. Metástases na superfície hepática significam EC III. Tumor limitado à pelve verdadeira, mas com extensão maligna histologicamente documentada para intestino delgado ou omento**

IIIA: Metástases peritoneais microscópicas além da pelve (sem tumor macroscópico).

IIIB: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve com até 2 cm de diâmetro.

IIIC: Metástases peritoneais além da pelve com mais de 2 cm de diâmetro ou metástases em linfonodos regionais.

**Estágio IV (EC IV): o tumor acomete um ou os dois ovários e apresenta metástases à distância. Se houver derrame pleural, deve ser documentada a presença de células malignas para confirmar tratar-se de EC IV. Metástase(s) no parênquima hepático determina(m) EC IV**

---

**Grau de diferenciação tumoral (escore baseado na avaliação microscópica tumoral): 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)

---

## **2.5 Abordagem terapêutica**

O tratamento do câncer de ovário pode apresentar potencial curativo ou paliativo, dependendo do estágio da neoplasia e da diferenciação tumoral. Nos casos de potencial curativo, com doença potencialmente ressecável, a interação multidisciplinar com envolvimento do cirurgião e do oncologista clínico é de extrema importância, pois o tratamento pode envolver a indicação de quimioterapia prévia ou adjuvante à intervenção cirúrgica. (12)

Todas as mulheres com suspeita de câncer epitelial invasivo de ovário devem ser avaliadas por um cirurgião ginecologista ou cirurgião oncológico antes do início da terapia para determinar quais as pacientes são candidatas à cirurgia citorrredutora primária. Nas pacientes com estádios IA e IB (G1 ou G2), é recomendado o tratamento cirúrgico isolado. Para as pacientes em idade fértil que desejam gestar e apresentam tumores bem diferenciados, a salpingo-ooforectomia unilateral pode ser considerada uma opção devido ao baixo índice de recidiva. (12)

Nos demais casos, procede-se à histerectomia abdominal total com salpingo-ooforectomia bilateral e omentectomia, avaliação e biópsia do peritônio diafragmático, goteiras parietocólicas, peritônio pélvico, amostragem ou linfadenectomia pélvica e de para-aórticos, além de lavado peritoneal para pesquisa de células malignas. Para pacientes com neoplasia de histologia mucinosa, indica-se apendicectomia e



investigação do trato gastrointestinal (endoscopia e colonoscopia) com o intuito de verificar se a lesão ovariana não é uma metástase do trato gastrointestinal. (12)

Como cerca de 75% das mulheres são diagnosticadas com doença de estágio avançado, estágio IIIC ou IV, o tratamento com cirurgia citorrredutora primária seguido de quimioterapia - ou mesmo quimioterapia pré-operatória (prévia ou neoadjuvante) - tem sido a conduta para essas mulheres, com uma resposta ao tratamento muito satisfatória. (12)

No entanto, as taxas de recidiva ainda são bastante elevadas. Na situação de uma recidiva tumoral, a escolha do tratamento depende basicamente da resposta ao tratamento prévio. Classificam-se as pacientes em sensíveis, resistentes ou refratárias à quimioterapia com composto de platina de acordo com o intervalo livre de progressão: 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. (12)

## **2.5.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais**

### **2.5.1.1. Agências nacionais**

#### **a) Ministério da Saúde: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para Neoplasia Maligna de Ovário**

Segundo a atualização recente das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para a neoplasia maligna epitelial de ovário, publicada em janeiro de 2019, o tratamento deste tipo de neoplasia pode apresentar potencial curativo ou paliativo, de acordo com o estágio da doença e grau de diferenciação tumoral. (12)

A conduta adotada para mulheres diagnosticadas com doença avançada (estágios IIIC ou IV) é o tratamento com cirurgia citorrredutora primária seguido de quimioterapia adjuvante neoadjuvante (pré-cirurgia). A cirurgia citorrredutora ótima abrange a ressecção completa de todas as lesões visíveis ou de no máximo 1 centímetro. O tumor residual é o preditor mais relevante da sobrevida global (SG), segundo dados da literatura. (12)

O tratamento padrão de primeira linha após citorredução primária, segundo a DDT do Ministério da Saúde, é o uso de carboplatina e paclitaxel por seis ciclos. Quando a paciente não puder ser submetida à cirurgia primária completa, é recomendada quimioterapia neoadjuvante à base de taxano (paclitaxel) e composto de platina (cisplatina ou carboplatina) durante 3-6 ciclos, seguida de cirurgia citorrredutora máxima e de quimioterapia adjuvante com o mesmo esquema, se houver resposta ao regime neoadjuvante. A escolha entre citorredução e terapia neoadjuvante seguida de citorredução em pacientes com câncer de ovário epitelial invasivo de estágio IIIC ou IV cabe inicialmente ao médico especialista, devendo ser levado em conta principalmente a extensão da doença e condição clínica da paciente. (12)

A diretriz aponta ainda que, de uma forma geral, as pacientes respondem bem ao tratamento inicial, mas a recidiva é frequente entre o primeiro e segundo ano após o tratamento. Na maioria das vezes, o padrão de falha terapêutica é loco-regional. Nesses casos, a cirurgia de resgate ainda não apresenta fortes evidências e pacientes com recidiva tumoral e com doença sensível à platina devem receber nova quimioterapia com regime baseado em platina, em esquemas que incluem carboplatina + paclitaxel, gencitabina ou carboplatina + doxorubicina lipossomal peguilada. (12)

Na doença recorrente, são destacadas ainda como alternativas viáveis também a associação de carboplatina com paclitaxel ou gencitabina ao bevacizumabe, seguido de bevacizumabe em monoterapia para manutenção até progressão da doença ou presença de toxicidade. (12)

A DDT destaca ainda estudos recentes sobre outras classes terapêuticas para a população com doença recorrente, entre elas os inibidores da PARP, como o olaparibe. (12) Porém, a DDT ainda não aborda os estudos com antiangiogênicos ou inibidores de PARP no tratamento da doença recém diagnosticada.

#### **b) Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**

Segundo a SBOC (33), em publicação de 2017, os tumores de ovário potencialmente ressecáveis classificados como EC III e IV são recomendados à quimioterapia neoadjuvante, seguida de cirurgia de intervalo. Se a citorredução for ótima, deve-se prosseguir com quimioterapia baseada em platina por 2-3 ciclos. (33)

Os esquemas quimioterápicos recomendados e disponíveis no país atualmente são: carboplatina AUC 5-6 + paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> – a cada 21 dias<sup>1</sup>; carboplatina AUC 5-6 + docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> – a cada 21 dias; carboplatina AUC= 5-6 + paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> – a cada 21 dias; Carboplatina AUC= 5 + paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> + bevacizumabe 15mg/kg – a cada 21 dias; Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>, venoso, a cada 28 dias por 12 meses. (33)

Destaca-se que este consenso foi elaborado pela SBOC antes da aprovação regulatória de Lynparza™ (olaparibe) no Brasil pela ANVISA e, portanto, não há recomendação específica deste medicamento nesta diretriz.

### **c) Manual de Oncologia Clínica**

O Manual de Oncologia Clínica em sua versão de 2019 (34) recomenda que pacientes em estádios II a IV sejam passíveis de citorredução inicial de acordo com um ginecologista/ cirurgião oncologista. A cirurgia, realizada por ginecologista oncologista ou cirurgião oncológico, tem o intuito de atingir citorredução completa, seguida de 6 ciclos de QT com carboplatina, AUC 5-6 EV, no D1, com paclitaxel, 175 mg/m<sup>2</sup> EV, no D1 a cada 3 semanas. Para pacientes com condição geral mais limitante e/ou comorbidades, uma opção consiste em carboplatina, AUC 2 EV, com paclitaxel, 60 mg/m<sup>2</sup> EV, ambos nos D1, D8 e D15, repetidos a cada 3 semanas por 6 ciclos. Em pacientes em estágio II a IV e que não são candidatas a poliquimioterapia, recomenda-se na diretriz carboplatina como agente único, AUC 6 EV, durante 30 min, por 6 a 9 ciclos. Naquelas candidatas a poliquimioterapia, mas que não aceitam a possibilidade de alopecia, uma alternativa é carboplatina como agente único ou carboplatina AUC 5 EV, com doxorubicina lipossomal peguado, 30 mg/m<sup>2</sup> EV, ambas no D1, repetidas a cada 4 semanas, por 6 ciclos. (34)

Pacientes portadoras de mutação em gene BRCA 1 ou 2, com subtipos histológicos seroso de alto grau ou endometriode, estádios III ou IV, devem receber olaparibe, 300 mg VO, 2x/dia, a ser iniciado entre quatro a oito semanas após o término da quimioterapia e mantido por dois anos. (34)

---

<sup>1</sup> Esquema mais utilizado.

### 2.5.1.2. Agências internacionais:

#### a) **European Society for Medical Oncology**

Segundo a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), em recomendação publicada em 2013, (10) o objetivo do tratamento de câncer de ovário avançado é a citorredução completa de toda a doença visível. A terapia de primeira linha padrão pós-cirurgia para as pacientes com câncer de ovário epitelial (estágio II a IV) inclui o tratamento combinado com paclitaxel e carboplatina por via intravenosa a cada três semanas. A combinação de cisplatina e paclitaxel é igualmente efetiva, porém é mais tóxica e menos conveniente para administração.

Para pacientes que desenvolvem alergia ou intolerância ao paclitaxel, recomenda-se o uso da combinação docetaxel + carboplatina ou da combinação doxorrubicina lipossomal peguado + carboplatina. Para pacientes com características prognósticas ruins (estágio IV ou cirurgia citorrédutora máxima subótima) é recomendado o uso de bevacizumabe juntamente com paclitaxel ou carboplatina, seguido de manutenção com bevacizumabe por até 15 ciclos.

Em atualização do *guideline* de 2016, a ESMO passou a recomendar o uso de olaparibe como terapia de manutenção em pacientes com câncer de ovário recorrente, seroso e de alto grau, com mutação germinativa ou tumoral *BRCA* após resposta à quimioterapia baseada em platina. (75)

#### b) **National Comprehensive Cancer Network**

Segundo a diretriz do *National Comprehensive Cancer Network*, publicada em Março de 2019, (35) para pacientes com câncer de ovário dos estágios IA ao IV, que são candidatos à cirurgia, a laparotomia com histerectomia total abdominal representa o tratamento primário, quando a manutenção da fertilidade não é desejada. No caso de pacientes cujos estágios variam de III a IV ou que não são boas candidatas à cirurgia deve ser considerada a quimioterapia neoadjuvante com cirurgia. (35)

Para pacientes classificadas nos estágios II a IV, indica-se quimioterapia baseada em platina intravenosa ou intraperitoneal. Ambas as vias de administração podem incluir tratamento com paclitaxel e cisplatina. O tratamento intravenoso pode ser realizado com combinação de paclitaxel e carboplatina; docetaxel e carboplatina; carboplatina

combinada à doxorubicina lipossomal peguilado; ou regimes combinados de paclitaxel, carboplatina e bevacizumabe. (35)

Olaparibe é recomendado pelo NCCN para pacientes com resposta completa ou parcial a terapia de primeira linha baseada em platina em pacientes com mutação BRCA1/2 (categoria 1 para mutações germinativas e categoria 2A para mutações somáticas). O tratamento com olaparibe é indicado ainda como tratamento de manutenção de pacientes com doença sensível à platina, que receberam dois ou mais regimes de quimioterapia prévios. (35)

***c) American Society of Clinical Oncology:***

Segundo a recomendação da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2016, para o tratamento de pacientes com câncer de ovário epitelial de graus IIIC e IV é indicada quimioterapia neoadjuvante com combinação de platina e taxano. Entretanto, regimes alternativos com base em platina podem ser considerados de acordo com as características individuais das pacientes. (36)

Destaca-se que a quimioterapia padrão para o tratamento de primeira linha de câncer de ovário avançado inclui seis ciclos de carboplatina e paclitaxel. Entretanto, novos tratamentos apresentam resultados positivos. São exemplos o emprego de quimioterapia intravenosa e intraperitoneal, tratamento com altas doses de paclitaxel e adição de bevacizumabe para pacientes com doença inoperável ou citorredução insuficiente. (36)

No caso de pacientes em tratamento neoadjuvante que apresentam doença progressiva, as opções incluem tratamento quimioterápico alternativo, participação em estudos clínicos, ou descontinuação do tratamento ativo e início de cuidados paliativos. (36)

## **2.5.2 Limitações com o tratamento atual**

O câncer de ovário continua a ser um desafio no que tange seu tratamento, sendo o principal objetivo do tratamento para pacientes recém diagnosticadas o alcance da remissão sustentada. O prognóstico do câncer de ovário é ruim e as opções terapêuticas são progressivamente limitadas a cada linha terapêutica adicional. (4,37) Dados da

29

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

literatura estimam que a duração mediana da sobrevida após a primeira recorrência em pacientes com câncer de ovário em estágio III é inferior a dois anos, enquanto a mediana da SLP em pacientes tratadas com três ou mais linhas de quimioterapia é inferior a seis meses. (37,38)

O atual tratamento de câncer de ovário baseia-se em cirurgia seguida da quimioterapia ou quimioterapia neoadjuvante seguida por cirurgia de citorredução de intervalo. Estas intervenções são efetivas inicialmente, com cerca de 75% das mulheres alcançando reposta completa. Entretanto, entre 75%-80% irão apresentar recaída em 18-24 meses. (39–41) Aquelas pacientes que ainda apresentarem sensibilidade à platina após recaída, podem ser retratadas com quimioterapia baseada em platina. Este tratamento pode se repetir muitas vezes, até que o tumor seja considerado resistente à platina. (10,42) O novo tratamento com quimioterápicos após primeira recaída apresenta alta proporção de reposta (entre 84% e 91%), porém o tempo até nova progressão é pequeno. Isto leva à utilização de regimes quimioterápicos consecutivos que resultam em intervalos livres de tratamento cada vez menores entre as recaídas. Além disso, a tolerabilidade limita o uso em longo prazo dos quimioterápicos naqueles pacientes que respondem à esta terapia. (35,43–47) Assim, o câncer de ovário recorrente torna-se fatal para um importante número de mulheres.

Adicionalmente, o perfil de segurança pouco tolerável dos quimioterápicos resulta em eventos adversos relacionados ao tratamento que poderão impactar negativamente a QVRS das pacientes com câncer de ovário. (48) Além disso, aquelas que apresentam múltiplas recaídas também poderão apresentar pior QVRS, com baixos escores nos aspectos emocionais e relacionados ao ovário em comparação com pacientes recém diagnosticadas. (49)

Assim, é necessário que mulheres com câncer de ovário avançado recém-diagnosticado alcancem remissão em longo prazo sustentada em primeira linha de tratamento. Vários agentes quimioterápicos e biológicos foram estudados como terapia de manutenção no câncer de ovário e, até o momento, os maiores efeitos têm sido observados com agentes antiangiogênicos e inibidores da enzima PARP, como o bevacizumabe e o olaparibe, respectivamente. (7,12,42)

### 3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Lynparza™ (olaparibe) é um inibidor das enzimas PARP, cuja formulação em cápsulas foi aprovada em 2016 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sob o número de registro MS 1.1618.0255, a partir de estudo de fase II (50) com pacientes adultas com câncer de ovário seroso de alto grau, recidivado, incluindo tubas uterinas ou peritoneal primário, sensível à platina, com mutação germinativa ou somática nos genes *BRCA1* e/ou 2 e que respondem [resposta completa ou parcial] à quimioterapia à base de platina, estando indicada como monoterapia para o tratamento de manutenção destas pacientes. (51)

Em 2018, uma nova formulação de Lynparza™ (olaparibe), em comprimidos, desenvolvida para facilitar a administração, foi aprovada pela ANVISA (MS 1.1816.0268), a partir de estudo de fase III (52) sendo indicado ainda como monoterapia para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, incluindo tubas uterinas ou peritoneal primário, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina. (53) A indicação de uso ainda foi expandida, nesta oportunidade, para pacientes com câncer de mama metastático HER2 negativo.

Haja vista a alteração de posologia no câncer de ovário de cápsulas (16 cápsulas de 50 mg ao dia) para comprimidos (4 comprimidos de 150 mg ao dia), foi realizado estudo de fase I comparativo do perfil de biodisponibilidade das duas formulações. (54) Os seus resultados demonstraram que a biodisponibilidade relativa da formulação em comprimidos apresenta-se superior à da formulação em cápsulas, baseando-se no parâmetro de  $C_{máx}$ . No entanto, com suas respectivas áreas sob as curvas (ASC) são semelhantes, demonstrando a entrega diária do medicamento de forma consistente.

Apesar dos resultados de biodisponibilidade do estudo não indicarem bioequivalência entre as formulações, após doses múltiplas, a exposição no estado de equilíbrio com 300 mg de olaparibe em comprimidos atingiu ou excedeu a de 400 mg de olaparibe em cápsulas, sendo a eficácia em relação a redução dos tumores similar entre as formulações, porém com melhor tolerabilidade para comprimidos. Assim, este conjunto de resultados assegura a recomendação do estudo de fase III para a indicação de olaparibe em comprimidos, simplificando o esquema de dosagem de 16 cápsulas para 4 comprimidos por dia. (54)

Mais recentemente, em janeiro de 2019, Lynparza™ (olaparibe) em comprimidos também recebeu aprovação (MS 1.1618.0268) para a terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado, com mutação *BRCA*, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina. (55)

Destaca-se que o uso de Lynparza™ (olaparibe) em comprimidos encontra-se aprovado pelo FDA para tratamento de pacientes com câncer de ovário desde agosto de 2017, sendo a formulação em cápsulas aprovada desde 2014. (56) A indicação de uso de olaparibe em comprimidos foi ainda expandida, pelo mesmo órgão, em janeiro de 2018, para pacientes que apresentam câncer de mama metastático com mutação em gene *BRCA*, sendo o primeiro medicamento da classe dos inibidores de PARP aprovada para esta indicação, além de ser considerado pioneiro no tratamento de subgrupos de pacientes com mutação *BRCA*. O FDA também aprovou o uso de Lynparza™ (olaparibe) na terapia de manutenção do câncer de ovário avançado com mutação somática ou germinativa do *BRCA*, que alcançaram resposta completa ou parcial à quimioterapia baseada em platina em primeira linha, ou que já foram tratados com três ou mais linhas de quimioterapia. (57,58) Em 2018, a EMA também aprovou a utilização de Lynparza™ comprimidos (olaparibe) para o tratamento de manutenção de câncer no ovário após sua redução ou eliminação por regime quimioterápico baseado em platina. (59)

### **3.1 Mecanismo de ação**

O olaparibe é um potente inibidor das enzimas PARPs humanas (PARP-1, PARP-2 e PARP-3) e demonstrou inibir o crescimento de linhagens celulares tumorais selecionadas *in vitro* e também do crescimento tumoral *in vivo*, seja administrado como monoterapia ou em combinação com quimioterapias estabelecidas. (55)

As PARP são enzimas importantes para o reparo eficiente da quebra de cadeia simples do DNA e um dos aspectos importantes da reparação induzida pelas PARP requer que, após a modificação da cromatina, a PARP se auto modifique e se dissocie do DNA para facilitar o acesso de enzimas de reparo por excisão de bases. Quando olaparibe está ligado ao sítio ativo da PARP associado ao DNA, esse impede a dissociação da PARP e a prende ao DNA, bloqueando desta maneira o reparo. Nas células em replicação,



isto leva à quebra da fita dupla de DNA, quando a forquilha de replicação encontra a ligação PARP-DNA. Em células normais, a via de reparo por recombinação homóloga é efetiva no reparo desta quebra da fita dupla de DNA. Em cânceres, com ausência de componentes funcionais de reparo por recombinação homóloga, como BRCA1 ou 2, as quebras da fita dupla de DNA não podem ser reparadas com precisão ou efetividade. Em vez disso, vias alternativas e propensas a erros são ativadas, como a via clássica de reparo por junção de extremidades não homólogas, originando o aumento da instabilidade genômica. Após vários ciclos de replicação, a instabilidade genômica atinge níveis intoleráveis e resulta na morte das células cancerosas. Isso se dá pelo fato de as células cancerosas possuírem maior acúmulo de dano no DNA quando comparado às células normais. Na ausência de mutações *BRCA1* ou *BRCA2*, a via de reparo por recombinação homóloga pode estar comprometida por outros mecanismos, apesar da aberração causal e penetrância não terem sido completamente elucidadas. A ausência total da via de reparo por recombinação homóloga funcional é um dos principais determinantes da sensibilidade à platina no câncer de ovário e outros cânceres. (55)

Em modelos *in vivo* *BRCA*-deficientes, o olaparibe administrado, após o tratamento com platina, resultou em atraso da progressão do tumor e um aumento da SG quando comparado ao tratamento apenas com platina, o que se correlaciona com o período do tratamento de manutenção com olaparibe. (55)

### **3.2 Posologia e modo de administração**

Lynparza™ em comprimidos deve ser administrado em uma dose de 300 mg (2 comprimidos de 150 mg), duas vezes ao dia, para uma dose diária total de 600 mg. Comprimidos de 100 mg estão disponíveis para redução de dose em casos de eventos adversos ou toxicidade. A administração de Lynparza™ é por via oral. (55)

Recomenda-se a continuação do tratamento por dois anos ou até a progressão da doença subjacente. Não existem dados de reintrodução de Lynparza™ após recidiva posterior. (55)

### 3.3 Tecnologias alternativas

Atualmente, o rol de medicamentos antineoplásicos orais da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), publicado em 2018, (77) inclui os seguintes medicamentos descritos na Tabela 3 para o tratamento de mulheres com câncer de ovário.

**Tabela 3. Antineoplásicos orais incluídos no rol da ANS para o tratamento de mulheres com câncer de ovário. Adaptado de Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2018.**

Antineoplásico oral	Indicação
Ciclofosfamida	Sem especificação de fase da doença
Melfalano	Câncer Avançado

Considerado o mesmo cenário de tratamento em que o olaparibe se enquadra, na terapia de manutenção, a opção disponível atualmente é não tratar.

Alternativamente, apesar da DDT do Ministério da Saúde já mencionar a existência de terapias alvo como antiangiogênicos e inibidores de PARP como alternativas na doença recorrente, destaca, porém, que mais estudos são necessários para avaliação da sua efetividade na prática clínica.

### 3.4 Preço do medicamento

O preço fabrica com 18% de ICMS aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED/ ANVISA) para Lynparza™ (olaparibe) na forma farmacêutica de comprimidos (76) é de:

- Apresentação contendo 56 comprimidos de 150 mg: R\$ 13.242,26;
- Apresentação contendo 56 comprimidos de 100 mg: R\$ 13.242,26.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

## 4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 4.1 Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de Lynparza™ (olaparibe) no tratamento de mulheres adultas com câncer de ovário recém diagnosticado, avançado, de alto grau, com mutação em *BRCA*, e que respondem à quimioterapia em primeira linha à base de platina.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4).

**Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>P - População</b>	Pacientes com carcinoma de ovário recém diagnosticado, avançado, de alto grau, com mutação em <i>BRCA</i> , e que respondem à quimioterapia em primeira linha à base de platina.
<b>I - Intervenção</b>	Lynparza™ (olaparibe).
<b>C – Comparação</b>	Bevacizumabe ou placebo.
<b>O – Desfechos</b>	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
<b>Desenho de Estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

**Pergunta:** Lynparza™ (olaparibe) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com carcinoma de ovário recém diagnosticado, de alto grau, avançado, com mutação em *BRCA*, e que respondem à quimioterapia em primeira linha à base de platina?

#### 4.1.1 Intervenção

Terapia de manutenção com Lynparza™ (olaparibe).

#### **4.1.2 População**

Pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado, com mutação *BRCA*, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha à base de platina.

#### **4.1.3 Comparação**

Bevacizumabe ou placebo.

### **4.2 Estratégia de busca**

#### **4.2.1 Fontes de dados**

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados que avaliaram Lynparza™ (olaparibe) no tratamento de pacientes com carcinoma de ovário recém diagnosticado, de alto grau, avançado, com mutação em *BRCA*, e que respondem à quimioterapia em primeira linha à base de platina. As buscas eletrônicas foram realizadas até janeiro de 2019 nas bases de dados indexadas: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde 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.

#### **4.2.2 Vocabulário controlado**

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 5). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Tabela 6).

**Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

	<b>Linha da Patologia</b>	<b>Linha da Intervenção</b>	<b>Filtro para ECR + RS</b>
<b>PUBMED</b>	("Ovarian Neoplasms"[Mesh] 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")	("olaparib" [Supplementary Concept] OR "AZD 2281" OR "AZD2281" OR "AZD- 2281" OR "AZD221" OR "Lynparza")	((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 ("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]))))
<b>LILACS</b>	("Ovarian Neoplasms" OR "Neoplasias Ováricas" OR "Neoplasias Ovarianas")	("olaparib" OR "lynparza")	-
<b>CRD</b>	(Ovarian Neoplasms)	(olaparib OR lynparza)	-
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	(Ovarian Neoplasms)	(olaparib OR lynparza)	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

**Tabela 6. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

((("Ovarian Neoplasms"[Mesh] 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 (("olaparib" [Supplementary Concept] OR "AZD 2281" OR "AZD2281" OR "AZD-2281" OR "AZD221" OR "Lynparza")) 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 ("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]))))

**Resultados: 232 títulos.**

**LILACS**

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Ovarian Neoplasms" OR "Neoplasias Ováricas" OR "Neoplasias Ovarianas") AND ("olaparib" OR "lynparza")

**Resultado: 0 títulos.**



---

## CRD

### ▪ BUSCA SIMPLES

(Ovarian Neoplasms) AND (olaparib OR lynparza)

**Resultados: 3 títulos.**

## COCHRANE

### ▪ BUSCA SIMPLES

(Ovarian Neoplasms) AND (olaparib OR lynparza)

**Resultados: 2 títulos (revisões completas).**

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

## 4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados de fase III;
- Envolvendo pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado, com mutação *BRCA*, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha à base de platina, em uso de olaparibe.
- Sem restrição de desfechos, incluindo avaliações de eficácia e segurança.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, ensaios clínicos não randomizados, avaliações econômicas, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

## **4.4 Critérios de qualidade**

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

### **4.4.1 Avaliação crítica**

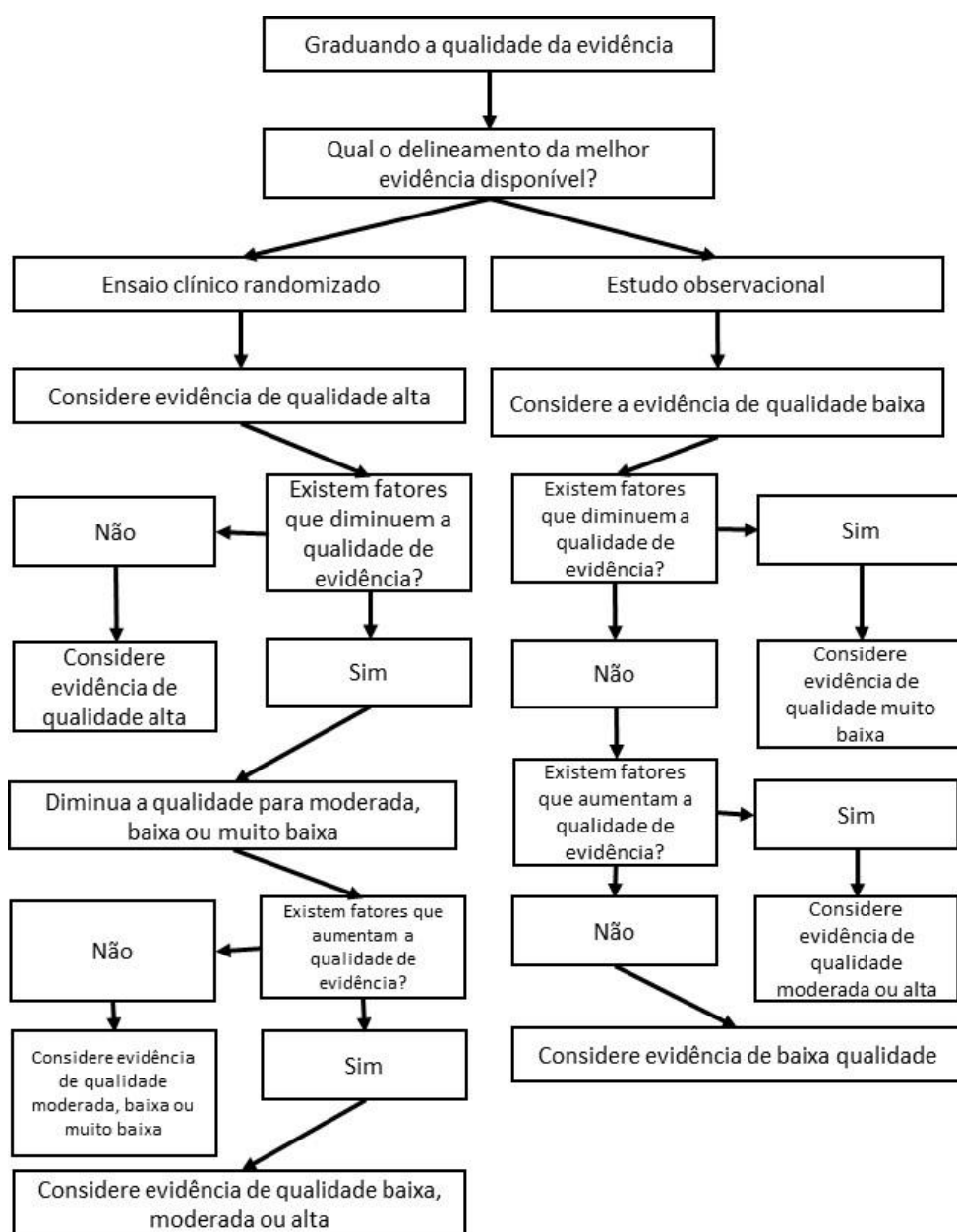
De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (60), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no tópico 3.5.3 deste dossiê.

Adicionalmente, para avaliação da qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados foi utilizado o modelo de avaliação da qualidade proposto por Jadad e colaboradores (61) e, em relação ao risco de viés, utilizou-se o *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* (62).

### **4.4.2 Qualidade da evidência**

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (60), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:



**Figura 3.**

**Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (60)**

## 4.5 Resultados da busca realizada

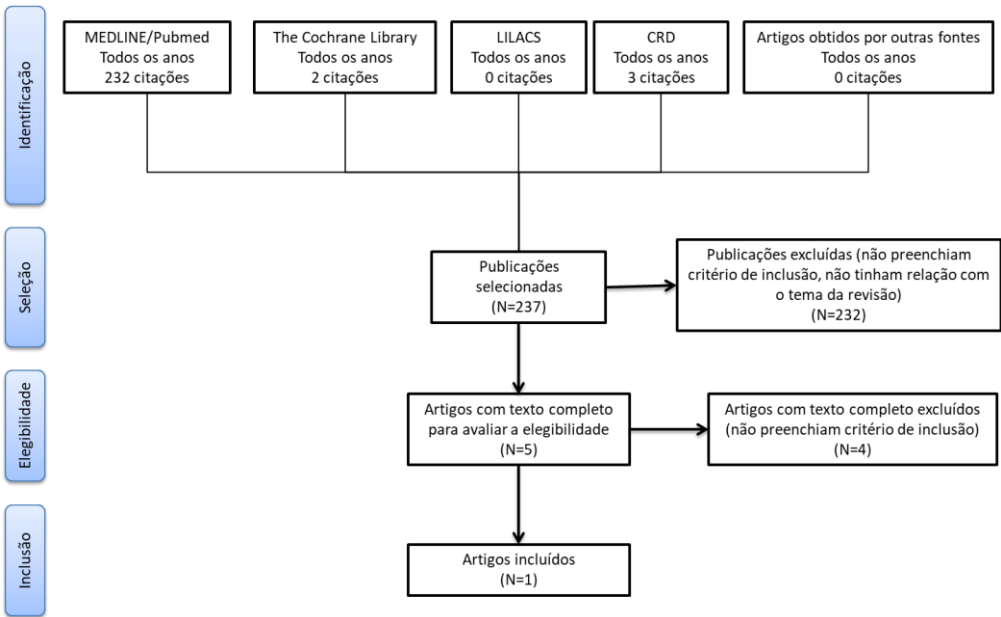
### 4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 237 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram cinco

estudos para leitura na íntegra. Desses, um estudo foi selecionado e incluído nesta revisão (Figura 4; Tabela 7).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação (Anexo 2) estão demonstrados na Tabela 13.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 3.



**Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos.**

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

**Tabela 7. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.**

Autores	Publicação	Ano	Referência
Moore <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2018	(63)

#### 4.5.2 Descrição do estudo selecionado

##### **Estudo SOLO1**

##### **Moore 2018 (63)**

Moore *et al.*, 2017 (63), realizaram um estudo clínico randomizado de fase III, internacional, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo (SOLO1) com o objetivo de avaliar a eficácia do uso de olaparibe como terapia de manutenção em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e com mutação germinativa ou somática em *BRCA1*, *BRCA2* ou ambos (*BRCA1/2*), que tiveram resposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina.

Foram consideradas elegíveis pacientes com 18 anos ou mais, recém-diagnosticadas com câncer de ovário seroso, câncer endometriode de ovário, câncer peritoneal primário ou câncer nas tubas uterinas avançado (ou uma combinação deles) e de alto grau. Pacientes no estágio III haviam sido submetidas a uma tentativa de cirurgia citorrredutora antes da quimioterapia (*up front*) ou após início deste tratamento, mas antes de finalizar a quimioterapia (intervalo). Aquelas pacientes no estágio IV haviam sido submetidas à biópsia, ou cirurgia citorrredutora pré-quimioterapia, ou durante a quimioterapia. Adicionalmente, foram incluídas pacientes com mutações somáticas ou germinativas do *BRCA1/2* deletérias ou suspeitas; pacientes que receberam regime quimioterápico baseado em platina sem bevacizumabe e que tiveram resposta clínica completa ou parcial.

As pacientes foram randomizadas em uma proporção de 2:1 para receber 300 mg de olaparibe em comprimidos ou placebo, duas vezes ao dia. A randomização foi estratificada de acordo com a resposta à quimioterapia baseada em platina (completa ou parcial). O *crossover* entre grupos não foi especificado em protocolo.

O desfecho primário foi a SLP avaliada pelos investigadores. Uma análise de sensibilidade da SLP foi realizada por meio de uma revisão central independente com cegamento. Os desfechos secundários foram segunda SLP, SG, tempo a partir da randomização até a primeira terapia subsequente ou morte (TFST), tempo a partir da randomização até segunda terapia subsequente ou morte (TSST), QVRS medida

através do escore do *Trial Outcome Index* do *Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer* (FACT-O)<sup>2</sup>. A segurança também foi avaliada.

Os dados de eficácia e qualidade de vida foram avaliados na população em intenção de tratar (todos os pacientes randomizados, independente da intervenção que receberam). Já os dados de segurança foram avaliados na população de segurança (todos os pacientes que receberam  $\geq 1$  dose da intervenção do estudo).

Foram randomizados 391 pacientes, sendo 260 no grupo olaparibe e 131 no grupo placebo. Uma paciente do grupo placebo decidiu sair do estudo antes de receber a intervenção. No *baseline*, os grupos apresentaram características similares. O tempo mediano de seguimento foi de 40,7 meses (amplitude interquartil: 34,9 a 42,9) no grupo olaparibe e de 41,2 meses (amplitude interquartil: 32,2 a 41,6) no grupo placebo. No total, 123 (47%) e 35 (27%) das pacientes dos grupos olaparibe e placebo, respectivamente, completaram o estudo em dois anos, de acordo com o protocolo. Continuaram recebendo a intervenção além deste período 26 (10%) das pacientes tratadas com olaparibe e 3 (2%) das pacientes tratadas com placebo.

A análise da SLP avaliada pelos investigadores foi realizada com 51% dos dados maduros. Esta análise mostrou que segundo as estimativas Kaplan-Meier, a proporção de pacientes livres de progressão da doença ou morte em três anos foi maior no grupo olaparibe (60%) que no grupo placebo (27%). O risco de progressão da doença ou morte foi 70% menor no grupo olaparibe que no placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,30 [IC 95%: 0,23 a 0,41]; p-valor<0,001).

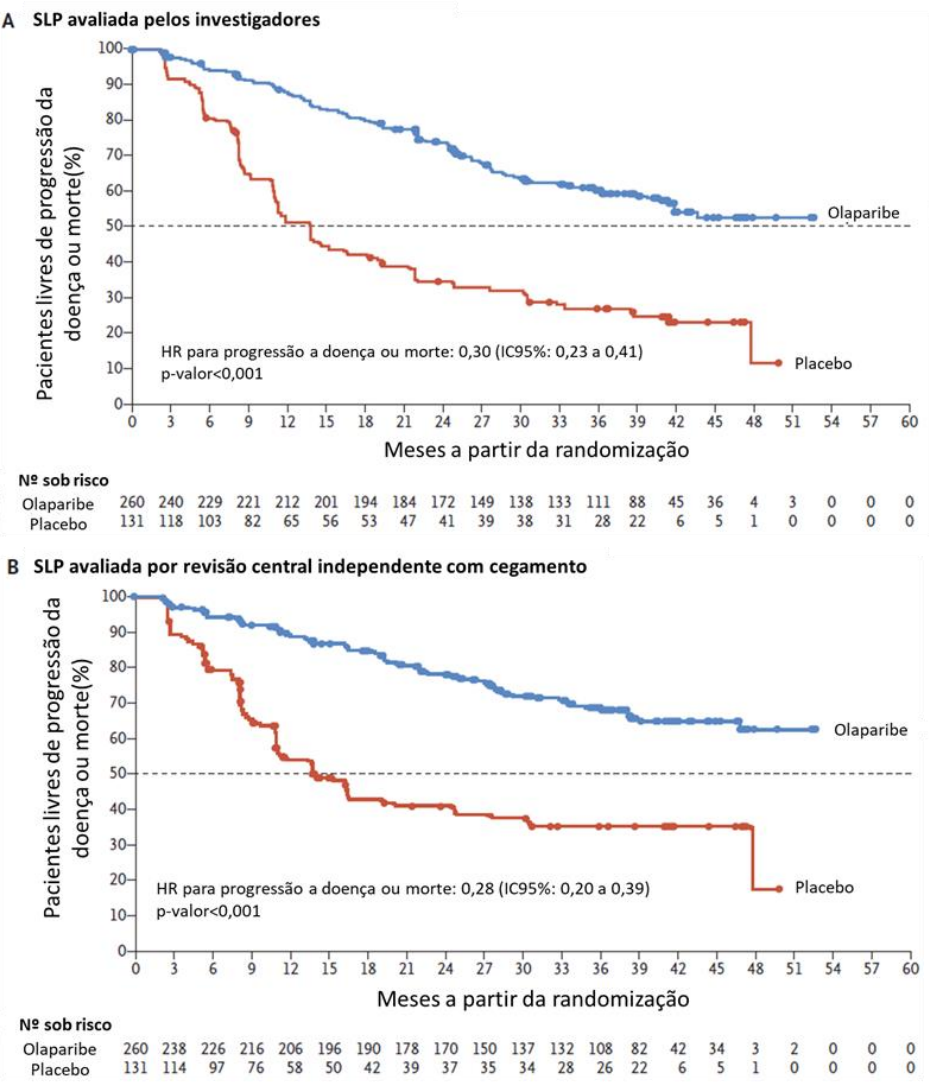
Como mostrado na Figura 5, a curva de Kaplan-Meier não mostrou evidência de alteração após 24 meses, período em que os pacientes sem evidência de doença suspenderam o uso da intervenção de acordo com o protocolo. Este achado indica um benefício continuado do olaparibe após o tratamento ser completado.

Consistente com os resultados da avaliação da SLP pelos investigadores, na SLP avaliada por revisão central independente com cegamento (maturidade dos dados de 38%) 69% e 35% das pacientes com olaparibe e placebo, respectivamente, estavam livres de progressão da doença ou morte em três anos (HR: 0,28 [IC 95%: 0,20 a 0,39]; p-valor<0,001; Figura 5). A análise de sensibilidade da SLP avaliada pelo investigador,

---

<sup>2</sup> Os escores do *Trial Outcomes Index* variam de 0-100 pontos, com maiores valores indicando melhor QVRS, e com uma diferença de 10 pontos sendo considerada clinicamente importante.

mostrou que as pacientes tratadas com olaparibe tiveram SLP mediana aproximadamente 36 meses maior que as tratadas com placebo (olaparibe: 49,9 meses; placebo: 13,8 meses; HR: 0,30 [IC 95%: 0,23 a 0,41]; p-valor<0,0010).



SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

**Figura 5. Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (A) avaliada pelos investigadores (B) avaliada por revisão central independente com cegamento. Moore, 2018. (63)**

As estimativas Kaplan-Meier indicaram que as proporções de pacientes livres de progressão ou morte foram de:

- 88% para o grupo olaparibe e 51% para o grupo placebo em um ano;
- 74% para o grupo olaparibe e 35% para o grupo placebo em dois anos;
- 60% para o grupo olaparibe e 27% para o grupo placebo em três anos;
- 53% para o grupo olaparibe e 11% para o grupo placebo em quatro anos.

A análise de subgrupo para SLP foi concordante com a análise da amostra total, mostrando melhores desfechos para pacientes tratados com olaparibe do que com placebo, independente do subgrupo.

A análise da segunda SLP foi realizada com 31% de maturidade dos dados. Tal análise mostrou que, de acordo com as estimativas Kaplan-Meier, a proporção de pacientes livres de segunda progressão da doença ou morte em três anos foi 75% dos pacientes tratados com olaparibe e 60% dos pacientes tratados com placebo (HR: 0,50 [IC 95%: 0,35 a 0,72]; p-valor<0,001).

A análise interina da SG, com 21% de maturidade dos dados, mostrou que 84% e 80% das pacientes tratadas com olaparibe e placebo, respectivamente, estavam livres da morte em três anos (HR: 0,95 [IC 95%: 0,60 a 1,53]). Esta diferença não foi estatisticamente significativa.

A mediana do TFST foi maior para as pacientes tratadas com olaparibe (51,8 meses) que para as tratadas com placebo (15,1 meses; HR: 0,30 [IC 95%: 0,22 a 0,40]). A proporção de pacientes livres do uso de TSST em três anos foi de 74% e 56% nos grupos olaparibe e placebo, respectivamente; com risco 55% menor de uso de TSST no grupo olaparibe frente ao placebo (HR: 0,45 [IC 95%: 0,32 a 0,63]).

Com relação à QVRS, no *baseline*, os escores médios do *Trial Outcome Index* foram de 76,3 para o grupo olaparibe e 75,0 para o grupo placebo. No grupo olaparibe, este escore se manteve estável com uma variação média ajustada a partir do *baseline* até o ano dois de 0,30 pontos ([N=237 pacientes] IC 95%: -0,72 a 1,32). Já no grupo placebo esta variação foi de 3,30 ([N=125 pacientes] IC 95%: 1,84 a 4,76). A variação da diferença estimada entre os grupos foi de -3,0 (IC 95%: -4,78 a -1,22), não sendo considerada clinicamente significativa.

Para a segurança, observou-se que a duração mediana de utilização da intervenção do estudo foi de 24,6 meses (amplitude: 0,0 a 52,0) para o grupo olaparibe e de 13,9 meses



(amplitude: 0,2 a 45,6) para o grupo placebo. Os eventos adversos mais comuns apresentados durante o tratamento ou em até 30 dias após a descontinuação estão descritos na Tabela 8, sendo a maioria deles de grau 1 ou 2. Eventos adversos sérios foram reportados em 21% dos pacientes do grupo olaparibe e em 12% dos pacientes do grupo placebo, sendo a anemia o mais comum (olaparibe: 7%; placebo: 0%). Nenhum evento adverso reportado durante o estudo e em até 30 dias após descontinuação da intervenção resultou em morte. Os eventos adversos que levaram a maior proporção de descontinuação foram náusea e anemia.

As frequências de leucemia mieloide aguda, novas neoplasias primárias e pneumonite ou doença pulmonar intersticial no grupo olaparibe foram de 1% (n=3), 2% (n=5) e 2% (n=5), respectivamente. Já no grupo placebo não foram reportados casos de leucemia mieloide aguda e pneumonite ou doença pulmonar intersticial, e 2% (n=3) apresentaram novas neoplasias primárias. Os três casos de leucemia mieloide aguda ocorreram em mais de 30 dias após o final do tratamento com olaparibe.

**Tabela 8. Eventos adversos<sup>1</sup>. Moore, 2018. (63)**

Eventos adversos	Olaparibe (N=260)		Placebo (N=130)	
	Qualquer grau N (%)	Graus 3 ou 4 N (%)	Qualquer grau N (%)	Graus 3 ou 4 N (%)
<b>Qualquer EA</b>	256 (98)	102 (39)	120 (92)	24 (18)
<b>Náusea</b>	201 (77)	2 (1)	49 (38)	0
<b>Fadiga ou astenia</b>	165 (63)	10 (4)	54 (42)	2 (2)
<b>Vômito</b>	104 (40)	1 (<1)	19 (15)	1 (1)
<b>Anemia<sup>2</sup></b>	101 (39)	56 (22)	13 (10)	2 (2)
<b>Diarreia</b>	89 (34)	8 (3)	32 (25)	0
<b>Constipação</b>	72 (28)	0	25 (19)	0

<b>Disgeusia</b>	68 (26)	0	5 (4)	0
<b>Artralgia</b>	66 (25)	0	35 (27)	0
<b>Dor abdominal</b>	64 (25)	4 (2)	25 (19)	1 (1)
<b>Neutropenia<sup>3</sup></b>	60 (23)	22 (9)	15 (12)	6 (5)
<b>Cefaleia</b>	59 (23)	1 (<1)	31 (24)	3 (2)
<b>Tontura</b>	51 (20)	0	20 (15)	1 (<1)
<b>Redução de apetite</b>	51 (20)	0	13 (10)	0
<b>Dor no abdome superior</b>	46 (18)	0	17 (13)	0
<b>Dispepsia</b>	43 (17)	0	16 (12)	0
<b>Tosse</b>	42 (16)	0	28 (22)	0
<b>Dor nas costas</b>	40 (15)	0	16 (12)	0
<b>Dispneia</b>	39 (15)	0	7 (5)	0
<b>Trombocitopenia<sup>4</sup></b>	29 (11)	2 (1)	5 (4)	2 (2)
<b>EA que levou a descontinuação da intervenção</b>	30 (12)	NA	3 (2)	NA
<b>EA que levou a redução da dose</b>	74 (28)	NA	4 (3)	NA
<b>EA que levou a interrupção da dose</b>	135 (52)	NA	22 (17)	NA

<sup>1</sup> Os eventos mostrados nesta tabela são aqueles que ocorreram em pelo menos 15% dos pacientes durante o estudo ou em até 30 dias após o estudo.

<sup>2</sup> Os dados incluem pacientes com anemia, nível de hemoglobina reduzido, hematócrito reduzido, contagem das células vermelhas reduzida, eritropenia, anemia macrocítica, anemia normocrônica, anemia normocrônica normocítica, ou anemia normocítica.

<sup>3</sup> Os dados incluem pacientes com neutropenia, neutropenia febril, sepse neutropênica, infecção neutropênica, redução da contagem de neutrófilos, neutropenia idiopática, granulocitopenia, redução na contagem de granulócito ou agranulocitose.

<sup>4</sup> Trombocitopenia ocorreu em menos de 15% dos pacientes em cada grupo, mas os dados foram fornecidos para completar o perfil de toxicidade hematológico. Este dado inclui pacientes com trombocitopenia, redução da produção de plaquetas, redução da contagem de plaquetas ou redução das plaquetas.

Os autores concluíram que o uso de olaparibe como terapia de manutenção foi capaz de promover benefício clínico relacionado à SLP quando comparado ao placebo, no tratamento de mulheres recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e mutação *BRCA1/2* após regime quimioterápico baseado em platina. Adicionalmente, o resultado da análise de sensibilidade foi consistente com o resultado principal, mostrando que o uso de olaparibe nestas mulheres levou a uma diferença na SLP mediana de quase três anos na comparação com o placebo.

#### 4.5.3 Análise da qualidade da evidência

##### Avaliação do risco de viés e qualidade metodológica – Ensaios Clínicos Randomizados

Os resultados para avaliação do escore de Jadad para o ensaio clínico incluído está apresentado na Tabela 9. As informações suficientes sobre os procedimentos de randomização, mascaramento, perdas e exclusões estavam disponíveis, garantindo um escore final de 5 (em uma escala de 0 a 5) para a publicação.

**Tabela 9. Resultados da Escala de Jadad para os estudos incluídos.**

<b>Critério</b>	<b>Moore 2018 (63)</b>
<b>O estudo foi descrito como randomizado?</b>	Sim
<b>O esquema de randomização foi descrito e é apropriado?</b>	Sim

O estudo foi descrito como duplo cego?	Sim
O método de cegamento foi apropriado?	Sim
Houve uma descrição das exclusões e perdas?	Sim
Escore final (0-5)	5

Em relação ao risco de viés, conforme o Cochrane *Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials*, a Tabela 10 apresenta a análise conforme os seguintes critérios: geração da sequência de randomização; *concealment* da alocação; relato de resultados seletivo; cegamento dos pacientes e equipe do estudo; cegamento dos avaliadores do desfecho; dados de desfecho incompletos; e outros vieses. Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado. O risco de viés foi considerado baixo para os 6 critérios analisados pela ferramenta da Cochrane. Os riscos para *concealment* da alocação foi classificado como incerto, uma vez que o artigo não apresenta detalhes que permitam avaliar os procedimentos de alocação.

**Tabela 10. Avaliação do risco de viés conforme o *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials*.**

Critério	Moore 2018 (63)
Geração da sequência de randomização	Baixo
Mascaramento ou <i>concealment</i> da alocação	Incerto
Relato seletivo	Baixo
Cegamento dos sujeitos e equipe do estudo	Baixo
Cegamento dos avaliadores do desfecho	Baixo
Dados de desfecho incompletos	Baixo

<b>Outros vieses</b>	Baixo
----------------------	-------

### Fichas de avaliação crítica da qualidade dos estudos incluídos

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito na Tabela 11, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (60)

**Tabela 11. Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.**

<b>Parâmetros</b>	<b>Moore 2018 (63)</b>
<b>1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?</b>	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação
<b>2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?</b>	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação
<b>3. Houve sigilo da alocação?</b>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação
<b>4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento</b>	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação

Parâmetros	Moore 2018 (63)
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Olaparibe: 124 (47,7%) de 260 pacientes.  Placebo: 94 (72,3%) de 130 pacientes.
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (64)

## Classificação da qualidade da evidência por desfecho

Considerando as fichas de avaliação crítica apresentadas anteriormente e o fluxograma para graduação da qualidade da evidência apresentado na Figura 3 foi realizada a classificação por desfecho, conforme apresentado na Tabela 12. Uma vez que os desfechos foram obtidos do estudo conduzido por Moore *et al.*, 2018 (63) (SOLO1), considerou-se a qualidade da evidência como alta, à exceção do desfecho de sobrevida global, classificado como de qualidade moderada, em função da baixa maturidade dos dados.

**Tabela 12. Classificação da qualidade da evidência.**

<b>Desfecho</b>	<b>Classificação</b>
<b>Sobrevida global</b>	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Segunda sobrevida livre de progressão</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Sobrevida livre de progressão</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Tempo a partir da randomização até a primeira terapia subsequente ou morte</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Tempo a partir da randomização até segunda terapia subsequente ou morte</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Qualidade de vida relacionada à saúde</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Segurança</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

#### 4.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos clínicos incluídos.

Tabela 13. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Moore 2018 (63)
País onde o estudo foi realizado	Estados Unidos, Austrália, Brasil, Canadá, China, França, Israel, Itália, Japão, República da Coreia, Holanda, Polônia, Rússia, Espanha, Reino Unido.
Desenho	ECR de fase III, internacional, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo.
População	Foram consideradas elegíveis pacientes com 18 anos ou mais, recém-diagnosticadas com câncer de ovário seroso, câncer endometriode de ovário, câncer peritoneal primário ou câncer nas tubas uterinas avançado (ou uma combinação deles) e de alto grau (estágios III ou IV), com mutações somáticas ou germinativas do <i>BRCA1/2</i> deletérias ou suspeitas, que passaram por cirurgia citorrredutora e quimioterapia baseada em platina sem bevacizumabe e que tiveram resposta clínica completa ou parcial.
Intervenção e Comparadores	Olaparibe (300 mg) em comprimidos <i>versus</i> placebo.
Desfechos	<b>Primário:</b> SLP. <b>Secundários:</b> segunda SLP, TFST, TSST, qualidade de vida, segurança.
Resultados	<b><u>SLP:</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O risco de progressão da doença ou morte foi 70% menor no grupo olaparibe que no placebo (HR: 0,30; IC 95%: 0,23 a 0,41; p&lt;0,0001; maturidade dos dados de 51%);</li> </ul>



- Proporção de pacientes livres de progressão da doença ou morte em três anos: olaparibe-60% *versus* placebo-27%;

**SG:**

- Os dados de SG (21% de maturidade dos dados) não demonstraram diferença significativa entre os grupos, HR: 0,95 (IC 95%: 0,60 a 1,53).

**TFST:**

- Olaparibe apresentou mediana de 51,8 meses *versus* 15,1 meses para o grupo placebo (HR: 0,95 [IC95%: 0,60 a 1,53]).

**TSST:**

- Grupo olaparibe apresentou maior proporção de pacientes livres do uso de segunda terapia subsequente ou morte em três anos que o placebo (olaparibe: 74%; placebo: 56% - HR: 0,45 [IC95%: 0,32 a 0,63]).

**Qualidade de vida:**

- A mudança média ajustada a partir da *baseline* até o ano dois no escore de qualidade de vida foi de 0,30 pontos ([N=237 pacientes] IC95%: -0,72 a 1,32) no grupo olaparibe e de 3,30 pontos no grupo placebo ([N=125 pacientes] IC95%: 1,84 a 4,76).
- A variação da diferença estimada entre os grupos foi de -3,0 (IC95%: -4,78 a -1,22).

**Segurança:**

- A frequência de EAs de qualquer grau foi de 98% no grupo olaparibe e de 92% no grupo placebo;

<b>Autor, data</b>	<b>Moore 2018 (63)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>EAs sérios ocorreram em 21% das pacientes tratadas com olaparibe e em 12% dos pacientes do grupo placebo;</li> </ul>
<b>Limitações</b>	Ausência de comparador ativo.
<b>Nível de evidência/Grau recomendação</b>	1B/A

ECR: estudo clínico randomizado; SLP: sobrevida livre de progressão; TFST: tempo a partir da randomização até a primeira terapia subsequente ou morte; TSST: tempo a partir da randomização até segunda terapia subsequente ou morte; SG: sobrevida global; EAs: eventos adversos; IC 95%: intervalo de confiança 95%; HR: *hazard ratio*.

#### 4.6 Recomendação

A recomendação a seguir se baseia em um balanço entre os efeitos desejáveis (em termos de SLP) e indesejáveis (em termos de eventos adversos) da intervenção em saúde (olaparibe) para câncer de ovário BRCA mutado e recém diagnosticado.

(x) Favor

( ) Incerta

( ) Contra

Assim, sugere-se a **incorporação da nova tecnologia antineoplásica oral ao ROL da ANS**, ou seja, a inclusão de olaparibe para terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágios III ou IV), com mutação BRCA, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

## 5 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

O tratamento de pacientes com câncer de ovário empregando Lynparza™ (olaparibe) em comprimidos foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em agosto de 2017 (formulação em cápsulas aprovada desde 2014). (56) A indicação de uso foi expandida, pelo mesmo órgão, em 2018, para pacientes que apresentam câncer de mama metastático com mutação em gene *BRCA*, sendo o primeiro medicamento da classe dos inibidores de PARP aprovada para o tratamento de câncer de mama, além de ser considerado pioneiro no tratamento de subgrupos de pacientes com mutação *BRCA*. O FDA também aprovou o uso de Lynparza™ (olaparibe) na terapia de manutenção do câncer de ovário avançado com mutação somática ou germinativa do *BRCA*, que alcançaram resposta completa ou parcial à quimioterapia baseada em platina em primeira linha, ou que já foram tratados com três ou mais linhas de quimioterapia. (56,57) Em 2018, a EMA também aprovou a utilização de Lynparza™ comprimidos (olaparibe) para o tratamento de manutenção de câncer no ovário após sua redução ou eliminação por regime quimioterápico baseado em platina. (65) Adicionalmente, Lynparza™ (olaparibe) em comprimidos foi aprovado no Japão em janeiro de 2018 (66), no Canadá (67) e na Austrália (68) em maio de 2018.

Em relação às recomendações por parte das agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, foram encontrados relatórios nas seguintes bases:

- Reino Unido - *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE): A recomendação para o uso de olaparibe no tratamento de manutenção de pacientes adultas com câncer de ovário, tuba uterina ou peritoneal, sensível à platina, recidivado, que apresentem mutação germinativa *BRCA*, cuja doença tenha respondido ao tratamento quimioterápico baseado em platina em primeira linha ainda está em processo de avaliação. (69)

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia clínica e segurança de olaparibe no tratamento de pacientes com carcinoma de ovário recentemente diagnosticado, de alto grau, avançado, com mutação em *BRCA* e que respondem à quimioterapia à base de platina em primeira linha foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Um ensaio clínico randomizado foi incluído.

Atualmente, o padrão de tratamento do câncer de ovário recém-diagnosticado envolve cirurgia citorrredutora seguida de quimioterapia baseada em platina ou quimioterapia neoadjuvante seguida por cirurgia de citorredução de intervalo. (10,12,34,36,69,70) Estas intervenções alcançam efetividade inicial, mas com alta frequência de recaída. Adicionalmente, sabe-se que a cada recaída, a SLP é reduzida. (37–41) No sentido de evitar a recaída e a toxicidade cumulativa de regimes seguidos de quimioterapia baseada em platina, foram desenvolvidos novos fármacos como os agentes antiangiogênicos e os inibidores da PARP.(10,33–36)

O olaparibe é um inibidor da PARP que apresentou bons resultados para SLP em pacientes com câncer de ovário recorrente e sensíveis a composto de platina (7,12,42), sendo recentemente aprovado no Brasil para o tratamento de pacientes com carcinoma de ovário recém diagnosticado, avançado, de alto grau, com mutação em *BRCA*, e que respondem à quimioterapia em primeira linha à base de platina. (55)

Essa indicação é baseada nos dados do estudo SOLO-1 (fase 3, n=391 pacientes), que avaliou o tratamento de manutenção com olaparibe ou placebo em pacientes *BRCA* mutadas e com resposta completa ou parcial ao tratamento inicial com quimioterapia baseada em platina. Com um seguimento mediano de 41 meses, o objetivo primário do estudo foi atingido, demonstrando benefício estatisticamente significativo em sobrevida livre de progressão em favor do tratamento com o inibidor da PARP (HR=0,30; IC de 95%: 0,23-0,41;  $p<0,001$ ). Destaca-se que o tempo mediano para a terapia sistêmica subsequente ou morte foi de 51,8 meses com olaparibe e 15,1 meses com o uso de placebo. Os eventos adversos mais clinicamente significativos (grau  $\geq 3$ ) foram representadas por anemia, neutropenia e fadiga. (34)

Destaca-se, porém, que mais pacientes do grupo olaparibe completaram o tratamento pré-definido nos seus protocolos (47,3% no grupo olaparibe versus 26,9% no grupo no placebo), sendo a duração de tratamento total (mediana) de 24,6 meses com olaparibe versus 13,9 meses no placebo. Ainda, a descontinuação de tratamento total

apresentada pelo estudo foi de 47,7% no grupo olaparibe vs. 72,3% no placebo, sendo a causa mais comum a progressão da doença (19,6% para olaparibe vs. 60% no placebo) e a descontinuação por evento adverso foi de 11,5% para olaparibe vs. 2,3% para o placebo. (63)

De forma semelhante aos resultados favoráveis para pacientes com doença recorrente, o estudo SOLO1 (63), que incluiu mulheres recém-diagnosticadas, mostrou que o olaparibe foi capaz de prolongar significativamente a SLP, mantendo a qualidade de vida das pacientes estável quando comparado a não tratar. Adicionalmente, pacientes tratadas com olaparibe apresentaram maior tempo até a primeira terapia subsequente ou morte do que aquelas tratadas com placebo, com perfil de segurança favorável e boa tolerabilidade. (63)

Assim, conclui-se que o olaparibe é uma opção terapêutica eficaz e segura na manutenção de pacientes com carcinoma de ovário avançado de alto grau recentemente diagnosticado, com mutação *BRCA*. Há claro e expressivo benefício do olaparibe em manutenção versus não tratar, em termos de atraso na progressão da doença e consequente tratamento quimioterápico subsequente, além de potencial redução do risco de morte (ainda a confirmar com a maturidade dos dados de sobrevida global do estudo SOLO1), sem prejuízo da qualidade de vida das pacientes.

Por fim, sendo olaparibe uma terapia alvo inovadora no tratamento de pacientes com câncer de ovário, relacionada à Medicina de Precisão, a incorporação do medicamento ao rol da ANS configura uma nova opção terapêutica importante para a este selecionado grupo de pacientes recém diagnosticadas e *BRCA* mutadas que, atualmente não dispõem de alternativa terapêutica que ofereça benefício desta magnitude e melhore consideravelmente o seu prognóstico.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativas - Câncer de Ovário [Internet]. 2016. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/ovario>
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 356 p.
3. American Cancer Society. Facts & Figures 2019. American Cancer Society. Atlanta, Ga. 2019. p. 76.
4. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet*. 2009;374(9698):1371–82.
5. Chung C, Lee R. An update on current and emerging therapies for epithelial ovarian cancer: Focus on poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibition and antiangiogenesis. *J Oncol Pharm Pr*. 2017;23(6):454–69.
6. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2017. 128 p.
7. Crafton SM, Bixel K, Hays JL. PARP inhibition and gynecologic malignancies: A review of current literature and on-going trials. *Gynecol Oncol*. 2016;142(3):588–96.
8. Society of Gynecologic Oncology (SGO). SGO Clinical Practice Statement: Genetic Testing for Ovarian Cancer [Internet]. 2016. p. 1. Available from: <https://www.sgo.org/clinical?practice/guidelines/genetic?testing?for?ovarian?cancer/>
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov;68(6):394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
10. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(Suppl.6):vi24-32.
11. Brett M. R, Jennifer B. P, Thomas A. S, Brett M. R, Jennifer B. P, Thomas A. S. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017;14(1):9–32.
12. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta

nº 01 de 07 de janeiro de 2019: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

13. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [cited 2018 Feb 26]. Available \_\_\_\_\_ from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>
14. Joharah A, Areej A, Hannah A, Sarah A, Qadheeb A, Alghofaili L. High prevalence of deleterious BRCA1 and BRCA2 germline mutations in arab breast and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;(0123456789).
15. Helpman L, Zidan O, Friedman E, Kalfon S, Perri T, Ben-baruch G, et al. Young Israeli women with epithelial ovarian cancer : prevalence of BRCA mutations and clinical correlates. 2017;28(5):1–11.
16. Høberg-Vetti H, Bjorvatn C, Fiane BE, Aas T, Woie K, Espelid H, et al. BRCA1/2 testing in newly diagnosed breast and ovarian cancer patients without prior genetic counselling: the DNA-BONus study. *Eur J Hum Genet*. 2016 Jun;24(6):881–8.
17. Chase DM, Wenzel L, Creighton G, West CH, Development F. Health-related quality of life in ovarian cancer patients and its impact on clinical management. 2011;1–20.
18. Webb PM, Beesley V, Obermair A, Grant PT, Christina M. The hidden burden of anxiety and depression in ovarian cancer : A prospective longitudinal study from diagnosis . In: ASCO Annual Meeting. 2018.
19. Kim SI, Lee Y, Lim MC, Joo J, Park K, Lee DO, et al. Quality of life and sexuality comparison between sexually active ovarian cancer survivors and healthy women. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):148–54.
20. Stewart D, Wong F, Duff S, Melancon C, Cheung A. “What doesn’t kill you makes you stronger”: an ovarian cancer survivor survey. *Gynecol Oncol*. 2001;83:537–42.
21. Mirabeau-Beale K, Kornblith A, Penson R, Lee H, Goodman A, Campos S. Comparison of the quality of life of early and advanced stage ovarian cancer survivors. *Gynecol Oncol*. 2009;114:353–9.
22. Matulonis UA, Kornblith A, Lee H, Bryan J, Gibson C, Wells C. Long-term adjustment of early-stage ovarian cancer survivors. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:1183–93.

23. Tuncay T. Coping and quality of life in Turkish women living with ovarian cancer. *Asian Pacific J cancer Prev*. 2014;15(9):4005–12.
24. Angioli R, Capriglione S, Aloisi A, Miranda A, de Cicco Nardone C, Terranova C, et al. Economic Impact Among Family Caregivers of Patients With Advanced Ovarian Cancer. *Int J Gynecol cancer*. 2015;25(8):1541–6.
25. Bercow AS, Chen L, Chatterjee S, Tergas AI, Hou JY, Burke WM, et al. Cost of Care for the Initial Management of Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Dec;130(6):1269–75. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201712000-00012>
26. Urban RR, He H, Alfonso R, Hardesty MM, Goff BA. The end of life costs for Medicare patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2018 Feb;148(2):336–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825817315330>
27. Lheureux S, Bowering V, Karakasis K, Oza AM. Safety evaluation of olaparib for treating ovarian cancer. 2015;1–12.
28. National Institute for Health Research (NHS). Olaparib for relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. 2013.
29. Kim G, Ison G, McKee AE, Zhang H, Tang S, Gwise T, et al. FDA approval summary: Olaparib monotherapy in patients with deleterious germline BRCA-mutated advanced ovarian cancer treated with three or more lines of chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2015;21(19):4257–61.
30. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96(8):889–92.
31. American Joint Committee on Cancer (AJCC). American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. 2002. 275-84 p.
32. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer (INCA). TNM: Classificação de Tumores Malignos. União Internacional Contra o Câncer (UICC). Rio de Janeiro: INCA; 2004. 254 p.
33. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Câncer de Ovário. SBOC; 2017. 42 p.
34. Calabrich A., Dal Molin GZ, Nogueira-Rodrigues A, Pimenta JM, Maluf FC. Manual de Oncologia Clínica (MOC). Câncer de Ovário Epitelial, TS 2019. Atualizado em 11/12/18
35. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer v. 1.2019. NCCN Clinical



- Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). NCCN; March 2019. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf)
36. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3460–73.
  37. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2605–12.
  38. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3194–200.
  39. Lorusso D, Tripodi E, Maltese G, Lepori S, Sabatucci I, Bogani G, et al. Spotlight on olaparib in the treatment of BRCA-mutated ovarian cancer: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2018 May;Volume 12:1501–9. Available from: <https://www.dovepress.com/spotlight-on-olaparib-in-the-treatment-of-brca-mutated-ovarian-cancer--peer-reviewed-article-DDDT>
  40. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2018 Jan 16;81(1):17–38. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00280-017-3501-8>
  41. Pepa C Della, Tonini G, Pisano C, Di Napoli M, Cecere SC, Tambaro R, et al. Ovarian cancer standard of care: are there real alternatives? *Chin J Cancer* [Internet]. 2015 Jan 5;34(1):17–27. Available from: <http://www.cjcsysu.cn/abstract.asp?fr=doi&idno=21273>
  42. Khaliq S, Hook JM, Ledermann J a. Maintenance therapy in ovarian cancer. Vol. 26, *Current Opinion in Oncology*. 2014. p. 521–8.
  43. Gronlund B, Høgdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Results of Reinduction Therapy with Paclitaxel and Carboplatin in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol*. 2001 Oct;83(1):128–34.
  44. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4):1494–7.

45. McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther*. 2009 Jan;8(1):10–6.
46. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin*. 2011 May;61(3):183–203.
47. Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist*. 2002;7 Suppl 5:20–8.
48. Chie W-C, Lan C-Y, Chiang C, Chen C-A. Quality of life of patients with ovarian cancer in Taiwan: validation and application of the Taiwan Chinese version of the EORTC QLQ-OV28. *Psychooncology*. 2009 Sep;19(7):782–5.
49. Le T, Hopkins L, Fung Kee Fung M. Quality of life assessment during adjuvant and salvage chemotherapy for advance stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Jul;98(1):39–44.
50. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1382–92.
51. AstraZeneca do Brasil Ltda. Lynparza (olaparibe) [Bula]. São Paulo; 2017. p. 10.
52. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebiski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274–84.
53. AstraZeneca do Brasil Ltda. Lynparza (olaparibe) [Bula]. São Paulo; 2018. p. 31.
54. Mateo J, Moreno V, Gupta A, Kaye SB, Dean E, Middleton MR, et al. An Adaptive Study to Determine the Optimal Dose of the Tablet Formulation of the PARP Inhibitor Olaparib. *Target Oncol*. 2016;11(3):401–15.
55. AstraZeneca do Brasil Ltda. Lynparza (olaparibe) [Bula]. 2019. p. 36.
56. U.S. Food and Drug administration (FDA). FDA approves olaparib tablets for maintenance treatment in ovarian cancer [Internet]. 2017. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm572143.htm>
57. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Lynparza (olaparib) tablets, for oral use. 2018. p. 30.
58. U.S. Food and Drug administration (FDA). FDA approves first treatment for breast cancer with a certain inherited genetic mutation [Internet]. 2018 [cited 2018 Mar 23]. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm592347>.

htm

59. European Medicines Agency (EMA). Lynparza (olaparib) - Summary of opinion. 2018.
60. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
61. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1–12.
62. Higgins JPT, Altman DG SJ (Editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [Internet]. 2011. Available from: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
63. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;NEJMoa1810858.
64. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists. 2014.
65. European Medicines Agency (EMA). Lynparza (olaparib) - An overview of Lynparza and why it is authorised in the EU. 2018.
66. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) - Japan. New Drugs Approved in FY 2013. 2013.
67. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Lynparza - Notice of Compliance with Conditions - Qualifying Notice [Internet]. 2018. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/notice-compliance/conditions/lynparza-205344-qualifying-notice.html>
68. Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration (TGA). Public Summary: Lynparza. 2018.
69. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Olaparib for maintenance treatment of ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer that has a BRCA germline mutation after response to first-line platinum-based chemotherapy [1124] [Internet]. 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10257/documents>
70. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Carcinoma De mama. SBOC;

2017. 66 p.

71. Wiggins AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 May 20; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007929.pub3>
72. Guo XX, Wu HL, Shi HY, Su L, Zhang X. The efficacy and safety of olaparib in the treatment of cancers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2018 Aug;Volume 10:2553–62. Available from: <https://www.dovepress.com/the-efficacy-and-safety-of-olaparib-in-the-treatment-of-cancers-a-meta-peer-reviewed-article-CMAR>
73. Liu Y, Meng J, Wang G. Risk of selected gastrointestinal toxicities associated with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis of published trials. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2018 Sep;Volume 12:3013–9. Available from: <https://www.dovepress.com/risk-of-selected-gastrointestinal-toxicities-associated-with-poly-adp--peer-reviewed-article-DDDT>
74. Martinek I, Haldar K, Gaitskell K, Bryant A, Nicum S, Kehoe S, et al. DNA-repair pathway inhibitors for the treatment of ovarian cancer. In: Morrison J, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007929.pub2>
75. Ledermann J.A., Sessa C & Colombo N. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Ovarian Cancer Treatment Recommendations. 2016. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Epithelial-Ovarian-Carcinoma/eUpdate-Treatment-Recommendations>
76. Ministério da Saúde. Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. 2018. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>
77. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Medicamentos antineoplásicos orais. Brasília: ANS; 2018.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<b><i>Cochrane Library</i></b>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
<b>PubMed</b>	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
<b>LILACS</b>	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
<b>CRD</b>	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

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

**ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

<b>Grau de recomendação</b>	<b>Nível de Evidência</b>	<b>Estudos de Tratamento</b>
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

### ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Wiggans <i>et al.</i>	2015	(71)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
2. Guo <i>et al.</i>	2018	(72)	População e desenho do estudo não estão de acordo com a pergunta PICO.
3. Liu <i>et al.</i>	2018	(73)	Desfecho não está de acordo com a pergunta PICO.
4. Martinek <i>et al</i>	2010	(74)	População não está de acordo com a pergunta PICO