

Lynparza® (olaparibe) como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, seroso ou endometriode de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO COM REVISÃO SISTEMÁTICA, ESTUDO DE CUSTO-UTILIDADE E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Novembro 2023

CONFIDENCIAL

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

CARTA DE APRESENTAÇÃO

O valor de Lynparza® (olaparibe) no ciclo de cuidados de mulheres com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, seroso ou endometrióide de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes *BRCA1/2*, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina

O câncer de ovário é o tumor ginecológico mais letal e o segundo mais comum no Brasil. Cerca de 67% dos casos são diagnosticados em estágios avançados, contribuindo para um prognóstico negativo e elevado número de óbitos decorrentes da doença. As mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são o fator de risco genético mais importante em câncer de ovário, as quais estão presentes em até 24% das pacientes.

Durante décadas, o tratamento dessas pacientes se baseou em quimioterapia (QT) à base de platina, seguida de vigilância ativa, conduta que atualmente ainda é empregada para as pacientes do SUS. Esse tipo de tratamento não é capaz de evitar de forma efetiva a recorrência da doença, apresentando taxa de sobrevida relativa em cinco anos de apenas 17%, e uma mediana de sobrevida livre de progressão de 18 meses. Com essa conduta, cerca de 70% dos casos recorrem e as pacientes que apresentam recorrência raramente alcançam a cura, que se torna mais improvável na medida em que o número de recidivas aumenta. Dessa forma, é imprescindível o uso de uma terapia efetiva ainda em primeira linha.

Neste contexto, o desenvolvimento das terapias de manutenção com inibidores da enzima Poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), como o olaparibe, representa uma mudança de paradigma no tratamento do câncer de ovário. No Brasil, as mulheres atendidas na Saúde Suplementar já tiveram seu direito de acesso ao olaparibe garantido quando o medicamento foi incluído no rol de procedimentos de cobertura obrigatória pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para esta indicação.

Lynparza® (olaparibe) é um potente inibidor de PARP e esta enzima é importante para o reparo eficiente da quebra de cadeia simples do DNA. Quando olaparibe está ligado ao sítio ativo da PARP, esse reparo é bloqueado e se isso ocorre em células tumorais com deficiência de reparo por recombinação homóloga, como no caso de mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, as quebras da fita dupla de DNA não podem ser reparadas com precisão ou efetividade, o que resulta na morte das células cancerosas.

O SOLO-1 é o estudo pivotal que subsidiou o registro do medicamento Lynparza® (olaparibe) como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário, recentemente diagnosticado, seroso ou endometrióide, de alto grau, avançado, com mutação *BRCA1* e/ou *BRCA2*, que respondem à QT em primeira linha, baseada em platina. Este é um estudo randomizado de fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, que incluiu 391 pacientes. Trata-se do estudo com maior tempo de seguimento já publicado para o tratamento do câncer de ovário em primeira linha, apresentando dados de sobrevida livre de progressão (SLP) de até cinco anos e de sobrevida global (SG) de até sete anos. Os resultados deste estudo demonstraram benefícios clínicos estatisticamente significativos em pacientes tratadas com olaparibe em comparação ao grupo placebo, levando à

CONFIDENCIAL

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

uma redução de 70% no risco de progressão da doença ou morte (HR=0,30 [IC95% 0,23 a 0,41]; p-valor<0,001). Em cinco anos, 48% das mulheres tratadas com olaparibe estavam livres de progressão, em comparação a 21% no grupo placebo (mediana de SLP de 56 meses vs. 13,8 meses); essa é a maior SLP já observada para pacientes com câncer de ovário recém-diagnosticadas. A superioridade do olaparibe frente à vigilância ativa se manteve aos sete anos de seguimento, quando 67% das pacientes tratadas com o medicamento estavam vivas *versus* 46,5% no grupo placebo, mesmo após 44,3% das pacientes no braço placebo receberem inibidores de PARP em linha subsequente. O tratamento com olaparibe foi capaz de manter a qualidade de vida das pacientes, mesmo com a introdução de um tratamento ativo, e com um perfil de segurança tolerável e manejável. Os principais eventos adversos foram experimentados no início do tratamento, majoritariamente resolvidos com terapia de suporte ou redução da dose. O estudo SOLO-1 foi avaliado como de baixo risco de viés de acordo com a ferramenta RoB2 da Cochrane e a certeza da evidência foi considerada alta para a maioria dos desfechos avaliados de acordo com a ferramenta GRADE.

Devido à robustez dos seus dados clínicos, Lynparza® (olaparibe) é endossado no contexto do estudo SOLO-1 por diferentes organizações médicas como a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e também possui recomendação favorável por diversas agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), com destaque para *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), além do órgão governamental brasileiro ANS.

Por se tratar de um medicamento de uso oral, olaparibe contribui para facilidade e adesão das pacientes ao tratamento. Além disso, trata-se de uma terapia de precisão e um tratamento com tempo de administração pré-definido (2 anos), o que contribui para previsibilidade orçamentária de sua utilização.

Com o objetivo de viabilizar o acesso a tratamentos oncológicos inovadores, seguros e efetivos no SUS, a AstraZeneca propõe um desconto 28% sobre o preço de fábrica (PF 0%) de Lynparza® (olaparibe), o que representa uma redução de preço de R\$ 14.232,28 para R\$ 10.216,90 na caixa de 56 comprimidos (150 mg cada). Dessa forma, a análise econômica demonstrou que o olaparibe é custo-efetivo para a indicação proposta com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 102.947,42 por QALY adicional, sendo inferior ao limiar determinado pela CONITEC tanto se adotarmos o valor inicialmente estabelecido de R\$ 120.000/QALY quanto se considerarmos a atualização para R\$ 138.465/QALY, valor com reajuste anual, conforme definido no documento da CONITEC sobre uso de limiares de custo-efetividade. A incorporação do olaparibe resultaria em um impacto orçamentário incremental de R\$ 6.945.199,15 no primeiro ano, chegando a R\$ 85.976.205,95 no quinto ano, totalizando um custo incremental acumulado de R\$ 259.205.683,57 em cinco anos.

Perante o cenário que as pacientes com câncer de ovário atualmente enfrentam no SUS, a incorporação de Lynparza® (olaparibe) é fundamental para prolongar o tempo de sobrevida livre de progressão e proporcionar a possibilidade de cura para essas mulheres ao mesmo tempo que representa um uso assertivo e racional dos recursos públicos, contribuindo para a sustentabilidade do sistema. Cabe ressaltar o compromisso da AstraZeneca

CONFIDENCIAL

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

em ampliar o fornecimento do teste de identificação da mutação nos genes *BRCA*, dentro dos critérios detalhados nesse dossiê, a fim de atender o aumento da demanda de pacientes pós-incorporação. Os benefícios de Lynparza® (olaparibe) para a indicação em pauta são amplamente reconhecidos pela comunidade científica, sendo essa submissão formalmente endossada pelas seguintes organizações e instituições: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos (EVA), Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO), Fundação Pio XII – Hospital de Amor, Hospital de Câncer Alfredo Abrão, Hospital Araujo Jorge, Santa Casa de Maceió e Associação de Combate ao Câncer de Ovário e Cânceres Ginecológicos (ACCO). As cartas de endosso estão disponíveis no Apêndice 6.

Thiago Gonçalves

Thiago Gonçalves (17 de novembro de 2023 10:04 GMT-3)

Thiago de Menezes Gonçalves

Diretor Executivo de Acesso ao Mercado e Assuntos Estratégicos

CONFIDENCIAL

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

SUMÁRIO

CARTA DE APRESENTAÇÃO	2
1 CONTEXTO	13
2 DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA	14
2.1 Introdução e Epidemiologia	14
2.2 História Natural da Doença	14
2.3 Diagnóstico do câncer de ovário	16
2.4 Estadiamento e classificação do câncer de ovário	16
2.5 Impacto psicossocial e econômico do câncer de ovário	17
2.6 Tratamento do câncer de ovário	19
2.6.1 Tratamentos recomendados por diretrizes nacionais e internacionais	21
3 NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS	25
4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	26
4.1 Situação Regulatória	26
4.2 Mecanismo de ação	26
4.3 Posologia e modo de administração	28
5 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	29
5.1 Revisão Sistemática da Literatura	29
5.1.1 Pergunta de Pesquisa	29
5.1.2 Busca na literatura e seleção dos estudos	30
5.1.3 Critérios de elegibilidade	31
5.1.4 Resultados da busca	31
5.1.5 Descrição dos estudos selecionados	32
5.2 Análise da qualidade da evidência	49
5.3 Evidências adicionais	51
5.4 Discussão sobre evidências clínicas	52
6 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS E OUTROS ÓRGÃOS GOVERNAMENTAIS	53
7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	55
7.1 Análise de custo-utilidade	55

CONFIDENCIAL

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

7.1.1 População-alvo	55
7.1.2 Horizonte temporal	55
7.1.3 Perspectiva	55
7.1.4 Comparadores	55
7.1.5 Taxa de desconto	55
7.1.6 Desfechos considerados.....	56
7.1.7 Estrutura geral do modelo	56
7.1.8 Transição entre os estados de saúde	56
7.1.9 Considerações sobre a terapia subsequente	57
7.1.10 Ajuste e extrapolação das curvas de Kaplan-Meier	59
7.1.11 Parâmetros clínicos do modelo.....	60
7.1.12 Parâmetros de custo	62
7.1.13 Resultados	67
7.1.9 Análise de sensibilidade	68
7.1.10 Validação do modelo econômico.....	70
7.2 Discussão sobre evidências econômicas.....	71
7.3 Análise de impacto orçamentário.....	71
7.2.1 População elegível.....	72
7.2.2 Cenários analisados e market share.....	73
7.2.3 Custos	73
7.2.4 Resultados	74
7.2.5 Análise de sensibilidade	74
8 ASPECTOS LOGÍSTICOS	76
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	77
10 REFERÊNCIAS	79
11 APÊNDICES	88
Apêndice 1 - Estudos excluídos após leitura do texto completo	88
Apêndice 2 –Resumo das principais características dos estudos incluídos.....	90
Apêndice 3 – Lista de países que recomendam olaparibe na indicação proposta.....	95
Apêndice 4 - Ajuste das curvas de Kaplan-Meier	96
Apêndice 5 - Estratégias de busca da revisão rápida sobre utilidades	101
Apêndice 6 – Cartas de endosso de sociedades médicas, associações de pacientes e instituições de saúde.....	102

CONFIDENCIAL

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

Apêndice 7 – Bula do profissional de saúde aprovada pela ANVISA	103
---	-----

CONFIDENCIAL

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

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURA

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
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>
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
EA	Evento adverso
EC	Estágio clínico
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5 Dimensions 5 level version</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUR	Euro
FACT-O	<i>Trial Outcome Index do Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIGO	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HRD	<i>Homologous recombination deficiency</i>
IC	Intervalo de confiança
IQR	Amplitude interquartil
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PARP	Poli (ADP-ribose) polimerase
RC	Remissão completa
RP	Remissão parcial
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida global
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SLP	Sobrevida livre de progressão
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde

CONFIDENCIAL

TFST	Tempo até a primeira terapia subsequente ou morte
TOX	<i>Time With Symptoms of Toxicity</i>
TSST	Tempo até a segunda terapia subsequente ou morte
TWiST	<i>Time Without Symptoms of Toxicity</i>
UICC	União Internacional contra o Câncer
USD	Dólar americano

CONFIDENCIAL

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

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características de base das pacientes	34
Tabela 2. Sumário dos eventos adversos na análise primária.	36
Tabela 3. Resposta objetiva em mulheres com evidência radiológica da doença no baseline.	39
Tabela 4. Desfechos de eficácia secundários tempo até a primeira e segunda terapias subsequentes ou morte.	40
Tabela 5. Sumário dos eventos adversos aos cinco anos de seguimento.....	41
Tabela 6. Frequência de ocorrência e manejo e desfechos dos principais eventos adversos hematológicos do estudo SOLO-1.....	45
Tabela 7. Frequência de ocorrência e manejo e desfechos dos principais eventos adversos não hematológicos do estudo SOLO-1	46
Tabela 8. Resultados dos desfechos centrados nas pacientes do estudo SOLO-1.	48
Tabela 9. Valores de utilidades empregados no modelo econômico sobre olaparibe versus placebo em pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado.	61
Tabela 10. Estimativa do custo mensal de acompanhamento no estado SLP no SUS empregados no modelo econômico de olaparibe <i>versus</i> placebo para tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado com mutação <i>BRCA</i>	63
Tabela 11. Preços CMED e desconto aplicado na aquisição da caixa com 56 comprimidos de olaparibe (150 mg cada)	64
Tabela 12. Estimativa do custo mensal do tratamento de manutenção com olaparibe.	64
Tabela 13. Estimativa de custos da progressão da doença no SUS empregados no modelo econômico de olaparibe <i>versus</i> placebo em pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado.....	66
Tabela 14. Estimativa do custo mensal de acompanhamento no estado SPP no SUS empregado no modelo econômico de olaparibe <i>versus</i> placebo para tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado com mutação <i>BRCA</i>	66
Tabela 15. Estimativa do custo associado à morte de pacientes internadas por câncer de ovário no SUS... ..	67
Tabela 16. Resultados do modelo econômico de olaparibe <i>versus</i> placebo em pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado.....	67
Tabela 17. Parâmetros do modelo econômico de olaparibe versus placebo em pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado no SUS, estimativas pontuais, limites e tipo de distribuição na análise de sensibilidade probabilística.	68
Tabela 18. Número de casos elegíveis incidentes ao ano no período de 2024 a 2028.	72
Tabela 19. Total de casos de câncer incidentes ao ano tratados com olaparibe ou em vigilância ativa de acordo com o <i>market share</i> adotado em cada cenário analisado.	73
Tabela 20. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação da terapia de manutenção com olaparibe.	74
Tabela 21. Parâmetros incluídos na análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário.....	75

CONFIDENCIAL

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

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Estadiamento do câncer de ovário.	16
Quadro 2. Pergunta estruturada e acordo com a estratégia PICO.	29
Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.	30
Quadro 4. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE.....	50
Quadro 5. Curvas de Kaplan-Meier utilizadas na elaboração do modelo de custo-efetividade do uso do olaparibe em monoterapia para o tratamento de manutenção de mulheres com câncer de ovário avançado recentemente diagnosticado com mutação <i>BRCA</i>	59
Quadro 6. Resumo dos custos considerados no modelo de acordo com estado de saúde e comparador....	62
Quadro 7. Resultados das avaliações econômicas sobre a terapia de manutenção com olaparibe em pacientes com câncer de ovário.....	70

CONFIDENCIAL

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Padrão de tratamento atual e proposto.	13
Figura 2. Duração da sobrevida livre de progressão a cada recidiva em mulheres com câncer de ovário. ...	20
Figura 3. Fluxograma de tratamento do câncer de ovário com foco na decisão clínica sobre o uso da terapia de manutenção.....	20
Figura 4. Esquema terapêutico recomendado para pacientes com carcinoma ressecável seroso de alto grau de acordo com Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2023).	22
Figura 5. Esquema terapêutico recomendado para pacientes com carcinoma inicialmente irressecável seroso de alto grau de acordo com Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2023).	23
Figura 6. Terapia de manutenção indicada para pacientes com câncer de ovário em estágio II a IV.	24
Figura 7. Papel dos inibidores de PARP na letalidade sintética.	27
Figura 8. Fluxograma PRISMA dos resultados da busca na literatura.....	32
Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de progressão olaparibe versus placebo em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e com mutação <i>BRCA1</i> e/ou <i>BRCA2</i> , que tiveram reposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina.....	35
Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão para a análise de subgrupos do estudo SOLO-1 olaparibe versus placebo em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e com mutação <i>BRCA</i> , que tiveram reposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina.	38
Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão e segunda sobrevida livre de progressão aos cinco anos de seguimento do tratamento com olaparibe versus placebo em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e com mutação <i>BRCA</i> , que tiveram reposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina.	40
Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global aos sete anos de seguimento do tratamento com olaparibe versus placebo em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e com mutação <i>BRCA</i> , que tiveram reposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina.....	43
Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier dos tempos até o primeiro e segundo tratamentos subsequentes aos sete anos de seguimento do olaparibe versus placebo em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e com mutação <i>BRCA</i> , que tiveram reposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina.....	44
Figura 14. Sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de progressão ajustada pela qualidade para o grupo olaparibe versus placebo em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e com mutação <i>BRCA1</i> , que tiveram reposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina.	49
Figura 15. Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta RoB2.	50
Figura 16. Representação esquemática dos estados de saúde do modelo. SLP: sobrevida livre de progressão ou morte; SPP: sobrevida pós progressão.....	56
Figura 17. Determinação do percentual de pacientes em cada estado de saúde em um modelo de sobrevida particionado de 3 estados.	57
Figura 18 Gráfico de tornado do modelo econômico de olaparibe <i>versus</i> placebo em pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado no SUS.....	69
Figura 19. Plano de custo-efetividade com as simulações da análise de sensibilidade probabilística do modelo econômico de olaparibe versus placebo em pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado.	70
Figura 20. Funil para identificação de pacientes elegíveis ao tratamento com olaparibe, ano base 2024.	72
Figura 21. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário da incorporação do olaparibe para pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado no SUS...	75

CONFIDENCIAL

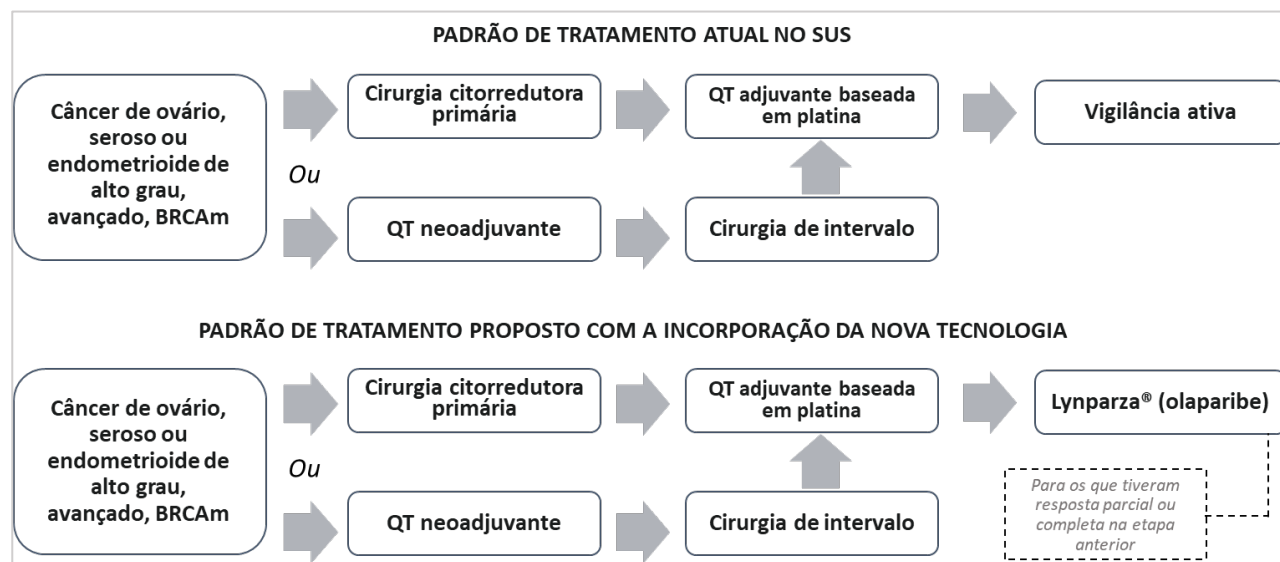
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

1 CONTEXTO

Lynparza® (olaparibe) está sendo proposto para a seguinte população elegível:

Tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, seroso ou endometriode de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de Lynparza® (olaparibe) no tratamento de consolidação da população descrita acima. O algoritmo de tratamento atual e proposto está ilustrado abaixo (figura 1).



Fonte: Elaboração própria

Figura 1. Padrão de tratamento atual e proposto.

2 DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1 Introdução e Epidemiologia

O câncer de ovário é o segundo tipo de tumor ginecológico mais comum e cerca de 95% dos casos são epiteliais. Do ponto de vista de desenvolvimento histológico, o câncer epitelial de ovário, tubas uterinas e carcinomas peritoneais são considerados uma única entidade clínica (1,2). Os carcinomas ovarianos epiteliais são classificados de acordo com subtipos histológicos, sendo o mais comum o seroso de alto grau que corresponde a cerca de 70% dos casos, seguido do subtipo endometriode (10%), de células claras (10%) e mucinosas (3%). Os tumores de células germinativas malignas representam o restante dos casos (3).

Globalmente, a incidência e a mortalidade por câncer de ovário aumentaram significativamente nas últimas décadas (4,5). Em 2020, o Observatório Global de Câncer da Organização Mundial de Saúde (GCO-GLOBOCAN) estimou a ocorrência de cerca de 314 mil novos casos e 207 mil mortes de câncer de ovário em todo o mundo, o que corresponde a uma incidência e taxa de mortalidade de 6,6 casos novos e 4,2 óbitos por 100.000 habitantes, respectivamente (6).

Apesar das maiores taxas de incidência observadas em países desenvolvidos, a mortalidade é mais elevada em países com menor nível de renda, incluindo o Brasil (7), o que pode estar associado à dificuldade de acesso à detecção precoce e tratamento adequado (8). De acordo com as Estimativas de Câncer do Instituto Nacional de Câncer (INCA) de 2023, no próximo triênio espera-se a ocorrência de 7.310 casos de câncer de ovário anualmente no Brasil, correspondendo a um risco estimado de 6,62 casos novos a cada 100 mil mulheres. O câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica mais comum afetando principalmente mulheres na pós-menopausa. A taxa de mortalidade aumenta significativamente a partir dos 50 anos e estudos epidemiológicos brasileiros mostraram um crescimento da mortalidade por câncer de ovário no Brasil de até 15,7% entre os anos de 1980 e 2014 (9,10).

2.2 História Natural da Doença

O câncer de ovário é uma doença insidiosa com sintomas iniciais inespecíficos como sensação de plenitude, dispepsia, edema, dor abdominal ou distensão, o que dificulta o diagnóstico diferencial e contribui para a detecção tardia da doença (11). Além disso, não existem métodos de rastreio eficientes, de forma que, atualmente, 67% dos casos são diagnosticados em estágios avançados (estágio FIGO III ou IV) no Brasil (12). Geralmente, pacientes com câncer de ovário apresentam mau prognóstico e uma taxa de sobrevida relativa em cinco anos de apenas 17% (13), percentual significativamente menor do que aquele observado para o câncer de mama, que pode chegar a 90% (14). Além disso, a maioria das mulheres diagnosticadas em estágio avançado apresentará episódios de recorrência da doença e, a cada um deles, a chance de cura diminui. A

mediana da sobrevida livre de progressão de pacientes com câncer de ovário após primeira progressão é de 18 meses e reduz-se a menos de cinco meses na quinta progressão (15).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer epitelial de ovário são idade, características reprodutivas (como idade da menarca, alterações menstruais, maternidade tardia e nuliparidade), histórico familiar de câncer de mama ou ovário e presença de mutações patogênicas nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2* (16). 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 associados ao estilo de vida são tabagismo, consumo de álcool, atividade física, alimentação, obesidade e diabetes (17).

O carcinoma epitelial ovariano é considerado uma doença relacionada à idade e pós-menopausa, uma vez que o risco é maior em mulheres com idade mais avançada, principalmente a partir dos 65 anos (18). Apesar disso, no Brasil a maioria dos casos se concentra na faixa etária entre 50 e 59 anos e mais de 60% das pacientes têm idade menor que 60 anos (19).

BRCA como fator de risco

BRCA1 e *BRCA2* são genes supressores de tumor envolvidos no reparo de DNA que estão fortemente relacionados à incidência do câncer de ovário (21). A prevalência da mutação varia de acordo com a etnicidade, região geográfica, idade ao diagnóstico e história familiar (22). De acordo com a literatura, o percentual de mulheres com câncer de ovário que apresentam a variação patogênica pode variar entre 6% e 15%. No Brasil, estudos encontraram prevalências de até 24% (23).

Mulheres que possuem mutação no gene *BRCA1* apresentam um risco de desenvolvimento da doença ao longo da vida de cerca de 40 a 50%, enquanto a mutação do *BRCA2* leva a um risco de cerca de 10 a 20% (24). O manejo clínico de mulheres com mutação identificada consiste na prevenção do câncer e detecção precoce. No entanto, apesar das medidas profiláticas, muitas mulheres portadoras de mutações patogênicas nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2* já terão desenvolvido o câncer no momento da testagem genética (24).

Ambos os genes *BRCA1* e *BRCA2* codificam 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 alterações nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2* são deficientes na reparação de rupturas na fita dupla de DNA, o que leva à ativação de outros mecanismos de reparo potencialmente mutagênicos como, por exemplo, a união de extremidade não homóloga, levando à instabilidade genômica e subsequente oncogênese (26).

O conhecimento sobre o *status* mutacional do gene *BRCA* da paciente é um importante marcador para o delineamento de estratégias de tratamento, visto que as mulheres portadoras de mutação patogênica apresentam maior sensibilidade à quimioterapia à base de platina (27).

2.3 Diagnóstico do câncer de ovário

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário do Ministério da Saúde (MS), publicadas em 2019 (11), a ultrassonografia transvaginal pode ser empregada em lesões ovarianas para sugerir se o tumor tem características benignas ou malignas. Exames de imagem como tomografia computadorizada, ressonância magnética e PET-CT são úteis para determinar a extensão da doença. O emprego da laparoscopia diagnóstica também é possível sendo considerada um procedimento seguro e apresenta vantagens para a avaliação da distribuição do tumor e planejamento da ressecção cirúrgica de forma a atingir uma citorredução ótima.

A análise laboratorial do biomarcador tumoral CA-125, é de grande importância clínica. Sua expressão encontra-se aumentada em cerca de 90% das pacientes com câncer epitelial de ovário e, atualmente, o CA-125 é o único biomarcador a doença. Apesar de não ser utilizado rotineiramente para fins diagnósticos, este marcador é útil no acompanhamento das pacientes, uma vez que reflete a atividade tumoral (11).

2.4 Estadiamento e classificação do câncer de ovário

Segundo a DDT do MS, o câncer de ovário é uma doença estadiada cirurgicamente. A avaliação cirúrgica adequada requer uma inspeção completa do peritônio e da cavidade abdominal e seus conteúdos, bem como a avaliação dos espaços retroperitoneais e de linfonodos (11). Atualmente, não existe método diagnóstico não invasivo que substitua o estadiamento cirúrgico.

O estadiamento é determinado pelas classificações internacionais da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) (28), *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (29) e União Internacional contra o Câncer (UICC) (30) e encontra-se resumido no quadro 1.

Quadro 1. Estadiamento do câncer de ovário.

Estádio I (EC I)
Tumor 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 associados 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.
Estádio II (EC II)
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.
Estádio III (EC III)
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.
Estádio IV (EC IV)
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)

Fonte: Ministério da Saúde, 2019 (11); FIGO, 1989 (28); AJCC, 2002 (29); UICC, 2017 (30).

2.5 Impacto psicossocial e econômico do câncer de ovário

O comprometimento do bem-estar físico e emocional de pacientes em decorrência do câncer de ovário é marcante, principalmente no câncer recorrente (15,31). Um estudo realizado na Austrália verificou que mais de 40% das pacientes apresentaram ansiedade e depressão durante o seu tratamento ou durante três anos de seguimento. Para 42% das pacientes afetadas, esta foi a sua primeira experiência com distúrbios dessa natureza. Além disso, mais de 50% das pacientes não receberam suporte psicológico ou tratamento medicamentoso adequados para sua condição clínica (17).

Grande parcela das sobreviventes de câncer de ovário vivencia mudanças negativas relacionadas à sexualidade e percepção corporal (32). A revisão sistemática conduzida Logue *et al.* (33) sobre morbidade

psicossocial entre mulheres com câncer de ovário, encontrou que aproximadamente 77% das pacientes relatam dor durante a relação sexual e percepção diminuída da imagem corporal, diminuição do interesse sexual (31%) e diminuição da atividade sexual (46%) (33). Mesmo para pacientes diagnosticadas em estágios iniciais doença, Matulonis *et al.* relataram que a dimensão da sexualidade relacionada à qualidade de vida das pacientes é afetada significativamente (34).

Além dos impactos psicossociais, o câncer de ovário também representa um importante ônus econômico. Um estudo conduzido entre 2009 e 2012 que incluiu mulheres com câncer de ovário que receberam tratamento com cirurgia e quimioterapia adjuvante nos Estados Unidos observou que o custo médico médio por paciente foi de 93.632 USD no primeiro ano de tratamento. Os custos ambulatoriais (que incluem quimioterapia intravenosa) e hospitalares foram responsáveis por 58,3% e 37,8% destes custos respectivamente; já o custo com medicamentos orais para tratamento ambulatoriais foi responsável por 3,8% dos custos (35).

Angioli *et al.* (36) conduziram um estudo a fim de investigar a carga econômica relacionada aos cuidadores de pacientes com câncer de ovário avançado na Itália entre 2009 e 2014. Dentre 146 cuidadores que tinham emprego, foi reportada uma perda média de horas trabalhadas de 8,7% e perda de produtividade de cerca de 20%. O custo total com o cuidado informal, que inclui transporte e perda de horas de trabalho, dentre outros, foi de 1.888.732 EUR por ano, ou seja, um custo médio anual de 10.981 EUR por cuidador.

Como demonstrou o estudo de mundo real conduzido por Gilbert *et al.* (37) no Canadá, os custos de tratamento do câncer de ovário aumentam de acordo com o número de recidivas da doença. Neste estudo que incluiu 120 pacientes entre 2010 e 2014, o custo médio do tratamento da primeira recidiva foi de 57.277 CAD. Após a segunda e a terceira recidivas, esses custos aumentaram em cerca de 38% (72.374 CAD) e 86% (97.243 CAD), respectivamente.

Já no Brasil, o estudo conduzido por Santana *et al.* (38) que utilizou dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), identificou um total de 119.887 hospitalizações por câncer de ovário entre 2009 e 2019. O tempo médio de internação foi 5,6 dias e a taxa de mortalidade intra-hospitalar 9,9%. O custo total das hospitalizações somou 86.547.971 USD. Foi observado um aumento significativo do número de hospitalizações e custos associados no período analisado. De acordo com os autores, estes resultados sugerem um importante impacto econômico do cuidado do câncer de ovário ressaltando a importância da prevenção, diagnóstico precoce e acesso a terapias mais eficazes. Okumura & Saar realizaram um estudo de coorte retrospectivo que incluiu mulheres com câncer de ovário recém diagnosticado entre os anos de 2017 e 2018 tratadas no Instituto Nacional de Câncer. O microcusteio sobre o uso de recursos médicos utilizados para o tratamento destas pacientes mostrou que o gasto médio com o tratamento destas pacientes foi de R\$ 153,37±39,00, sendo os custos relacionados à hospitalização das pacientes os mais relevantes (39).

A neoplasia de ovário está associada a uma significativa morbimortalidade e inflige importante dano psicossocial e limitações nas atividades diárias às pacientes, principalmente dentre aquelas com doença recidivada. Além disso, gera um custo relevante para o sistema de saúde, principalmente quando se considera a alta incidência de recorrências da doença. Neste contexto, a disponibilidade de tratamentos que proporcionem a remissão sustentada e potencialmente a cura já na primeira linha de tratamento traria benefícios relevantes para pacientes e para o sistema de saúde (40).

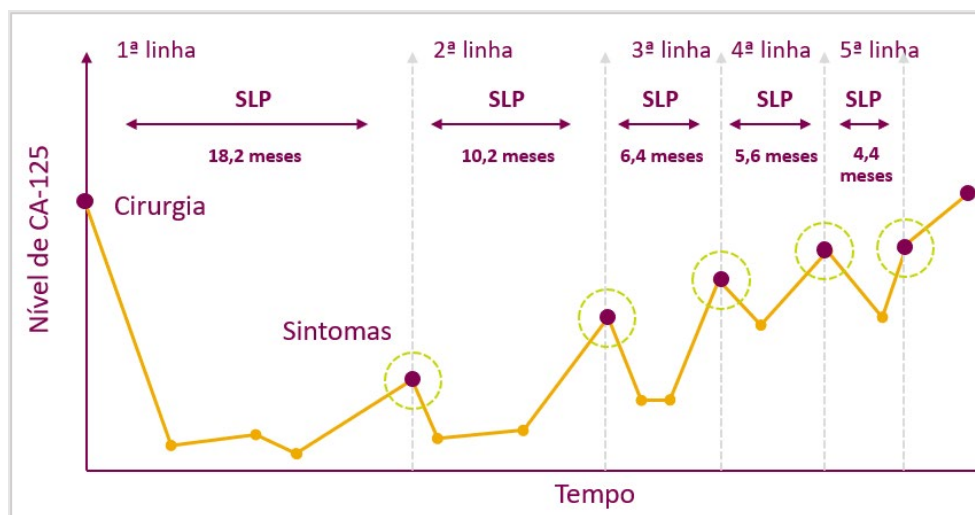
2.6 Tratamento do câncer de ovário

De acordo com a DDT do MS de 2019, o tratamento deste tipo de câncer pode apresentar potencial curativo ou paliativo, de acordo com o estágio da doença e grau de diferenciação tumoral (11). Para a população abordada nesse dossiê, o algoritmo de tratamento descrito na DDT consiste em cirurgia citorrredutora primária seguido de quimioterapia adjuvante ou quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia de intervalo e quimioterapia adjuvante.

A cirurgia citorrredutora abrange a ressecção completa de todas as lesões visíveis. Uma citorredução ótima significa a ressecção macroscópica completa de todas as lesões. A quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante padrão da primeira linha de tratamento consiste no uso de taxano (paclitaxel) e compostos de platina (cisplatina ou carboplatina) por seis ciclos (11).

Após quimioterapia convencional em primeira linha, cerca de 70% das pacientes apresentam resposta completa ou parcial no curto prazo. No entanto, até 80% das pacientes com resposta podem sofrer recidiva (42). Assim, com o objetivo de manter a resposta à quimioterapia em primeira linha por um período maior e evitar a progressão da doença, o conceito de terapia de manutenção surgiu como uma forma de prolongar o intervalo livre de progressão e a sobrevida global das pacientes que apresentam tumores sob controle de acordo com os critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (42,43).

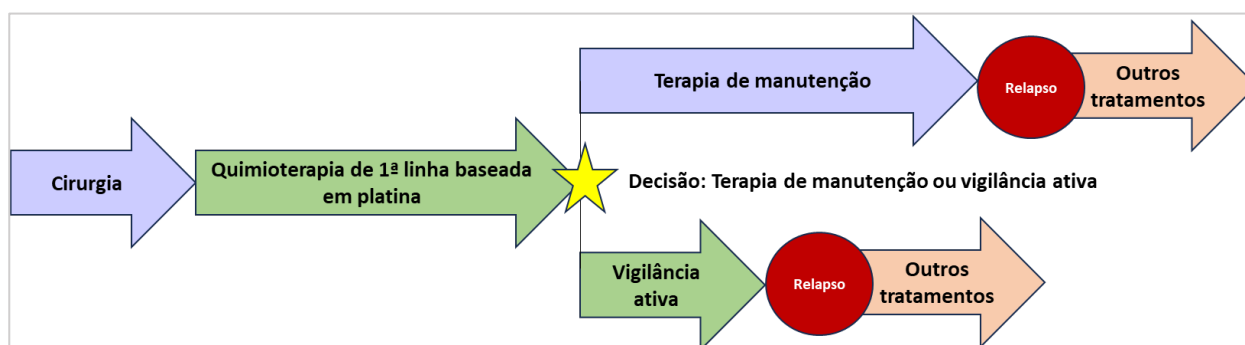
De fato, o tratamento convencional da doença, baseado em cirurgia e quimioterapia, permaneceu sem grandes modificações desde a década de 60. As pacientes tratadas apenas com quimioterapia convencional seguida por vigilância ativa apresentam alto risco de recorrência e a sobrevida livre de progressão reduz-se a cada recidiva, passando de cerca de 18,2 meses após a primeira linha de tratamento para apenas 4,4 meses na quinta linha de tratamento (figura 2) (15).



Fonte: Adaptado de Hanker, 2012 (15). SLP: sobrevida livre de progressão.

Figura 2. Duração da sobrevida livre de progressão a cada recidiva em mulheres com câncer de ovário.

Neste contexto, a intenção curativa ou remissão sustentada em longo prazo como objetivo de tratamento após a primeira linha representa uma necessidade. Isso porque, uma vez recorrente, a doença raramente é curável e se torna eventualmente resistente a intervenções, o que culmina na morte da paciente (45). A terapia de manutenção tem por objetivo sustentar este intervalo livre de doença e proporcionar a possibilidade de cura da paciente, bem como mitigar os impactos clínicos, psicossociais e econômicos decorrentes da progressão da doença e das toxicidades das linhas quimioterápicas subsequentes (46). A terapia de manutenção é indicada para pacientes que apresentam resposta completa ou parcial à quimioterapia à base de platina de primeira linha, devendo ser iniciada logo após o término desta. A fase de manutenção consiste no uso de medicamentos com o objetivo prolongar a sobrevida livre de progressão e, consequentemente, a sobrevida global das pacientes, aumentando as chances de cura (figura 3).



Fonte: Adaptado de Ray-Coquard et al., 2020 (47)

Figura 3. Fluxograma de tratamento do câncer de ovário com foco na decisão clínica sobre o uso da terapia de manutenção.

CONFIDENCIAL

Nos últimos anos, grandes esforços vêm sendo empreendidos para a pesquisa e desenvolvimento de novas opções terapêuticas para uso em terapias de manutenção. Diferentes agentes quimioterápicos e biológicos foram estudados. Nesse sentido, um dos mais importantes avanços da última década foi, reconhecidamente, o desenvolvimento dos medicamentos inibidores de PARP como é o caso do olaparibe (48).

Todas as células possuem mecanismos de reparo redundantes que protegem o DNA de danos que ocorrem como resultado do ciclo celular normal, insultos ambientais ou quimioterapia citotóxica. Porém, a ocorrência de mutações em genes de reparo pode afetar via da qual fazem parte, o que aumenta o risco de transformações malignas e resistência à quimioterapia (1). Assim, a proteção das células contra o dano do DNA ou a recuperação das funções de reparo tem sido o alvo principal das pesquisas sobre novos agentes terapêuticos. A enzima PARP tem a função de reconhecer e reparar a fita simples de DNA. Na ausência de reparo da fita única, a célula evolui para quebra de fita dupla do DNA (que é reparada pela via de recombinação homóloga na qual fazem parte os genes *BRCA1* e *BRCA2*). Pesquisas demonstraram que as células que perderam o mecanismo de reparo de fita dupla (como nas mutações de *BRCA1* ou 2) são particularmente sensíveis à inibição da PARP, uma vez que o não reparo da quebra de fita dupla levaria a morte celular. Este termo é denominado de letalidade sintética. Esses dados sugeriram, então, que os inibidores de PARP poderiam ser úteis para o tratamento de mulheres com câncer de ovário associado a mutações no gene *BRCA* ao impedirem que células cancerosas reparem seu DNA, induzindo a morte celular e reduzindo, assim, o risco de recidiva da doença (48).

A terapia de manutenção no câncer de ovário com o uso de inibidores da PARP trouxe uma mudança de paradigma e uma nova perspectiva para médicos e pacientes, na medida em que aumenta significativamente as chances de remissão prolongada e de cura da doença, o que não seria alcançado com as estratégias terapêuticas convencionais até então disponíveis (42,43,49,50). Diferentes diretrizes nacionais e internacionais publicadas em 2023 recomendam a terapia de manutenção com terapias-alvo em pacientes com carcinomas ovarianos serosos ou endometrióides de alto grau (41,50,51).

2.6.1 Tratamentos recomendados por diretrizes nacionais e internacionais

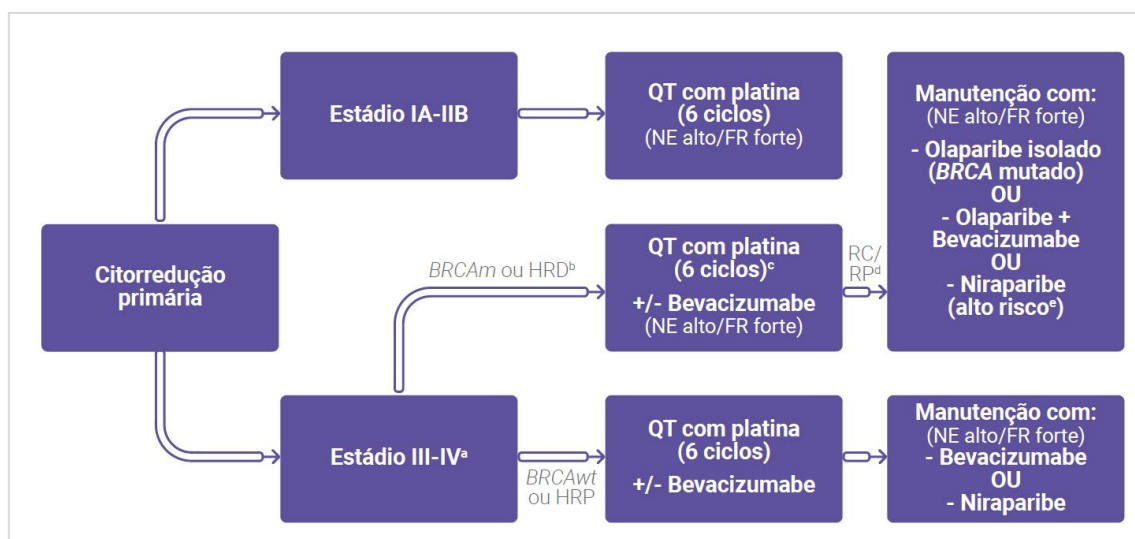
Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para Neoplasia Maligna de Ovário do Ministério da Saúde – 2019

Segundo a última atualização da DDT para a neoplasia maligna epitelial de ovário do MS, publicada em janeiro de 2019, o tratamento deste tipo de câncer é definido pelo estágio da doença e grau de diferenciação tumoral (11). A DDT destaca que novas classes de medicamentos estão sendo estudadas,

dentre eles, olaparibe, um inibidor das enzimas PARP. No entanto, convém ressaltar que à época da elaboração desta DDT, os estudos clínicos do olaparibe ainda estavam em andamento, e os resultados de sobrevida global foram publicados apenas em 2023 (50).

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) – 2023

De acordo com as diretrizes da SBOC publicadas em 2023, o tratamento de pacientes com doença ressecável deve ser realizado com a citorredução cirúrgica seguido de quimioterapia adjuvante. Para pacientes com estágios III e IV, recomenda-se a terapia à base de platina e quimioterapia intraperitoneal para alguns casos (41). Para a população em avaliação nesse dossiê, ou seja, com câncer epitelial de ovário de alto grau (seroso ou endometrióide de alto grau), avançado (estágio FIGO III ou IV), recém diagnosticado e com mutação *BRCA* 1/2 as diretrizes recomendam que após a resposta à quimioterapia com platina adjuvante a paciente deve receber olaparibe na manutenção. *BRCA* (figura 4). O tempo de tratamento recomendado com olaparibe é de no máximo 24 meses.



Fonte: Reproduzido de SBOC, 2023 (41). RC: remissão completa; RP: remissão parcial; NE: nível de evidência; FR: força de recomendação.

^a Pacientes com doença de ECIII irressecável ou ECIV mais provavelmente serão submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

^b Status *BRCA* mutado definido pela presença de mutações somáticas ou germinativas. Status de HRD avaliado através de teste específico.

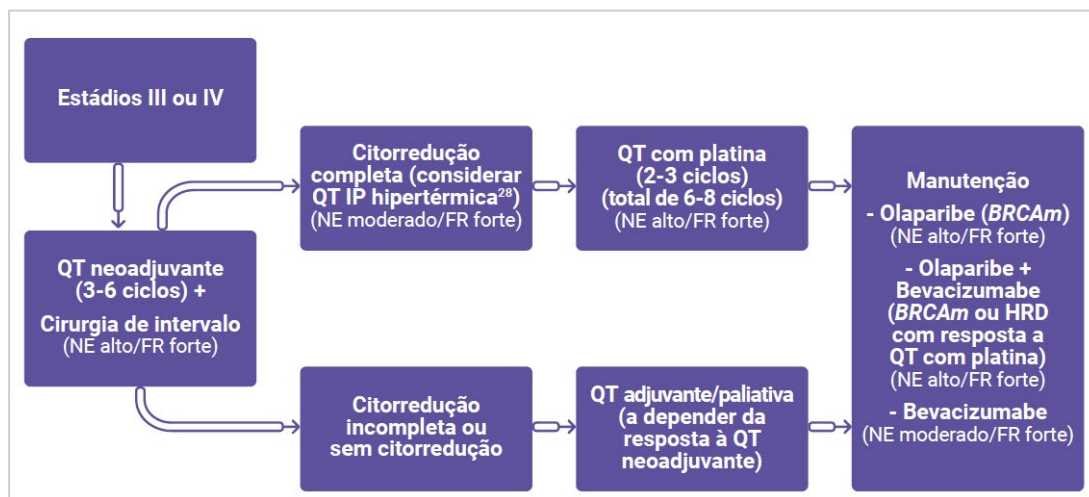
^c Há dados na literatura que suportam o tratamento com veliparibe associado à quimioterapia com platina e taxano seguido de manutenção com os inibidores de PARP, em pacientes com carcinomas serosos de alto grau de ECIII-IV. Em análise de subgrupo, o benefício do tratamento com inibidores de PARP parece restringir-se a pacientes com mutações em *BRCA* ou com HRD, avaliada através de teste específico.

^d Se resposta parcial ou completa à terapia com platina.

^e Alto risco: Estádio clínico III candidato à neoadjuvância ou com doença residual após citorredução primária; Todos IV.

Figura 4. Esquema terapêutico recomendado para pacientes com carcinoma ressecável seroso de alto grau de acordo com Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2023).

Para pacientes com tumor inicialmente irresssecável, estágios III ou IV, recomenda-se a quimioterapia neoadjuvante por três a seis ciclos a base de platina, seguida de cirurgia de intervalo e mais 3-4 ciclos de quimioterapia. Para a manutenção dessas pacientes, o uso de olaparibe em monoterapia é recomendado para população BRCA 1/2 mutada (figura 5) (41).



Fonte: Reproduzido de SBOC, 2023 (41). QT: quimioterapia; IP: intraperitoneal; NE: nível de evidência; FR: força de recomendação.

Figura 5. Esquema terapêutico recomendado para pacientes com carcinoma inicialmente irresssecável seroso de alto grau de acordo com Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2023).

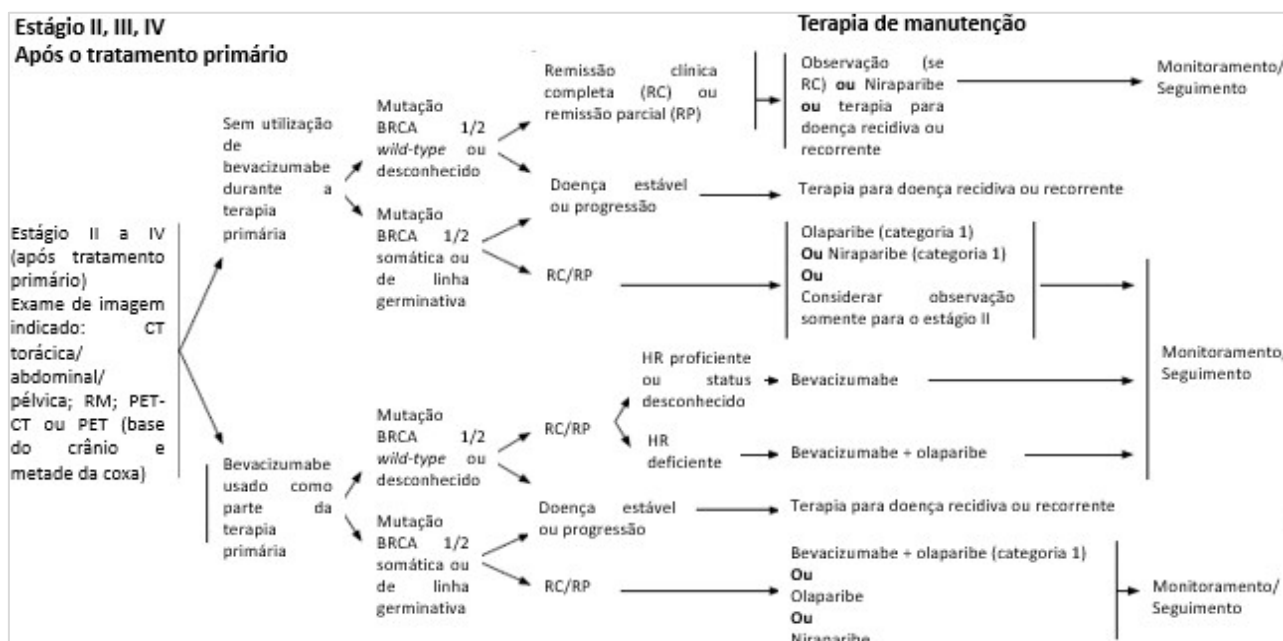
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2023

Segundo o *guideline* do NCCN publicado em 2023 (51) para pacientes com câncer de ovário, a cirurgia e a laparotomia com histerectomia total abdominal representam o tratamento primário em mulheres elegíveis quando a manutenção da fertilidade não é desejada. No caso de pacientes em estágios III e IV ressecáveis devem seguir com cirurgia e quimioterapia adjuvante e no caso de tumores irresssecáveis ou que não são boas candidatas à cirurgia, deve ser considerada a quimioterapia neoadjuvante com cirurgia de intervalo.

Para pacientes classificadas nos estágios II a IV, indica-se quimioterapia baseada em platina intravenosa ou intraperitoneal. O tratamento intravenoso pode ser realizado com combinação de paclitaxel e carboplatina; docetaxel e carboplatina; carboplatina combinada à doxorrubicina lipossomal peguilada; ou regimes combinados de paclitaxel, carboplatina e bevacizumabe.

A terapia de manutenção é indicada para pacientes em estágios II a IV com remissão completa ou parcial após a quimioterapia à base de platina de primeira linha. Para a população avaliada nesse dossiê, o

tratamento com olaparibe em monoterapia é recomendado para pacientes *BRCA* mutados que apresentaram resposta completa ou parcial em relação à terapia prévia (figura 6). O tratamento com olaparibe é recomendado até a progressão da doença ou 24 meses, o que ocorrer primeiro.



Fonte: Adaptado de NCCN, 2023 (51). CT: tomografia computadorizada; RC: remissão completa; RP: remissão parcial; RM: ressonância magnética; PET: tomografia por emissão de pósitrons; PET-CT: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; HR: recombinação homóloga.

Figura 6. Terapia de manutenção indicada para pacientes com câncer de ovário em estágio II a IV.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) – 2022

Olaparibe é indicado para pacientes com câncer de ovário epitelial seroso ou endometrióide de alto grau, estágio III-IV, recém-diagnosticado, cuja doença está em resposta completa ou parcial à quimioterapia à base de platina de primeira linha, com variantes patogênicas germinativas ou somáticas ou prováveis patogênicas nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* (52). A duração de tratamento recomendada é de 24 meses.

European Society for Medical Oncology (ESMO) - 2019

De acordo com as recomendações da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), pacientes com câncer de ovário que apresentam mutação *BRCA* e resposta parcial ou completa à quimioterapia de primeira linha baseada em platina devem receber tratamento de manutenção com um inibidor de PARP por dois anos no caso do olaparibe e três anos para niraparibe (53).

3 NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS

O câncer de ovário permanece como importante causa de morbimortalidade entre as mulheres. O tratamento atualmente oferecido às mulheres diagnosticadas com a doença assistidas no SUS consiste em uma abordagem datada dos anos 60 e, apesar de por muitas décadas ter representado o melhor tratamento disponível para estas pacientes (11), possui muitas limitações e apresenta baixas chances de prolongamento da sobrevida livre de progressão e cura da doença (15).

Neste contexto, o desenvolvimento das terapias de manutenção veio revolucionar o tratamento das pacientes com câncer de ovário, proporcionando pela primeira vez a possibilidade de cura para pacientes com doença avançada. Ao aumentar o tempo livre de progressão, as terapias de manutenção baseadas em inibidores de PARP, como o olaparibe, reduzem o número de episódios de recaída e de tratamentos subsequentes.

Diante de seus comprovados benefícios (50,54,55), o Lynparza® (olaparibe) é recomendado como terapia de manutenção em primeira linha de pacientes com câncer de ovário avançado por diferentes agências e entidades médicas internacionais (51–53). No Brasil, as mulheres atendidas na Saúde Suplementar também já tiveram seu direito de acesso ao olaparibe garantido em 2022, quando o medicamento foi incluído no rol de procedimentos de cobertura obrigatória pela Agência Nacional de Saúde Suplementar para esta indicação (56).

No entanto, as mulheres com câncer de ovário atendidas no SUS ainda não possuem acesso aos benefícios desta tecnologia e, atualmente, contam apenas com a vigilância ativa após o tratamento de quimioterapia com platina em primeira linha. Desta forma, considera-se que a incorporação do olaparibe para terapia de manutenção de mulheres com câncer de ovário avançado com mutação patogênica nos genes de *BRCA1* e/ou *BRCA2* irá suprir uma importante necessidade atualmente não atendida com reflexos positivos para a história natural da doença e qualidade de vida das pacientes, além de seu potencial de mitigação do impacto socioeconômico relacionado à esta neoplasia.

4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

4.1 Situação Regulatória

Lynparza® (olaparibe) é um inibidor das enzimas PARP, cuja formulação em cápsulas foi aprovada em 2016 pela ANVISA (MS 1.1618.0255), a partir de estudo de fase II (57) com pacientes adultas com carcinoma de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometrióide, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina (58).

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 (59) 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 (60).

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 (61).

Lynparza® (olaparibe) em comprimidos encontra-se aprovado pelo FDA para tratamento de pacientes com câncer de ovário desde agosto de 2014 para o tratamento do câncer de ovário recorrente (62). Em 2018 o FDA ampliou a autorização de uso do Lynparza® para terapia de manutenção do câncer de ovário avançado recentemente diagnosticado com mutação somática ou germinativa do *BRCA* (63). Em 2018, a agência de medicamentos europeia (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 (64).

4.2 Mecanismo de ação

Lynparza® (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 o crescimento tumoral *in vivo*, seja administrado como monoterapia ou em combinação com quimioterapias estabelecidas (61).

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 é que, após a modificação da cromatina, a PARP

deve se auto modificar e se dissociar 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, isso impede a dissociação da PARP e a prende ao DNA, bloqueando, desta maneira, o reparo (48). 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. Porém, em células tumorais com ausência de componentes funcionais de reparo por recombinação homóloga, como *BRCA1* e *BRCA2*, 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 (65). Após vários ciclos de replicação, a instabilidade genômica atinge níveis intoleráveis e resulta na morte das células cancerosas, fenômeno conhecido como letalidade sintética (figura 7). Isso se dá pelo fato de que as células cancerosas possuem maior acúmulo de dano no DNA quando comparadas 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 (65).

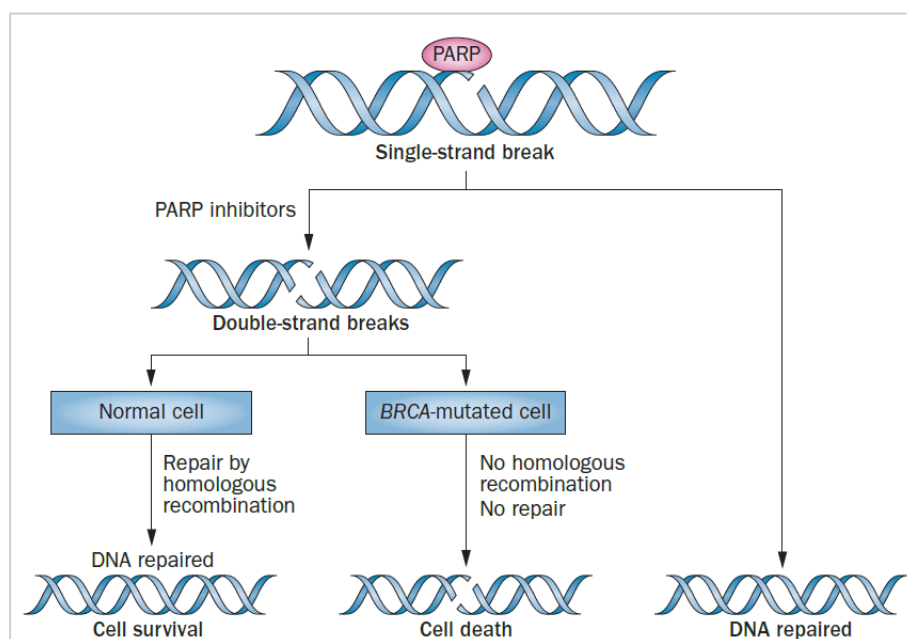


Figura 7. Papel dos inibidores de PARP na letalidade sintética.

A PARP liga-se à fita simples no DNA e recruta outras enzimas para reparar o dano no DNA. Falhas nesse processo podem levar à quebra da fita dupla durante a replicação do DNA. Assim, a inibição da PARP pode induzir a mais danos no DNA. No entanto, os danos no DNA, que são ocorrências frequentes em cada ciclo celular, também podem ser reparados por meio de mecanismos alternativos de recombinação homóloga. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* codificam componentes-chave dessas vias de reparo por recombinação

homóloga e, portanto, os tumores com mutações *BRCA* são intrinsecamente deficientes em reparo de DNA. Essa vulnerabilidade é a base para a terapia com inibidores de PARP em pacientes com mutação *BRCA*. Os danos no DNA que ocorrem após a inibição da atividade da PARP não podem ser adequadamente reparados nesses cânceres e eventualmente resultam em instabilidade cromossômica, interrupção do ciclo celular e subsequente morte celular por apoptose. Como os processos de reparo de DNA permanecem intactos em células não cancerosas, que geralmente retêm pelo menos uma cópia funcional de ambos os genes *BRCA1* e *BRCA2*, a inibição da PARP leva a morte seletiva das células cancerosas, poupando o tecido normal. Fonte: Reproduzido de Sonnenblick et al, 2014 (66).

4.3 Posologia e modo de administração

Lynparza® (olaparibe) em comprimidos deve ser administrado por via oral em uma dose de 300 mg (2 comprimidos de 150 mg), duas vezes ao dia, totalizando uma dose diária de 600 mg. Comprimidos de 100 mg estão disponíveis para redução de dose em casos de eventos adversos ou toxicidade. Recomenda-se a continuação do tratamento por dois anos ou até a progressão da doença subjacente (61).

5 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de Lynparza® (olaparibe) como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, seroso ou endometriode de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina

5.1 Revisão Sistemática da Literatura

5.1.1 Pergunta de Pesquisa

Para a revisão sistemática da literatura, a seguinte pergunta estruturada foi definida:

Pergunta: Lynparza® (olaparibe) é eficaz e seguro no tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, seroso ou endometriode de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes *BRCA1/2*, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina *versus* vigilância ativa (placebo)?

A estratégia PICO correspondente é apresentada no quadro 2.

Quadro 2. Pergunta estruturada e acordo com a estratégia PICO.

P - População	Pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, seroso ou endometriode de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina
I - Intervenção	Lynparza® (olaparibe) como tratamento de manutenção.
C - Comparador	Vigilância ativa (placebo) como tratamento de manutenção ¹
O - Desfechos	Desfecho Primário: sobrevida livre de progressão (SLP1). Desfechos Secundários: sobrevida global (SG); segunda sobrevida livre de progressão (SLP2); segurança e tolerabilidade e qualidade de vida.
Tipos de Estudo	Ensaio clínico randomizado (fase II ou III) e revisões sistemáticas com ou sem metanálise.

¹Atualmente não existem outras terapias de manutenção com inibidores de PARP recomendadas para uso no SUS.

CONFIDENCIAL

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

5.1.2 Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta estruturada e acordo com a estratégia PICO, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, EMBASE, *The Cochrane Library* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca foi realizada em 07 de março de 2023 e atualizada em 22 de setembro de 2023.

As estratégias de busca foram elaboradas de acordo com o vocabulário controlado de cada uma das bases pesquisadas e incluíram apenas descritores relacionados à doença e à intervenção a fim de aumentar a sensibilidade da busca (quadro 3). Não foram utilizados limites de idioma ou de tempo. A triagem dos estudos foi realizada com o *software* Rayyan (67) por dois investigadores independentes e as divergências resolvidas por consenso, em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade e seleção final.

Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	((("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" OR "Ovarian Neoplasms")) AND (("olaparib" [Supplementary Concept] "AZD 2281" OR "AZD2281" OR "AZD-2281" OR "Lynparza" OR "olaparib")) 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])))))	585
Embase	#1,'ovary tumor'/exp OR 'ovarian neoplasia' OR 'ovarian neoplasm' OR 'ovarian neoplasms' OR 'ovarian tumor' OR 'ovarian tumour' OR 'ovarium tumor' OR 'ovarium tumour' OR 'ovary neoplasm' OR 'ovary tumor' OR 'ovary tumor treatment' OR 'ovary tumour' OR 'ovary tumour treatment' OR 'ovary cancer'/exp OR 'cancer, ovary' OR 'malignant ovary tumor' OR 'malignant ovary tumour' OR 'ovarial cancer' OR 'ovarian cancer' OR 'ovarium cancer' OR 'ovary cancer' #2,"olaparib"/exp OR '1 (cyclopropylcarbonyl) 4 [2 fluoro 5 [(4 oxo 3, 4 dihydrophthalazin 1 yl) methyl] benzoyl] piperazine' OR '4 [[3 [[4 (cyclopropylcarbonyl) 1 piperazinyl] carbonyl] 4 fluorophenyl] methyl] 1 (2h) phthalazinone' OR '4 [[3 [[4 (cyclopropylcarbonyl) piperazin 1 yl] carbonyl] 4 fluorophenyl] methyl] phthalazin 1 (2h) one' OR '4 [3 (4 cyclopropanecarbonylpiperazine 1 carbonyl) 4 fluorobenzyl] 2h phthalazin 1 one' OR 'azd 2281' OR 'azd2281' OR 'ku 0059436' OR 'ku 59436' OR 'ku0059436'	450

	#3,"#1 AND #2" #4,"randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis'" #5,"#3 AND #4" #5 NOT 'conference abstract'/it	
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees #2"Ovarian Cancer" OR "Cancer, Ovary" OR "Ovary Cancer" OR "Cancers, Ovary" OR "Ovary Cancers" OR "Cancer, Ovarian" OR "Cancers, Ovarian" OR "Cancer of Ovary" OR "Ovarian Cancers" OR "Cancer of the Ovary" OR "Ovary Neoplasms" OR "Ovary Neoplasm" OR "Neoplasms, Ovarian" OR "Ovarian Neoplasm" OR "Neoplasms, Ovary" OR "Neoplasm, Ovary" OR "Neoplasm, Ovarian" #3 #1 OR #2 #4 "olaparib" OR "AZD 2281" OR "AZD2281" OR "AZD-2281" OR "Lynparza" #5 #3 AND #4	9
LILACS	("Neoplasias Ovarianas" OR "Ovarian Neoplasms" OR "Ovarian Cancer" OR "Neoplasias Ováricas" OR "Câncer Ovariano" OR "Câncer de Ovário") [Palavras] and ("olaparib" OR "lynparza" OR "olaparibe") [Palavras]	0
Total de referências selecionadas		6

5.1.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos artigos completos que atendessem aos critérios definidos de acordo com a estratégia PICO (quadro 2). Estudos envolvendo subpopulações específicas ou estudos que incluíssem outras intervenções foram excluídos.

5.1.4 Resultados da busca

A busca resultou na identificação de um total de 1.018 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de 26 estudos para leitura de texto completo. Destes, seis estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (figura 8) os quais referem-se ao mesmo ensaio clínico SOLO-1 (NCT 01844986).

A lista dos estudos excluídos na fase de leitura de texto completo bem como os motivos da exclusão é apresentada no Apêndice 1. O resumo das principais características e resultados das publicações selecionadas são apresentados no Apêndice 2.

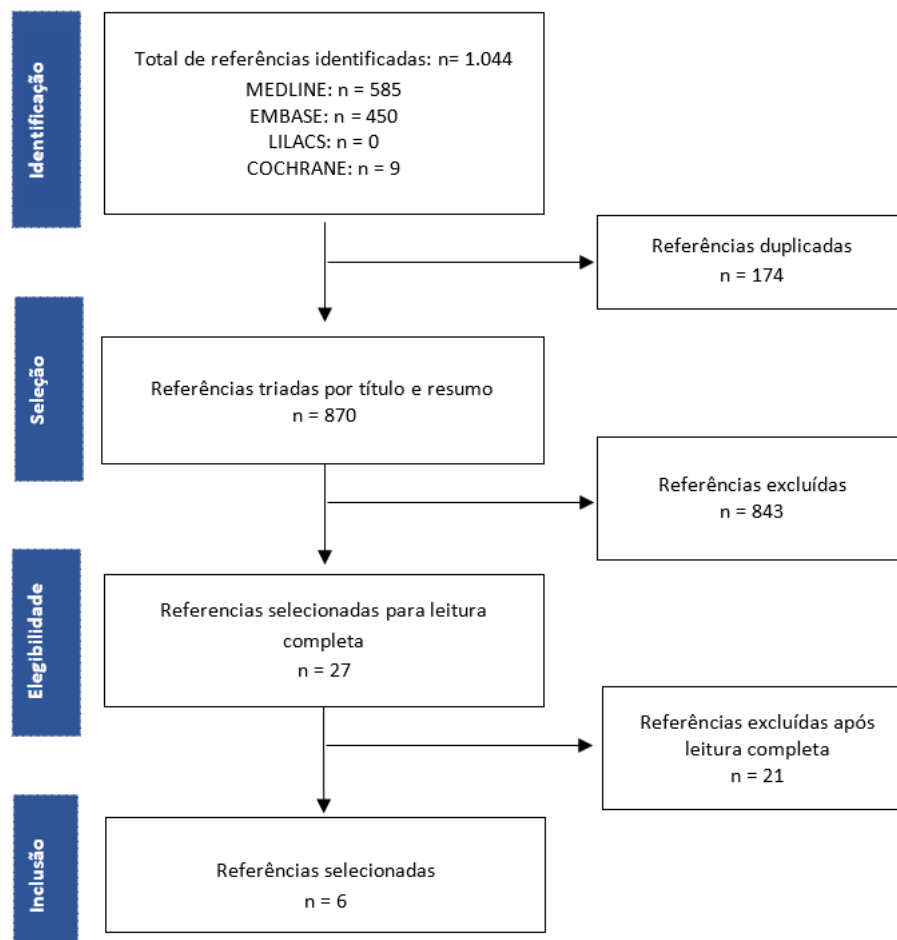


Figura 8. Fluxograma PRISMA dos resultados da busca na literatura.

5.1.5 Descrição dos estudos selecionados

Todas as publicações selecionadas referem-se ao mesmo estudo clínico, SOLO-1 (NCT 01844986). O SOLO-1 é um estudo clínico randomizado de fase III, duplo cego controlado por placebo cujo objetivo foi avaliar a eficácia do uso de olaparibe como terapia de manutenção em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), seroso ou endometriode de alto grau, avançado (estágio FIGO III ou IV) e com mutação em *BRCA1*, *BRCA2* ou ambos, que tiveram reposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina. O tempo de seguimento total das pacientes foi de sete anos. A seguir, serão descritos os resultados deste estudo de acordo com as respectivas publicações.

Moore et al., 2018 (54) - Resultados do SOLO-1 aos 3 anos de seguimento

A publicação de Moore *et al.*, 2018 (54) relata os resultados da análise primária (data de corte maio de 2018) do ensaio clínico SOLO-1. Neste estudo foram consideradas elegíveis pacientes com 18 anos ou mais, recém-diagnosticadas com câncer de ovário seroso ou endometrióide de alto grau, incluindo tubas uterinas ou peritoneal primário. Foram incluídas no estudo:

- Pacientes no estágio III submetidas à cirurgia citorrredutora antes da quimioterapia (cirurgia *upfront*) ou após início deste tratamento, mas antes de finalizar a quimioterapia (cirurgia de intervalo).
- Pacientes no estágio IV submetidas à biópsia, ou cirurgia citorrredutora pré-quimioterapia, ou durante a quimioterapia.
- Pacientes com mutações somáticas ou germinativas do *BRCA1* e/ou *BRCA2* deletórias 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 razão de 2:1 para receber 300 mg de olaparibe ou placebo duas vezes ao dia. A randomização foi estratificada de acordo com a resposta à quimioterapia baseada em platina (completa ou parcial). O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelos investigadores. Os desfechos secundários foram a segunda SLP, sobrevida global (SG), tempo desde a randomização até a primeira terapia subsequente ou morte (TFST), tempo desde a randomização até segunda terapia subsequente ou morte (TSST), qualidade de vida relacionada à saúde medida com o instrumento *Trial Outcome Index* do *Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer* (FACT-O) e desfechos de segurança. Os dados de eficácia e qualidade de vida foram analisados por intenção de tratar (todas as pacientes randomizadas, independentemente da intervenção que receberam). Já os dados de segurança foram avaliados na população de segurança (todas as pacientes que receberam pelo menos uma dose da intervenção do estudo).

Foram incluídas no estudo 391 pacientes, 260 no grupo olaparibe e 131 no grupo placebo. As características de base das pacientes foram semelhantes entre os grupos (tabela 1). A mediana do tempo de seguimento foi de 40,7 meses (IQR: 34,9 a 42,9) no grupo olaparibe e de 41,2 meses (IQR: 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 tempo de tratamento no estudo de dois anos, de acordo com o protocolo. Continuaram recebendo a intervenção além deste período 26 (10%) pacientes tratadas com olaparibe e 3 (2%) pacientes tratadas com placebo.

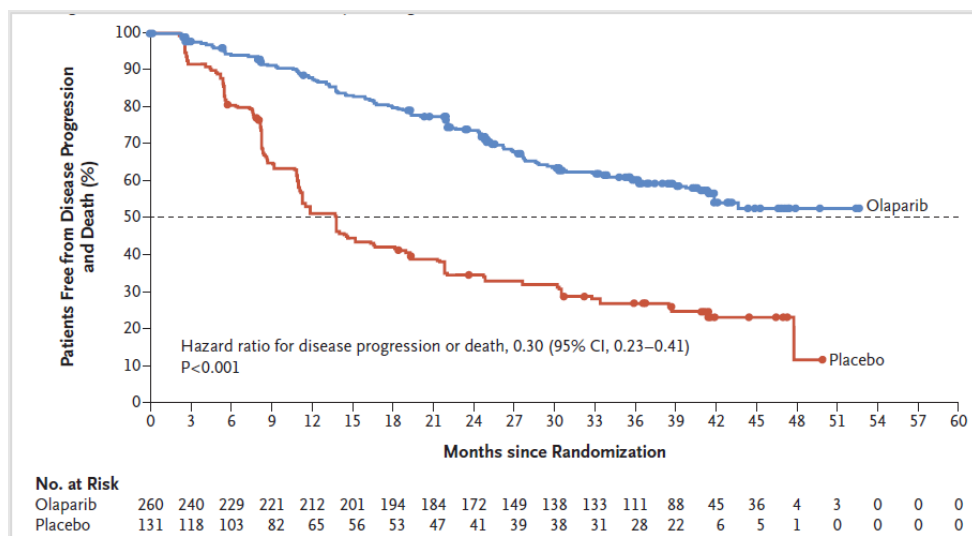
Tabela 1. Características de base das pacientes

Característica	Olaparibe (N = 260) N (%)	Placebo (N = 131) N (%)
<i>Resposta à QT à base de platina</i>		
Completa	213 (82)	107 (82)
Parcial	47 (18)	24 (18)
<i>Número de ciclos de QT à base de platina</i>		
4	2 (1)	0
5	2 (1)	1 (1)
6	198 (76)	106 (81)
7	17 (7)	10 (8)
8	18 (7)	7 (5)
9	23 (9)	7 (5)
<i>ECOG (status de performance)</i>		
Atividade normal	200 (77)	105 (80)
Atividade restrita	60 (23)	25 (19)
Sem informação	0	1 (1)
<i>Localização do tumor primário</i>		
Ovário	220 (85)	113 (86)
Trompa de falópio	22 (8)	11 (8)
Peritônio	15 (6)	7 (5)
Outra	3 (1)	0
<i>Estádio (FIGO)</i>		
Estádio III	220 (85)	105 (80)
Estádio IV	40 (15)	26 (20)
<i>Níveis plasmáticos de CA-125</i>		
≤limite superior normal	247 (95)	123 (94)
>limite superior normal	13 (5)	7 (5)
Sem informação	0	1 (1)
<i>Tipo histológico</i>		
Seroso	246 (95)	130 (99)
Endometrióide	9 (3)	0
Misto seroso e endometrióide	5 (2)	1 (1)
<i>Mutação BRCA</i>		
BRCA1	191 (73)	91 (69)
BRCA2	66 (25)	40 (31)
BRCA1 e BRCA2	3 (1)	0

Fonte: Adaptado de Moore et al (54). ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

A análise da SLP foi realizada com 51% dos dados maduros sendo significativamente superior no grupo olaparibe (60%) em relação ao placebo (27%) aos três anos de seguimento (figura 9). A mediana do tempo até a progressão a partir do fim da quimioterapia foi de 13,8 meses no grupo placebo enquanto no grupo olaparibe ainda não havia sido alcançada. O *hazard ratio* (HR) da progressão ou morte aos três anos

foi 0,30 (IC95% 0,23 a 0,41; p-valor<0,001), demonstrando uma redução de progressão ou morte igual a 70% no grupo olaparibe em comparação ao placebo. O efeito benéfico do olaparibe na SLP foi consistente em todos os subgrupos analisados.



Fonte: Reproduzido de Moore et al., 2018 (54).

Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de progressão olaparibe versus placebo em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e com mutação *BRCA1* e/ou *BRCA2*, que tiveram reposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina.

A análise da segunda SLP (SLP2) foi realizada com 31% de maturidade dos dados. Pacientes tratados com olaparibe apresentaram significativo aumento da sobrevida após a primeira progressão, sendo a proporção de pacientes livres de segunda progressão ou morte igual a 75% no grupo olaparibe e 60% no grupo placebo aos três anos (HR: 0,50; IC95% 0,35 a 0,72; p-valor<0,001).

A mediana do tempo até o primeiro tratamento subsequente (TFST) foi maior para as pacientes tratadas com olaparibe (51,8 meses) comparado ao grupo placebo (15,1 meses) (HR: 0,30; IC95% 0,22 a 0,40). A proporção de pacientes livres do segundo tratamento subsequente (TSST) aos três anos também foi maior no grupo olaparibe (74% vs 56%; HR: 0,45; IC95% 0,32 a 0,63), o que levou a uma redução do risco de segundo tratamento subsequente igual a 55% aos três anos.

A mediana do tempo de tratamento foi de 24,6 meses (IQR: 0,0 a 52,0) no grupo olaparibe e 13,9 meses (IQR: 0,2 a 45,6) no grupo placebo, o que está de acordo com a menor sobrevida livre de progressão observada para este grupo. Os eventos adversos (EA) mais comuns ocorridos durante o tratamento ou até 30 dias após a sua interrupção são apresentados na tabela 2, sendo em sua maioria de graus 1 ou 2. EAs graves foram reportados por 21% das pacientes do grupo olaparibe e 12% do grupo placebo, sendo a anemia

o mais comum deles (7% no grupo olaparibe e nenhum no grupo placebo). Nenhum EA resultou em morte. Os EAs que levaram a maior proporção de descontinuação do tratamento foram náusea e anemia.

A média do escore de qualidade de vida relacionada à saúde medida com o instrumento da FACT-O foi igual a 73,6 para o grupo olaparibe, em uma escala de 0 a 100, em que o 0 representa a pior saúde e 100 a melhor saúde possível. Já a média do escore de qualidade de vida obtida no grupo placebo foi de 75,0. Esse escore se manteve estável no grupo olaparibe, com uma diferença ajustada em relação ao baseline em dois anos igual a 0,30 pontos (IC95% -0,72 a 1,32) comparada com uma diferença de 3,30 pontos (IC95% 1,84 a 4,76) no grupo placebo. A diferença entre os grupos foi igual a -3,00 (IC95% -4,78 a -1,22) sendo considerada como não clinicamente importante.

Tabela 2. Sumário dos eventos adversos na análise primária.

Evento adverso ¹	Olaparibe (N=260)		Placebo (N=130)	
	Qualquer grau	Graus 3 ou 4	Qualquer grau	Graus 3 ou 4
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Qualquer EA	256 (98)	102 (39)	120 (92)	24 (18)
Náusea	201 (77)	2 (1)	49 (38)	0
Fadiga ou astenia	165 (63)	10 (4)	54 (42)	2 (2)
Vômito	104 (40)	1 (<1)	19 (15)	1 (1)
Anemia ²	101 (39)	56 (22)	13 (10)	2 (2)
Diarreia	89 (34)	8 (3)	32 (25)	0
Constipação	72 (28)	0	25 (19)	0
Disgeusia	68 (26)	0	5 (4)	0
Artralgia	66 (25)	0	35 (27)	0
Dor abdominal	64 (25)	4 (2)	25 (19)	1 (1)
Neutropenia ³	60 (23)	22 (9)	15 (12)	6 (5)
Cefaleia	59 (23)	1 (<1)	31 (24)	3 (2)
Tontura	51 (20)	0	20 (15)	1 (<1)
Redução de apetite	51 (20)	0	13 (10)	0
Dor no abdome superior	46 (18)	0	17 (13)	0
Dispepsia	43 (17)	0	16 (12)	0
Tosse	42 (16)	0	28 (22)	0
Dor nas costas	40 (15)	0	16 (12)	0
Dispneia	39 (15)	0	7 (5)	0
Trombocitopenia ⁴	29 (11)	2 (1)	5 (4)	2 (2)

Levou à descontinuação	30 (12)	NA	3 (2)	NA
Levou à redução de dose	74 (28)	NA	4 (3)	NA
Levou à interrupção da dose	135 (52)	NA	22 (17)	NA

Fonte: Moore, 2018 (54). EA: evento adverso.

¹ EAs que ocorreram em pelo menos 15% das pacientes durante o tratamento até 30 dias após a interrupção do tratamento.

² Inclui anemia, nível de hemoglobina reduzido, hematócrito reduzido, contagem das células vermelhas reduzida, eritropenia, anemia macrocítica, anemia normocrômica normocítica, ou anemia normocítica.

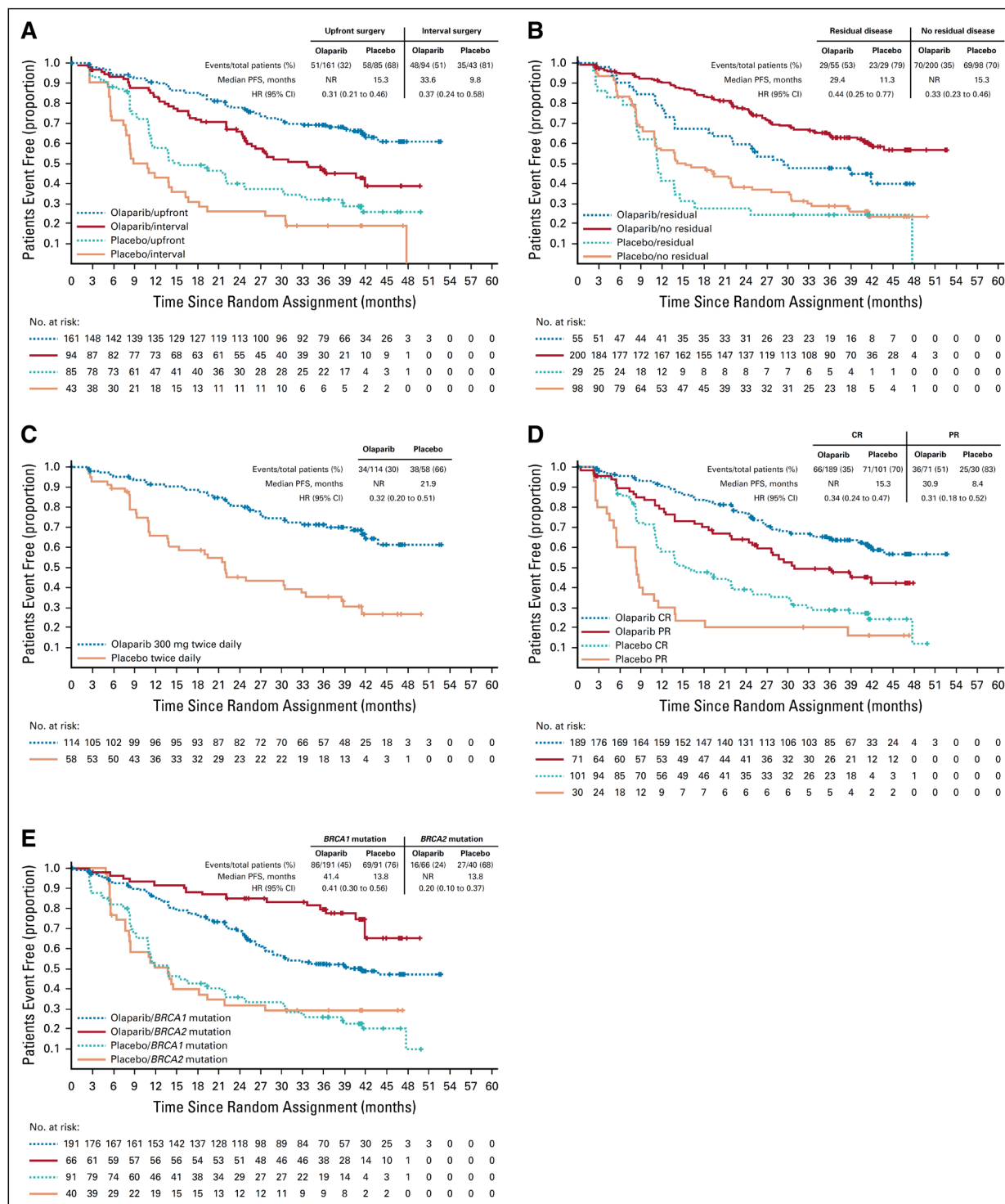
³ Inclui neutropenia, neutropenia febril, sepse neutropênica, infecção neutropênica, redução da contagem de neutrófilos, neutropenia idiopática, granulocitopenia, redução na contagem de granulócitos ou agranulocitose.

⁴ Ocorreu em menos de 15% das pacientes em cada grupo, porém foi informado a fim de completar o perfil de toxicidade hematológico. Inclui pacientes com trombocitopenia, redução da produção de plaquetas, redução da contagem de plaquetas ou redução das plaquetas.

***DiSilvestro et al, 2020* (68) - Análise post hoc do SOLO-1 a partir dos resultados obtidos aos 3 anos de seguimento**

O estudo de DiSilvestro *et al.* (68) é uma análise de subgrupos do SOLO-1 que teve por objetivo verificar se o benefício da terapia de manutenção com olaparibe foi observado independentemente das características basais das pacientes, incluindo aquelas associadas a melhores prognósticos como citorredução completa, resposta à quimioterapia à base de platina, estadiamento, momento da cirurgia e *status* de mutação *BRCA*. O estudo também reportou a taxa de resposta objetiva (TRO) ao tratamento.

Todas as pacientes da população intenção de tratar foram incluídos nas análises. Para todos os subgrupos analisados, a terapia de manutenção com olaparibe em monoterapia levou à uma redução significativa do risco de progressão da doença (figura 10). Para pacientes submetidas à cirurgia *upfront*, a redução do risco de progressão foi 69% (HR = 0,31; IC95% 0,21 a 0,46) em relação ao placebo e no caso da cirurgia intervalo 63% (HR = 0,37; IC95% 0,24 a 0,58). Pacientes com e sem doença residual apresentaram uma redução de risco de progressão de 56% (HR = 0,44; IC95% 0,25 a 0,77) e 67% (HR, 0,33; IC95% 0,23 a 0,46), respectivamente. A redução de risco também ocorreu independentemente da resposta completa ou parcial à quimioterapia à base de platina, tendo sido de 66% (HR = 0,34; IC95% 0,24 a 0,47) e 69% (HR = 0,31; IC95% 0,18 a 0,52), respectivamente. No caso das mutações *BRCA*, foi observada uma redução de 59% (HR = 0,41; IC95% 0,30 a 0,56) no caso de pacientes *BRCA1* e 80% (HR = 0,20; IC95% 0,10 a 0,37) para a mutação *BRCA2*.



Fonte: Reproduzido de DiSilvestro *et al.* (68) (A) momento da cirurgia, (B) doença residual, (C) pacientes em estágio III submetidos à cirurgia *upfront* e sem doença residual, (D) resposta à cirurgia à base de platina, (E) mutação *BRCA*. CR, resposta completa; HR, *hazard ratio*; NR, não alcançado; PR, resposta parcial.

Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão para a análise de subgrupos do estudo SOLO-1 olaparibe versus placebo em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e com

mutação *BRCA*, que tiveram resposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina.

Entre mulheres que apresentaram evidência radiológica da doença na avaliação inicial, a taxa de resposta objetiva foi 42,6% (n=23) no grupo olaparibe e 23,1% (n=6) no grupo placebo. A proporção de pacientes que apresentaram resposta completa foi maior no grupo olaparibe comparado ao placebo (27,8% [n=15] *versus* 11,5% [n=3]). Nas pacientes com resposta objetiva, a mediana do tempo entre a randomização até a resposta e a mediana da duração da resposta foram 5,4 e 8,6 meses, respectivamente. Os resultados encontram-se sumarizados na tabela 3.

Tabela 3. Resposta objetiva em mulheres com evidência radiológica da doença no baseline.

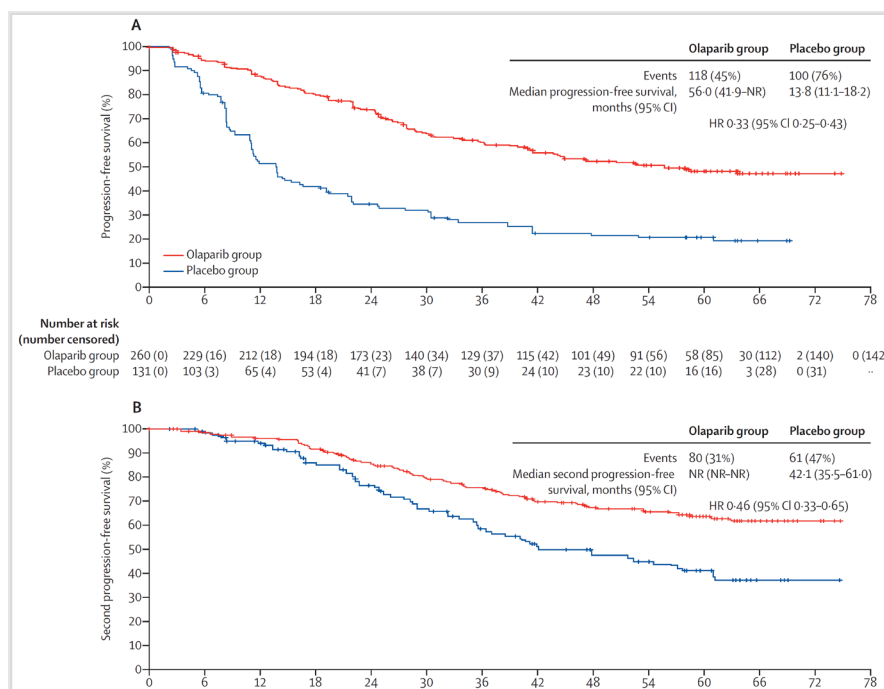
Melhor resposta objetiva	N (%)	
	Olaparibe (n=54)	Placebo (n=26)
Resposta objetiva	23 (42,6)	6 (23,1)
Resposta completa	15 (27,8)	3 (11,5)
Resposta parcial	8 (14,8)	3 (11,5)
Doença estável ≥ 12 meses	26 (48,1)	13 (50,0)
Doença progressiva	4 (7,4)	7 (26,9)
Não avaliável	1 (1,9)	0

Fonte: Adaptado de DiSilvestro, 2020 (68).

***Banerjee et al, 2021* (55) - Resultados do SOLO-1 aos 5 anos de seguimento**

A publicação de Banerjee *et al.* (55) reporta os resultados do estudo SOLO-1 com dados de cinco anos de seguimento. A mediana do tempo de seguimento para SLP foi 4,8 anos (IQR: 2,8 a 5,3) no grupo olaparibe e 5,0 anos (IQR: 2,6 a 5,3) no grupo placebo. Com 56% dos dados maduros, a mediana da SLP foi de 56,0 meses (IC95% 41,9 a não alcançado) no grupo olaparibe e de 13,8 meses no grupo placebo (IC95% 11,1 a 18,2), correspondendo a um HR = 0,33 (IC95% 0,25 a 0,43). A SLP em cinco anos foi de 48% (IC95%, 41 a 55) no grupo olaparibe e de 21% (IC95%, 14 a 28) no grupo placebo (figura 11).

Os resultados dos desfechos secundários segunda SLP e tempo até o primeiro e segundo tratamentos subsequentes confirmaram o benefício do olaparibe. Aos cinco anos de seguimento, a SLP2 foi de 64% (IC95% 57 a 70) no grupo olaparibe, comparada a 41% (IC95% 31 a 51) no grupo placebo (HR 0,46; IC95% 0,33 a 0,65) (figura 11). O tempo até o primeiro tratamento subsequente (TFST) e segundo tratamento subsequente (TSST) foram significativamente maiores no grupo olaparibe em comparação ao placebo (tabela 4).



Fonte: Reproduzido de Banerjee et al (55). (A) Sobrevida livre de progressão. (B) Segunda sobrevida livre de progressão. HR, *hazard ratio*; NR, não alcançado.

Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão e segunda sobrevida livre de progressão aos cinco anos de seguimento do tratamento com olaparibe versus placebo em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e com mutação *BRCA*, que tiveram reposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina.

Tabela 4. Desfechos de eficácia secundários tempo até a primeira e segunda terapias subsequentes ou morte.

Parâmetro	Olaparibe (N=260)	Placebo (N=131)
TFST		
Eventos – N (%)	118 (45%)	97 (74%)
Livres de eventos aos 5 anos (IC95%)	52% (45 a 58)	23% (16 a 30)
Mediana – em meses (IC95%)	Não alcançado	15,1 (12,7 a 20,5)
Hazard ratio (IC95%)	0,33 (0,25 a 0,44)	
TSST		
Eventos – N (%)	95 (37%)	77 (59%)
Livres de eventos aos 5 anos (IC95%)	62% (56 a 68)	36% (27 a 45)
Mediana – em meses (IC95%)	Não alcançado	40,7 (32,9 a 55,3)
Hazard ratio (IC95%)	0,46 (0,34 a 0,63)	

Fonte: Adaptado de Banerjee, 2021 (55). IC: intervalo de confiança; 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.

O perfil de segurança do olaparibe se manteve consistente com a análise primária (5). Os eventos adversos (EA) de grau ≥ 3 ocorreram em 21% e 13% das pacientes nos grupos olaparibe e placebo, respectivamente. Os mais frequentes foram: anemia (22% no grupo olaparibe *versus* 2% no placebo), neutropenia (8% no grupo olaparibe *versus* 5% no placebo) e fadiga ou astenia (4% no grupo olaparibe *versus* 2% no placebo). No momento da análise, 27% e 40% das pacientes dos grupos olaparibe e placebo, respectivamente, haviam morrido. Os óbitos relacionados ao câncer de ovário foram reportados em 25% das pacientes do grupo olaparibe e em 38% das pacientes do grupo placebo. Não foram reportados novos casos de síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide aguda. Novas neoplasias primárias ocorreram em 3% das pacientes do grupo olaparibe e em 4% do grupo placebo. A tabela 5 apresenta os dados de segurança aos cinco anos de seguimento.

Tabela 5. Sumário dos eventos adversos aos cinco anos de seguimento.

Evento adverso ¹	Olaparibe (N=260)			Placebo (N=130)		
	Graus 1 e 2	Grau 3	Grau 4	Graus 1 e 2	Grau 3	Grau 4
Náusea	200 (77%)	2 (1%)	0	49 (38%)	0	0
Fadiga ou astenia	156 (60%)	10 (4%)	0	52 (40%)	2 (2%)	0
Vômito	103 (40%)	1 (<1%)	0	18 (14%)	1 (1%)	0
Diarreia	82 (32%)	8 (3%)	0	32 (25%)	0	0
Constipação	72 (28%)	0	0	25 (19%)	0	0
Artralgia	65 (25%)	0	0	35 (27%)	0	0
Dor abdominal	62 (24%)	4 (2%)	0	24 (18%)	1 (1%)	0
Cefaleia	59 (23%)	1 (<1%)	0	28 (22%)	3 (2%)	0
Disgeusia	56 (22%)	0	0	5 (4%)	0	0
Tontura	53 (20%)	0	0	19 (15%)	1 (1%)	0
Redução de apetite	53 (20%)	0	0	13 (10%)	0	0
Anemia ²	47 (18%)	51 (20%)	6 (2%)	11 (8%)	2 (2%)	0
Dor abdome superior	45 (17%)	0	0	17 (13%)	0	0
Tosse	44 (17%)	0	0	28 (22%)	0	0
Dispepsia	43 (17%)	0	0	16 (12%)	0	0
Dor nas costas	42 (16%)	0	0	16 (12%)	0	0
Dispneia	40 (15%)	0	0	7 (5%)	0	0
Neutropenia ³	38 (15%)	21 (8%)	1 (<1%)	9 (7%)	5 (4%)	1 (1%)
Pirexia	31 (12%)	0	0	12 (9%)	0	0
Infecção do trato	30 (12%)	0	0	12 (9%)	0	0

respiratório superior

Dor nas extremidades	30 (12%)	0	0	11 (8%)	0	0
Infecção urinária	29 (11%)	2 (1%)	0	8 (6%)	0	0
Nasofaringite	28 (11%)	0	0	17 (13%)	0	0
Trombocitopenia ⁴	27 (10%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (2%)	0	2 (2%)
Insônia	27 (10%)	0	0	16 (12%)	0	0
Mialgia	25 (10%)	0	0	13 (10%)	0	0
Edema periférico	25 (10%)	0	0	9 (7%)	0	0
Cistite	13 (5%)	1 (<1%)	0	0	5 (4%)	0
Hipertensão	8 (3%)	1 (<1%)	0	10 (8%)	2 (2%)	0
Síncope	2 (1%)	1 (<1%)	0	1 (1%)	2 (2%)	0
Câncer de mama	0	1 (<1%)	0	2 (2%)	1 (1%)	0

Fonte: Adaptado de Banerjee, 2021 (55). EA: evento adverso.

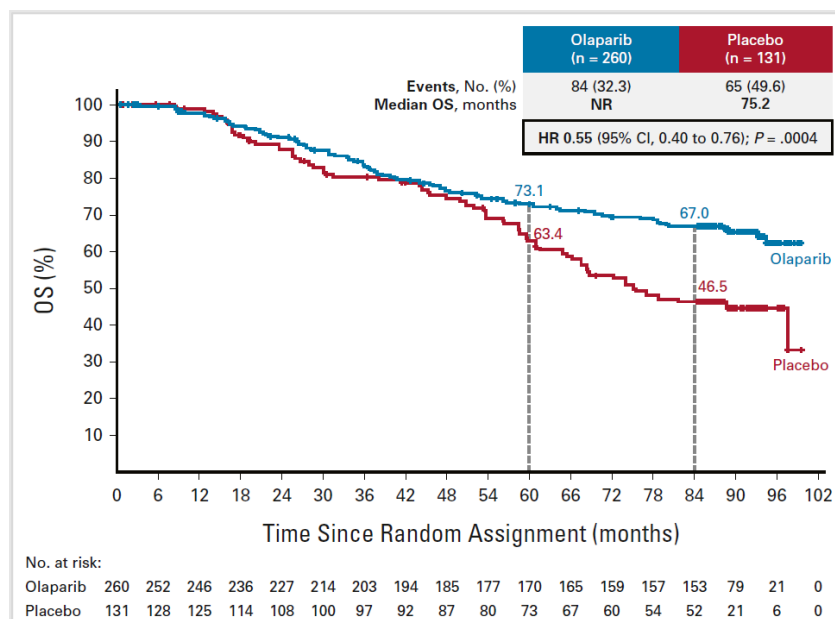
¹EAs que ocorreram em pelo menos 10% das pacientes durante o tratamento ou até 30 dias após a interrupção do tratamento e EAs graus 3 ou 4 que ocorreram em pelo menos 2% das pacientes.

²Inclui anemia, nível de hemoglobina reduzido, hematócrito reduzido, contagem das células vermelhas reduzida, eritropenia, anemia macrocítica, anemia normocrônica normocítica, ou anemia normocítica.

³Inclui neutropenia, neutropenia febril, sepse neutropênica, infecção neutropênica, redução da contagem de neutrófilos, neutropenia idiopática, granulocitopenia, redução na contagem de granulócitos ou agranulocitose.⁴Ocorreu em menos de 15% das pacientes em cada grupo, porém foi informado a fim de completar o perfil de toxicidade hematológico. Inclui pacientes com trombocitopenia, redução da produção de plaquetas, redução da contagem de plaquetas ou redução das plaquetas.

DiSilvestro et al, 2023 (50) - Resultados do SOLO-1 aos 7 anos de seguimento

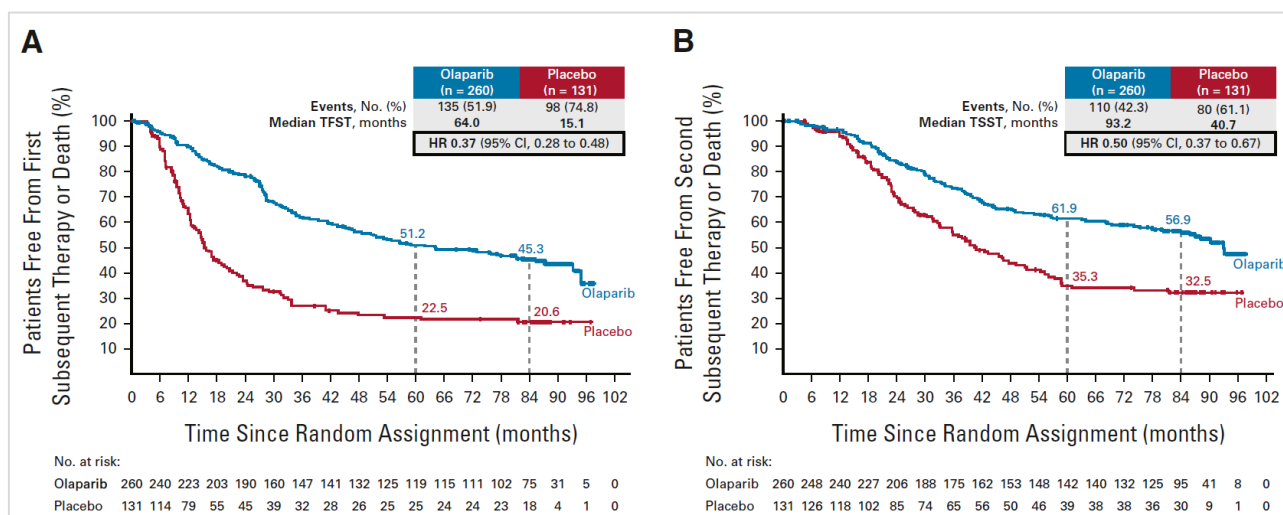
O estudo de DiSilvestro *et al.* (50) apresenta os resultados de uma análise descritiva dos dados de sobrevida global (SG) do estudo SOLO-1 aos sete anos de seguimento (data de corte em março de 2022) com 38,1% de dados maduros. A mediana da duração do seguimento foi de 88,9 meses (IQR 87,7 a 93,6) no grupo olaparibe e 87,4 (84,3 a 91,7) no grupo placebo. A mediana da SG não foi alcançada no grupo olaparibe e no grupo placebo foi de 75,2 meses (IC95% 65,4 a não alcançado) correspondendo a um HR igual a 0,55 (IC95% 0,40 a 0,76, $p = 0,0004$ [$p < 0,0001$ requerido para significância estatística]) (figura 12). A análise não foi ajustada pelo tipo de terapia subsequente após a progressão, porém o benefício na SG foi alcançado apesar de 44,3% das pacientes no grupo placebo terem recebido terapia subsequente com um inibidor de PARP enquanto no grupo olaparibe esse percentual foi igual a 14,6%.



Fonte: Reproduzido de DiSilvestro et al (50). OS, sobrevida global; HR, *hazard ratio*; NR, não alcançado.

Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global aos sete anos de seguimento do tratamento com olaparibe versus placebo em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e com mutação *BRCA*, que tiveram reposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina.

A mediana do tempo até o primeiro tratamento subsequente (maturidade dos dados 59,6%) foi 64 meses (IC95% 47,7 a 93,2) no grupo olaparibe e 15,1 meses (IC95% 12,7 a 20,5) no grupo placebo correspondendo a um HR igual a 0,37 (IC95% 0,28 a 0,48). Já o tempo até o segundo tratamento subsequente (maturidade dos dados 48,6%) foi 93,2 meses (IC95%, 84,2 meses a não alcançado) no grupo olaparibe comparado a 40,7 meses (IC95% 32,9 a 54,4) no grupo placebo, resultando em um HR igual a 0,50 (IC95% 0,37 a 0,67) (figura 13). De acordo com a curva de Kaplan-Meier, aos sete anos de seguimento, 56,9% das pacientes no grupo olaparibe ainda estavam vivas e não haviam recebido um segundo tratamento subsequente contra 32,5% no grupo placebo. O perfil de segurança aos sete anos de seguimento foi consistente com as análises anteriores.



Fonte: Reproduzido de DiSilvestro et al (50). (A) Tempo até o primeiro tratamento subsequente (TFST). (B) Tempo até o segundo tratamento subsequente (TSST). HR, *hazard ratio*; NR, não alcançado.

Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier dos tempos até o primeiro e segundo tratamentos subsequentes aos sete anos de seguimento do olaparibe versus placebo em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e com mutação *BRCA*, que tiveram resposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina.

Os autores do estudo destacaram que a maturidade dos dados de SG aos sete anos de seguimento era 38,1% e que a análise final dos dados de SG do SOLO-1 está planejada para quando a maturidade atingir aproximadamente 60%. Dado que a taxa de eventos para SG é menor do que antecipado no início do estudo e que o limite de maturidade planejado para análise final de SG pode levar anos para ser atingido, é possível considerar que o benefício de SG observado aos sete anos é clinicamente relevante. Estes dados demonstram um benefício substancial no tratamento de primeira linha do câncer de ovário, nunca antes visto, e sedimentam o papel do olaparibe como tratamento *standard of care* de manutenção nas pacientes com perfil incluído no estudo.

Colombo et al, 2021 (69) – Análises sobre segurança do estudo SOLO-1

O estudo de Colombo et al., 2021 (69) analisou o momento da ocorrência, a duração e o grau dos eventos adversos (EA) mais comuns do estudo SOLO-1. Com exceção da anemia, os EA mais comuns foram predominantemente de graus 1 e 2 como náusea, fadiga/astenia, vômitos, anemia e diarreia. EAs graves ocorreram em 20,8% das pacientes do grupo olaparibe e 12,3% do grupo placebo, sendo a anemia o mais comum (6,9% vs 0%). Nenhum EA que ocorreu durante a administração do olaparibe ou placebo ou até 30 dias após a descontinuação do tratamento resultou em óbito.

Os EAs hematológicos mais frequentes foram: anemia, neutropenia e trombocitopenia com medianas do tempo até o início da ocorrência iguais a 1,94, 1,77 e 2,83 meses, respectivamente, no grupo olaparibe.

Já no grupo placebo, as medianas foram 1,81, 0,49 e 7,39 meses. A mediana do número de meses até resolução dos EAs foram 1,87 (anemia), 0,76 (neutropenia) e 0,95 (trombocitopenia) no grupo olaparibe e 1,64, 0,49 e 0,49 meses no grupo placebo. A mediana do número de EAs hematológicos foi similar entre os grupos, exceto para trombocitopenia cujo manejo se deu, principalmente, pela redução da dose ou tratamento de suporte.

A maioria das pacientes que recebeu olaparibe apresentou resolução dos EAs hematológicos. Considerando-se todos os EA hematológicos, a mediana do número de eventos por paciente foi igual a 1,0 (anemia) e 2,0 (neutropenia) no grupo olaparibe. Estes EA foram, em sua maioria, manejados com tratamento de suporte ou modificação de dose, sendo que até 2,3% das pacientes descontinuaram o tratamento apenas. Ao menos uma transfusão de sangue foi realizada em 60,4% das pacientes com anemia no grupo olaparibe e 23,1% no grupo placebo. Cerca de 72 a 93% das pacientes se recuperaram sem sequelas e poucas pacientes descontinuaram o olaparibe.

Os EAs não hematológicos mais frequentes foram náusea, fadiga/astenia e vômito com medianas do tempo até o início do EA iguais a 0,13, 0,72 e 1,46, respectivamente, no grupo olaparibe. No grupo placebo as medianas foram 0,69, 1,54 e 1,94 meses. A mediana de tempo de duração dos eventos náusea, vômito, fadiga/astenia foram 1,41, 0,07 e 3,48 meses, respectivamente. A mediana do número de eventos por paciente no grupo olaparibe foi 1,0 para náusea, fadiga/astenia e vômito. A maioria destes eventos foi manejada com tratamento de suporte ou modificação de dose e poucas pacientes necessitaram descontinuar o tratamento. De maneira geral, a maior parte das pacientes tiveram seus sintomas resolvidos, um percentual que chegou a 96,2% dos casos de vomito no grupo olaparibe.

Os EA de interesse síndrome mielodisplásicas/leucemia mieloide aguda, novas neoplasias primárias e pneumonite/doença intersticial pulmonar foram reportados em 1,2%, 2,7% e 1,9% das pacientes, respectivamente, no grupo olaparibe.

As tabelas 6 e 7 sumarizam os dados sobre o perfil de ocorrência dos principais EAs hematológicos e não hematológicos.

Tabela 6. Frequência de ocorrência e manejo e desfechos dos principais eventos adversos hematológicos do estudo SOLO-1.

EAs hematológicos	Anemia		Neutropenia		Trombocitopenia	
	Olaparibe (N=260)	Placebo (N=130)	Olaparibe (N=260)	Placebo (N=130)	Olaparibe (N=260)	Placebo (N=130)
Pacientes com EA de todos os graus - n (%)	101 (38,8)	13 (10,0)	60 (23,1)	15 (11,5)	29 (11,2)	5 (3,8)
Mediana (IQR) do número de EAs por paciente	1 (1 a 9)	1 (1 a 5)	1 (1 a 7)	1 (1 a 8)	2 (1 a 9)	1 (1 a 3)

Gerenciamento - n (%)						
Tratamento de suporte	72 (27,7)	4 (3,1)	11 (4,2)	2 (1,5)	2 (0,8)	1 (0,8)
Interrupção da dose	58 (22,3)	1 (0,8)	30 (11,5)	5 (3,8)	6 (2,3)	0
Redução da dose	44 (16,9)	1 (0,8)	10 (3,8)	1 (0,8)	4 (1,5)	0
Descontinuação	6 (2,3)	0	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0
Desfecho - n (%)						
Recuperação/ resolução	84 (83,2)	11 (84,6)	53 (88,3)	14 (93,3)	21 (72,4)	4 (80,0)
Recuperação/ resolução com sequela	2 (2,0)	0	0	0	2 (6,9)	0
Recuperação/resolução em andamento	5 (5,0)	0	1 (1,7)	0	0	0
Sem recuperação/sem resolução	10 (9,9)	2 (15,4)	6 (10,0)	1 (6,7)	6 (20,7)	1 (20,0)
Pacientes com EA de grau ≥ 3 n (%)	56 (21,5)	2 (1,5)	22 (8,5)	6 (4,6)	2 (0,8)	2 (1,5)
Pacientes com EAs graves - n (%)	18 (6,9)	0	4 (1,5)	0	1 (0,4)	1 (0,8)

Fonte: Adaptado de Colombo, 2021 (69). EA: evento adverso.

Tabela 7. Frequência de ocorrência e manejo e desfechos dos principais eventos adversos não hematológicos do estudo SOLO-1

EAs não hematológicos	Náusea		Fadiga/Astenia		Vômitos	
	Olaparibe (N=260)	Placebo (N=130)	Olaparibe (N=260)	Placebo (N=130)	Olaparibe (N=260)	Placebo (N=130)
Pacientes com EA de todos os graus - n (%)	201 (77,3)	49 (37,7)	165 (63,5)	54 (41,5)	104 (40,0)	19 (14,6)
Mediana (amplitude) do número de EAs por paciente	1 (1 a 14)	1 (1 a 6)	1 (1 a 8)	1 (1 a 3)	1 (1 a 12)	1 (1 a 5)
Gerenciamento - n (%)						
Tratamento de suporte	117 (45,0)	15 (11,5)	11 (4,2)	0	28 (10,8)	3 (2,3)
Interrupção da dose	35 (13,5)	0	20 (7,7)	1 (0,8)	25 (9,6)	3 (2,3)
Redução da dose	10 (3,8)	0	15 (5,8)	1 (0,8)	0	0
Descontinuação	6 (2,3)	1 (0,8)	6 (2,3)	1 (0,8)	2 (0,8)	0
Desfecho - n (%)						
Recuperação/ resolução	183 (91,0)	46 (93,9)	103 (62,4)	41 (75,9)	100 (96,2)	19 (100,0)
Recuperação/ resolução com sequela	1 (0,5)	0	1 (0,6)	1 (1,9)	1 (1,0)	0
Recuperação/resolução em andamento	2 (1,0)	1 (2,0)	13 (7,9)	3 (5,6)	1 (1,0)	0
Sem recuperação/sem resolução	15 (7,5)	2 (4,1)	48 (29,1)	9 (16,7)	2 (1,9)	0
Pacientes com EA de grau ≥ 3 - n (%)	2 (0,8)	0	10 (3,8)	2 (1,5)	1 (0,4)	1 (0,8)
Pacientes com EAs graves - n (%)	0	0	0	0	0	1 (0,8)

Fonte: Adaptado de Colombo, 2021 (69). EA: evento adverso.

Friedlander et al, 2021 (70) – ***Análises sobre qualidade de vida do estudo SOLO-1***

Friedlander *et al.* (70) analisaram a qualidade de vida relacionada à saúde e desfechos reportados por pacientes que participaram do estudo SOLO-1. Durante este estudo, os questionários *Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer* (FACT-O) e o instrumento genérico EQ-5D-5L foram aplicados às pacientes no *baseline* e a cada 12 semanas por três anos. A qualidade de vida relacionada à saúde foi um desfecho secundário pré-especificado em protocolo definido como a mudança do escore derivado do questionário FACT-O *Trial Outcome Index* (TOI) nos primeiros 24 meses após o início do tratamento. O TOI é um índice que resume itens relacionados ao bem-estar físico e funcional e sintomas chave no câncer de ovário derivado do questionário FACT-O. Os escores do TOI variam de 0 a 100, em que escores mais altos indicam melhor qualidade de vida relacionada à saúde. Um resultado clinicamente relevante é definido como uma diferença de 10 pontos entre os comparadores.

Além disso, foram realizadas análises exploratórias pré-especificadas que avaliaram a proporção de pacientes que reportaram náusea, vômitos e falta de energia no FACT-O e as respostas das pacientes aos domínios FACT-O GP5 (“eu estou incomodado pelos efeitos colaterais do tratamento”, do inglês, “*I am bothered by side-effects of treatment*”) e FACT-O GF7 (“Eu estou satisfeito com qualidade da minha vida neste momento”, do inglês “*I am content with the quality of my life right now*”).

A SLP ajustada pela qualidade de vida também foi um desfecho exploratório que incorpora a qualidade de vida à duração da sobrevida livre de progressão e ao estado de saúde, resultando numa medida única do benefício clínico líquido. Essa medida é obtida pelo produto entre o escore de utilidade do instrumento EQ-5D-5L e a sobrevida livre de progressão média. Adicionalmente, a duração do período sem sintomas de toxicidade (TWiST, do inglês *Time Without Symptoms of Toxicity*) a partir da randomização também foi um desfecho exploratório pré-especificado analisado. Ambos os desfechos SLP ajustada pela qualidade de vida e o TWiST foram analisados utilizando a média da SLP restrita¹ que foi calculada como a área sob a curva de Kaplan-Meier aos 49 meses de seguimento (tempo máximo de seguimento do grupo placebo).

Os resultados do escore do FACT-O foram relatados anteriormente juntamente com os resultados da publicação de Moore et al 2018 (54). Quanto aos domínios FACT-O GP5 e FACT-O GF7, no *baseline* os grupos olaparibe e placebo apresentaram resultados semelhantes. A maioria das pacientes reportou que não eram incomodadas pelos efeitos colaterais do tratamento (70% grupo olaparibe vs 89% grupo placebo) e que

¹ A média da sobrevida livre de progressão restrita refere-se à sobrevida média do tempo até um ponto específico do tempo e pode ser calculada como a área sob a curva até aquele ponto.

estavam satisfeitas com sua qualidade de vida. Após as primeiras 12 semanas de tratamento, o percentual de pacientes que responderam positivamente ao FACT-O GP5 aumentou 10 pontos percentuais. Para o domínio FACT-O GF7, houve uma diferença transitória de cerca de 10% favorecendo o grupo placebo na proporção de pacientes que relataram estar de alguma forma muito contentes com sua qualidade de vida em cinco semanas após o início do tratamento.

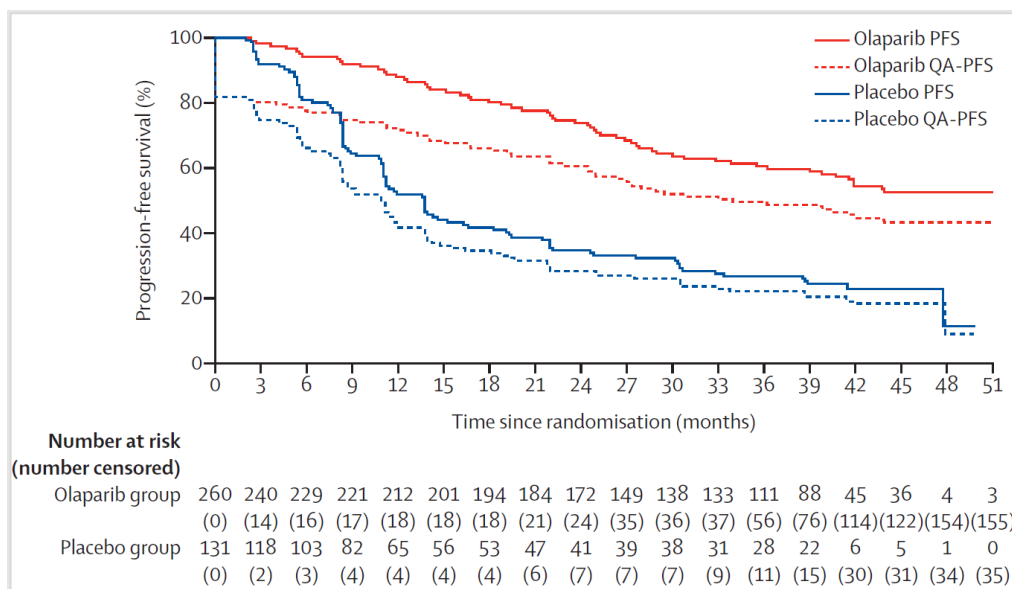
Aos três anos de seguimento, a mediana da SLP não havia sido alcançada no grupo olaparibe enquanto no grupo placebo foi igual a 13,8 meses (IC95% 11,1 a 18,2). A média da SLP restrita foi 36,39 meses (IC95% 34,18 a 38,60) no grupo olaparibe e 21,46 meses (IC95% 18,50 a 24,41) no grupo placebo. A SLP ajustada pela qualidade no grupo olaparibe foi estatisticamente superior ao grupo placebo com uma diferença entre os grupos igual 12,17 meses (IC95% 9,07 a 15,11; p-valor < 0,0001). O desfecho TWiST também foi superior no grupo olaparibe, com diferença entre grupos igual a 12,92 meses (IC95% 9,30 a 16,54; p-valor < 0,0001). A tabela 8 e figura 14 sumarizam os resultados obtidos sobre os desfechos centrados nas pacientes.

Tabela 8. Resultados dos desfechos centrados nas pacientes do estudo SOLO-1.

Desfecho	Olaparibe (n=260)	Placebo (n=131)	Diferença entre grupos (EP)	p-valor
<i>SLP ajustada pela qualidade</i>				
Média da SLP restrita, meses	36,39 (34,18 a 38,60)	21,46 (18,50 a 24,41)	14,93 (11,27 a 18,60)	<0,0001
Escore de utilidade EQ- 5D-5L	0,817 (0,807 a 0,828)	0,819 (0,804 a 0,835)	-0,002 (0,005)	0,84
Qualidade ajustada por SLP, meses	29,75 (28,20 a 31,63)	17,58 (15,05 a 20,18)	12,17 (9,07 a 15,11)	<0,0001
<i>TwIST</i>				
Média da SLP restrita, meses	36,39 (34,18 a 38,60)	21,46 (18,50 a 24,41)	14,93 (11,27 a 18,60)	<0,0001
TOX, meses	3,24 (2,19 a 4,29)	1,22 (0,32 a 2,12)	2,02 (0,63 a 3,41)	0,004
TwIST, meses	33,15 (30,82 a 35,49)	20,24 (17,36 a 23,11)	12,92 (9,30 a 16,54)	<0,0001

Fonte: Adaptado de Friedlander et al. (70).

Dados são médias (IC95%), diferenças entre grupos (IC95%) ou diferenças entre grupos (EP). EP: erro padrão. SLP: sobrevida livre de progressão; TWiST: *Time Without Symptoms of Toxicity*; TOX: *TimeWith Symptoms of Toxicity*; EQ- 5D-5L: *EuroQol 5 Dimensions 5 level version*.



Fonte: Reproduzido de Friedlander et al (70). PFS, sobrevida livre de progressão; QA-PFS, sobrevida livre de progressão ajustada pela qualidade.

Figura 14. Sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de progressão ajustada pela qualidade para o grupo olaparibe versus placebo em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de ovário avançado e com mutação *BRCA1*, que tiveram reposta parcial ou completa ao tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina.

5.2 Análise da qualidade da evidência

Para avaliação do risco de viés do estudo SOLO-1, foi utilizada a ferramenta RoB2 da Cochrane (71). A avaliação da certeza do corpo da evidência foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE (72). Apesar dos resultados sobre os desfechos de interesse terem sido apresentados em publicações diferentes, todas referem-se ao mesmo ensaio clínico SOLO-1, de forma que as análises consideraram apenas este estudo.

O risco de viés foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados (figura 15). A certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE (quadro 4) foi considerada alta para a maioria dos desfechos: sobrevida livre de progressão, tempo até o primeiro tratamento subsequente, eventos adversos graves e qualidade de vida. Os desfechos sobrevida global e tempo até o segundo tratamento subsequente foram considerados de certeza moderada devido à imaturidade dos dados.

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Total	
SOLO-1	Olaparibe	Placebo	Sobrevida livre de progressão	+	+	+	+	+	+	+
			Sobrevida global	+	+	+	+	+	+	!
			Tempo até o primeiro tratamento subsequente	+	+	+	+	+	+	+
			Tempo até o segundo tratamento subsequente	+	+	+	+	+	+	+
			Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	+
			Qualidade de vida	+	+	+	+	+	+	+

+ Baixo risco
! Algumas preocupações
- Alto risco

D1 Randomização
D2 Desvios das intervenções pretendidas
D3 Dados faltantes
D4 Mensuração do desfecho
D5 Seleção de resultados reportados

Figura 15. Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta RoB2.

Quadro 4. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Olaparibe	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)	
Sobrevida livre de progressão (seguimento: mediana cinco anos)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	118/260 (45,4%)	100/131 (76,3%)	HR 0,33 (0,25 para 0,43)	385 menos por 1.000 (de 461 menos para 301 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida global (seguimento: mediana sete anos)											
1	ensaios clínicos randomizados	Não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	84/260 (32,3%)	65/131 (49,6%)	HR 0,55 (0,40 para 0,76)	182 menos por 1.000 (de 256 menos para 90 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Tempo até o primeiro tratamento subsequente (seguimento: mediana sete anos)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	122/260 (46,9%)	95/131 (72,5%)	HR 0,37 (0,28 para 0,48)	345 menos por 1.000 (de 422 menos para 263 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Tempo até o segundo tratamento subsequente (seguimento: mediana sete anos)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	68/260 (26,2%)	59/131 (45,0%)	HR 0,50 (0,37 para 0,67)	192 menos por 1.000 (de 252 menos para 120 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos graves (seguimento: mediana sete anos)											

Eventos adversos graves (seguimento: mediana sete anos)

CONFIDENCIAL

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

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Olaparibe	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)	
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	103/260 (39,6%)	26/131 (19,8%)	RR 1,99 (1,37 para 2,90)	196 mais por 1.000 (de 73 mais para 377 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Qualidade de vida relacionada a saúde de acordo com o instrumento FACT-O (seguimento: mediana três anos)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	Não grave	nenhum	260	131	-	DM - 3 (- 4,78 para - 1,22)	⊕⊕⊕⊕ Alta
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	--------------------------------	--------------

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; DM: Diferença média; RR: Risco relativo

a Análise descritiva com apenas 38% de dados maduros, a análise final da sobrevida global está prevista em protocolo quando 60% dos dados estiverem maduros.

5.3 Evidências adicionais

Alguns estudos de mundo real sobre a efetividade do olaparibe como monoterapia de manutenção de primeira linha já foram realizados. O estudo francês de Bellier et al. (73) teve por objetivo realizar uma análise descritiva sobre desfechos de segurança e tolerabilidade do tratamento com olaparibe. Um total de 194 pacientes iniciaram tratamento com olaparibe entre março de 2019 e janeiro de 2020. Cerca de 12% das pacientes apresentaram eventos adversos graves, sendo o mais frequente a anemia (6%), neutropenia (2%) e trombocitopenia (2%). Os autores concluíram que o olaparibe foi bem tolerado nesta população. O estudo retrospectivo OPUS-U (74) realizado nos Estados Unidos teve um objetivo similar e foi realizado com dados obtidos a partir de bases de dados comerciais e do Medicare americano. O estudo incluiu 637 pacientes com câncer de ovário tratadas com olaparibe. O risco de ocorrência de eventos clínicos de interesse foi significativamente menor com olaparibe em comparação a outros inibidores de PARP (HR 1,34; IC 95% 1,19 a 1,52). O estudo conclui que o olaparibe é bem tolerado. Outro estudo similar foi realizado nos Estados Unidos e incluiu 813 pacientes que utilizaram inibidores de PARP (75). Foram utilizados dados retrospectivos obtidos a partir de uma base de dados comercial. Os autores também concluíram que o olaparibe foi bem tolerado. Além disso, encontraram que a persistência ao tratamento em 90 dias foi significativamente maior entre pacientes que utilizaram olaparibe (62,2%) em comparação a outros inibidores de PARP. Hospitalizações e custos hospitalares foram menores entre pacientes tratadas olaparibe.

5.4 Discussão sobre evidências clínicas

O SOLO-1 é um estudo clínico de fase III randomizado controlado por placebo robusto que apresenta baixo risco de viés e de alta qualidade metodológica. O estudo comparou diretamente o uso de olaparibe à vigilância ativa (placebo) como terapia de manutenção em uma grande amostra de pacientes com câncer de ovário com mutação *BRCA* recém diagnosticadas durante 7 anos de seguimento.

As curvas de Kaplan Meier para SLP mostraram que os benefícios do olaparibe ocorrem precocemente, o que é demonstrado pela separação das curvas do olaparibe *versus* placebo logo nas primeiras semanas após a randomização e perdurou mesmo após a suspensão da medicação. O percentual de pacientes livres de progressão ou morte aos três anos de seguimento no grupo olaparibe foi mais que o dobro daquele no grupo placebo (60,4% vs 26,9%) (54). Este benefício é mantido ao longo do tempo e, aos 5 anos de seguimento, o uso do olaparibe reduziu o risco de ocorrência da progressão da doença em cerca de 67% (HR 0,33; IC95% 0,25 a 0,43) comparativamente ao placebo, aumentando a mediana da sobrevida livre de progressão em pelo menos 3,5 anos (55), evidência, esta, considerada como de alta certeza. O longo tempo de seguimento do estudo possibilitou a obtenção de evidências sobre a SG os quais demonstraram que aos 7 anos de seguimento 67% das pacientes tratadas com olaparibe mantinham-se vivas contra 46,5% no grupo placebo. Além disso, os resultados obtidos aos cinco e sete anos de seguimento para os desfechos primários e secundários, como TFST e TSST, são consistentes com aqueles observados na análise primária aos 3 anos, o que demonstra a robustez das análises bem como a relevância clínica e os benefícios estatisticamente significativos do olaparibe *versus* placebo.

Estes benefícios são obtidos sem que prejuízo à qualidade de vida das pacientes comparativamente ao placebo, apesar da duração da terapia (70). Além disso o olaparibe foi bem tolerado. Os eventos adversos foram em sua maioria leves ou moderados e passíveis de manejo sem que fosse necessária a interrupção do tratamento como evidenciado pelos estudos de mundo real (69,73–75).

6 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS E OUTROS ÓRGÃOS GOVERNAMENTAIS

Em 2019, a agência canadense de Avaliação de Tecnologias em Saúde CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) emitiu parecer positivo quanto ao uso do olaparibe em monoterapia como terapia de manutenção de pacientes adultas com câncer epitelial de ovário de alto grau e com mutação em *BRCA* que estejam em reposta completa ou parcial à quimioterapia à base de platina de primeira linha, até que a doença progrida ou por dois anos, o que ocorrer primeiro. Esta recomendação emitida pelo grupo de especialistas do *Pan-Canadian Oncology Drug Expert Review Committee* baseou-se no fato de que o comitê reconheceu que existe um benefício clínico líquido do uso do olaparibe nesta indicação comparativamente ao placebo. Este benefício consiste na melhora clínica e no aumento estatisticamente significativo da sobrevida livre de progressão sem que haja perda apreciável da qualidade de vida e com perfil de toxicidade gerenciável. O comitê também avaliou que o uso do olaparibe está alinhado com os valores das pacientes por ser um medicamento de uso oral que retarda a progressão da doença sem prejuízos à sua qualidade de vida (76).

A agência do Reino Unido *The National Institute for Health and Care Excellence- NICE* recomendou o uso do olaparibe no âmbito do programa *Cancer Drugs Fund* para o tratamento de manutenção do câncer epitelial de ovário recém diagnosticado de alto grau, avançado (FIGO III e IV) responsivo à quimioterapia à base de platina. A recomendação se baseou no fato de que à época não existiam outros tratamentos de manutenção para esta população e que o uso precoce do olaparibe pode levar a benefícios importantes e com potencial de cura da doença (77). A Agência escocesa *Scottish Medicines Consortium – SMC* emitiu recomendação similar, em que o olaparibe é recomendado para a mesma indicação no âmbito do programa escocês *Patient Access Scheme (PAS)* (78).

Na Austrália, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, recomendou a inclusão do olaparibe na lista de medicamentos subsidiados pelo governo em 2020. O comitê reconheceu a necessidade de tratamentos efetivos para o tratamento de pacientes com câncer de ovário antes da ocorrência da progressão da doença. O PBAC considerou que o medicamento promove um aumento significativo do tempo de sobrevida livre de progressão em pacientes com doença avançada recém diagnosticada e portadoras de mutação em *BRCA* (79).

No Brasil, a Agência Nacional de Saúde Suplementar incluiu o olaparibe no Rol de procedimentos de cobertura obrigatória da agência. O medicamento está indicado para o tratamento 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 em *BRCA*, que

respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina (56).

A lista de países onde o uso do olaparibe para a indicação proposta foi recomendado pode ser consultada no Apêndice 3.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Análise de custo-utilidade

O objetivo desta análise foi avaliar a razão de custo-utilidade do olaparibe em monoterapia em comparação à vigilância ativa como tratamento de manutenção de mulheres com câncer de ovário avançado recém-diagnosticadas com mutação nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2* que apresentaram resposta clínica completa ou parcial após quimioterapia à base de platina sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). A elaboração da análise seguiu as recomendações Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (80).

7.1.1 População-alvo

Pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, seroso ou endometriode de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes *BRCA1/2*, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

7.1.2 Horizonte temporal

O horizonte temporal considerado na análise foi de 50 anos, o que corresponde a um horizonte de tempo de vida (*lifetime*) dada a idade inicial média de 53,5 anos das pacientes avaliadas no estudo SOLO-1, e que é suficiente para capturar o impacto da tecnologia na sobrevida livre de progressão e nos ganhos em sobrevida global.

7.1.3 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como pagador dos serviços de saúde.

7.1.4 Comparadores

A intervenção avaliada neste estudo foi o tratamento de manutenção com olaparibe em monoterapia. O comparador considerado foi a vigilância ativa, representada no estudo SOLO-1 pelo placebo visto que não há um tratamento de manutenção específico para a população-alvo do estudo incorporado no SUS de acordo com a DDT do MS.

7.1.5 Taxa de desconto

Na análise foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e benefícios ajustada para

ciclos mensais, seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (80).

7.1.6 Desfechos considerados

O desfecho de efetividade utilizado na análise foram anos de vida ajustados por qualidade (QALY, do inglês, *quality adjusted life years*) e anos de vida ganhos (AVG).

7.1.7 Estrutura geral do modelo

Um modelo de sobrevida particionado foi desenvolvido para estimar os custos e anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) e incluiu três estados de saúde mutuamente exclusivos, a saber: 1) SLP: sobrevida livre de progressão ou morte; 2) SPP (sobrevida pós progressão) e 3) morte (figura 16).

No modelo, uma coorte hipotética de pacientes inicia a simulação no estado SLP, podendo permanecer neste estado ou transitar para os estados SPP ou morte a cada ciclo mensal. Uma vez no estado de saúde SPP, as pacientes são acompanhadas até o final da simulação ou morte (estado absortivo).

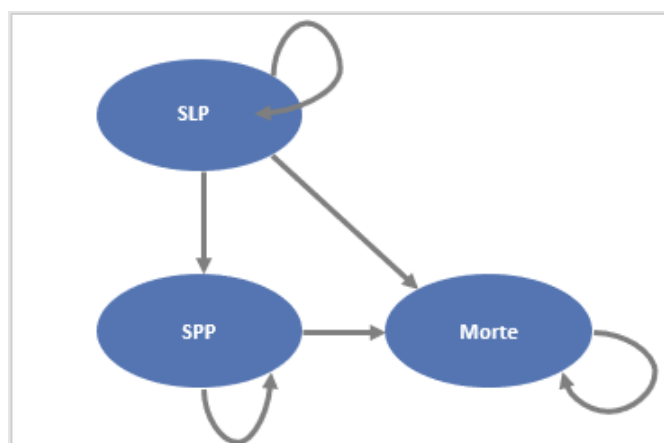
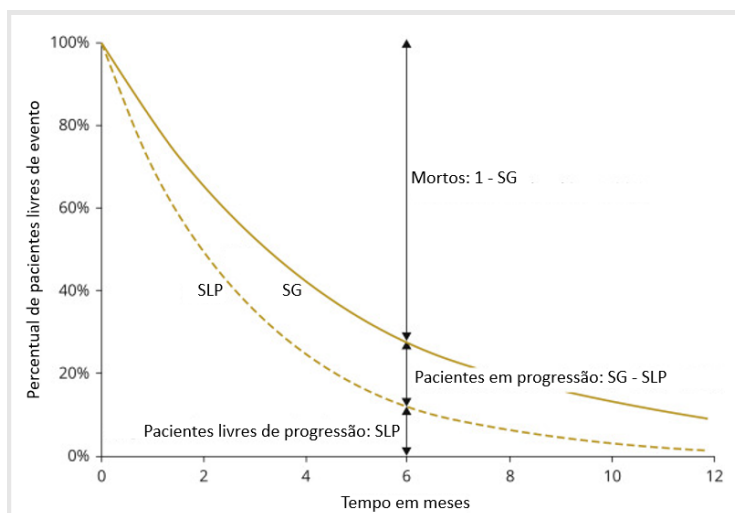


Figura 16. Representação esquemática dos estados de saúde do modelo. SLP: sobrevida livre de progressão ou morte; SPP: sobrevida pós progressão.

7.1.8 Transição entre os estados de saúde

A transição entre os estados de saúde foi determinada pelas curvas de sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG) de cada comparador. A curva de SLP determina o percentual de pacientes que não sofreram progressão, enquanto a curva de SG determina o percentual de pacientes que permanecem vivos. No modelo, a cada ciclo mensal, a transição para o estado “morte” é simplesmente 1 menos a curva de SG. O percentual de pacientes no estado SPP foi estimado pela diferença entre as curvas SG e SLP (81). A figura 17 apresenta o racional para estimativa do percentual de pacientes em cada estado de saúde no

modelo.



Fonte: Adaptado de Woods *et al.* (3). SLP: curva de sobrevida livre de progressão, SG: curva de sobrevida global.

Figura 17. Determinação do percentual de pacientes em cada estado de saúde em um modelo de sobrevida particionado de 3 estados.

O modelo particionado foi escolhido com base no estudo SOLO-1 que comparou o olaparibe *versus* placebo para terapia de manutenção da população de interesse. Os primeiros resultados foram publicados em 2018 após um tempo de seguimento de 40,7 meses no grupo olaparibe (54). Este estudo teve duas publicações posteriores, a primeira relatando os resultados após cinco anos desde a randomização das pacientes (55) e a seguinte com os resultados de seguimento de sete anos (50). Os dados de SLP aos cinco anos e SG aos sete anos de seguimento demonstraram que o uso do olaparibe resulta em uma SG significativamente superior à observada em pacientes mantidas apenas sob vigilância ativa (placebo) (HR 0,55; IC95% 0,40 a 0,76).

Os resultados do estudo SOLO-1 relativos à SLP aos cinco anos e SG aos sete anos de seguimento embasaram a presente análise e as respectivas curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para estimar o percentual de pacientes em cada estado de saúde por ciclo de um mês.

7.1.9 Considerações sobre a terapia subsequente

No estudo SOLO-1 (50), um percentual significativo de pacientes do grupo placebo (44,3%) recebeu um inibidor de PARP como tratamento subsequente, enquanto no braço olaparibe, 14,6% fizeram uso de um segundo inibidor de PARP após a primeira linha de tratamento. O uso do novo tratamento (inibidor de PARP) pelas pacientes do grupo comparador (placebo) é denominado de *switching*.

A ocorrência do *switching* é comum nos casos de comprovado benefício de uma terapia e um longo tempo de seguimento (82), como é o caso do olaparibe que comprovou ganhos em SLP já aos 40,6 meses de

seguimento. Após a publicação dos primeiros resultados do estudo, uma parcela das pacientes do braço placebo foram encaminhados para o tratamento considerado eficaz (olaparibe) impactando nos resultados observados aos sete anos de seguimento (50). No caso do estudo SOLO-1, mesmo apresentando um switching elevado, ainda assim observamos ganhos robustos em SG.

Na presença de *switching*, a consequente utilização do medicamento eficaz por parte das pacientes inicialmente randomizados no grupo placebo sujeita os resultados a vieses na análise por intenção de tratar (ITT, do inglês *intention to treat*), com favorecimento do grupo comparador (placebo). Para evitar este viés, a simples exclusão dos casos de *switching* da análise não seria adequada, pois as pacientes que fizeram o *switching* possivelmente apresentam um prognóstico diferente daqueles que não o fizeram, de forma que a sua exclusão poderia ocasionar viés de seleção.

Dadas as limitações dos métodos atualmente disponíveis para ajuste do *switching*, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda que em casos de *switching*, os modelos econômicos sejam elaborados baseados em análises do tipo “full ITT” (7). Na análise “full ITT”, tanto os benefícios quanto os custos associados ao uso do novo tratamento pelo braço comparador devem ser considerados. Assim, o presente modelo incluiu os benefícios (eficácia publicada da análise ITT) e os custos associados ao tratamento subsequente à primeira linha de tratamento para os grupos olaparibe e vigilância ativa, adotando-se o pressuposto de que, em todos os casos, o inibidor de PARP utilizado foi olaparibe.

A inclusão dos custos relacionados às diferentes linhas de tratamento se baseou nos percentuais de pacientes em uso de placebo, quimioterapia ou olaparibe calculados de acordo com as curvas do “tempo até descontinuação do tratamento inicial ou morte” (TDT), “tempo até o primeiro tratamento subsequente ou morte” (TFST) e “tempo até o segundo tratamento subsequente ou morte” (TSST) obtidas no ensaio SOLO-1.

A curva TDT foi utilizada para estimar o percentual de pacientes que permanecem em tratamento com olaparibe após a quimioterapia de 1ª linha que, por sua vez, foi utilizado para estimar os custos do olaparibe na terapia de manutenção. A curva TFST foi utilizada para estimar o número de pacientes que iniciavam o primeiro tratamento subsequente a cada ciclo do modelo. A diferença entre as curvas TSFT e TSST foi utilizada para estimar o número de pacientes que permaneciam no primeiro tratamento subsequente a cada ciclo já que olaparibe deve ser continuado até que se tenha evidência de nova progressão da doença (83). Foi considerado um tempo máximo de 24 meses de tratamento com olaparibe, o que está em linha com as recomendações de agências e órgãos nacionais e internacionais. O percentual dos diferentes tipos de tratamentos subsequentes considerou os dados do estudo SOLO-1 e incluiu tanto a quimioterapia quanto o uso de um segundo inibidor de PARP.

O quadro 5 apresenta um resumo das curvas de Kaplan-Meier empregadas no modelo.

Quadro 5. Curvas de Kaplan-Meier utilizadas na elaboração do modelo de custo-efetividade do uso do olaparibe em monoterapia para o tratamento de manutenção de mulheres com câncer de ovário avançado recém diagnosticado com mutação *BRCA*.

Curva de Kaplan-Meier ¹	Finalidade	
	Olaparibe	Vigilância ativa (placebo)
Sobrevida livre de progressão (SLP)	Estimar o percentual de mulheres nos estados de saúde SLP e SPP a cada ciclo.	Idem.
Sobrevida global (SG)	Estimar o percentual de mulheres nos estados de saúde SPP e morte a cada ciclo.	Idem.
Tempo da randomização até a descontinuação do tratamento ou morte (TDT)	Estimar o percentual de mulheres em tratamento com olaparibe em 1ª linha a cada ciclo para fins de cálculo do custo do olaparibe.	Não foi utilizada. Neste caso foram contabilizados apenas os custos de monitoramento das pacientes.
Tempo da randomização até o primeiro tratamento subsequente ou morte (TFST)	Estimar o percentual de mulheres que iniciam o primeiro tratamento subsequente a cada ciclo	Idem
Tempo da randomização até o segundo tratamento subsequente ou morte (TSST)	Estimar o percentual de mulheres que permanecem no 1º tratamento subsequente a cada ciclo (obtido pela diferença entre as curvas TSST e TFST).	Idem.

¹Com exceção da curva de SLP que foi obtida a partir do estudo de Banerjee S. *et al.* 2021 (55), todas as demais foram obtidas a partir dos resultados do estudo de DiSilvestro *et al.* 2023 (50), que relatou os resultados do ensaio SOLO-1 após sete anos de seguimento.

7.1.10 Ajuste e extrapolação das curvas de Kaplan-Meier

As curvas de Kaplan-Meier originais dos estudos de Banerjee *et al.* (55) e DiSilvestro *et al.* (50) foram extraídas com uso do *software WebPlotDigitizer* (84). Como o horizonte temporal adotado no modelo econômico foi *lifetime*, foram realizadas extrapolações das curvas de Kaplan-Meier empregando-se os modelos paramétricos Exponencial, Lognormal, Log-logística, Weibull, Gompertz e Gamma generalizada de acordo com o estudo de Borges e Zimmerman (85). O melhor ajuste foi definido de acordo com o ajuste visual e menor valor de AIC/BIC.

Em todas as extrapolações do modelo desenvolvido para esta submissão, os menores valores de AIC coincidiram com os menores valores de BIC e, em nenhum caso, foi necessário adotar um modelo paramétrico com maior valor de AIC para proporcionar melhor ajuste visual. As curvas ajustadas e os valores os valores de AIC/BIC podem são apresentados no Apêndice 4.

7.1.11 Parâmetros clínicos do modelo

A seleção dos parâmetros utilizados neste modelo seguiu as recomendações sobre a elaboração de modelos econômicos envolvendo inibidores de PARP publicadas em 2020 e incluiu apenas aqueles com potencial impacto clínico ou econômico (86) que serão apresentados a seguir.

Mortalidade

O risco de morte pela doença teve como base a curva de SG do estudo DiSilvestro 2023 (50). Após sete anos de seguimento, mesmo sendo improvável a mortalidade por câncer e de maneira conservadora, optou-se por fazer a extrapolação dos dados com modelos paramétricos e considerar o risco de morte pela doença ao longo de todo horizonte temporal (50 anos). Os melhores ajustes foram observados com distribuição Log-logística para placebo e Log-normal para olaparibe (apêndice 4).

O risco mensal de morte por qualquer causa foi estimado com base em dados do IBGE de acordo com o sexo (feminino) e a idade (idade de início 56 anos) (87). O risco de morte por qualquer causa foi corrigido pelo fator 1,26 referente ao excesso de morte entre mulheres com mutação *BRCA* (88).

Como a tabela do IBGE apresenta dados de mortalidade somente até os 80 anos, foi realizada uma interpolação linear a partir de 80 anos para o pressuposto de uma mortalidade de 100% ao final do horizonte temporal.

Conservadoramente, a cada ciclo do modelo o risco de morte pela doença foi comparado ao risco de morte por qualquer causa, sendo adotado o maior entre eles.

Sobrevida livre de progressão ou morte (SLP)

A SLP foi extrapolada a partir da curva de Kaplan-Meier publicada por Banerjee S. *et al.* (55). Neste estudo com seguimento de cinco anos, a mediana de SLP foi de 56 meses com olaparibe e 13,8 meses com placebo (HR 0,33, IC95% 0,25 a 0,43). Os melhores ajustes foram observados com distribuição Log-logística para placebo e Log-normal para olaparibe (Apêndice 4).

Eventos adversos (EA)

Considerando a recomendação proposta por Gao *et al.* (86), de que apenas parâmetros com potencial impacto clínico ou econômico devem considerados no modelo, optou-se por não incluir os eventos adversos (EA). Os resultados de segurança apresentados no ensaio de DiSilvestro 2023 (50) mostraram que, dentre os EA de grau ≥ 3 , apenas anemia foi observada com uma frequência maior que 10%. Incluir custos e consequências clínicas dos EA aumentaria as incertezas do modelo devido à adoção de pressupostos para o diagnóstico, seguimento e manejo de tais EA e traria um impacto irrelevante para o decisor em relação ao

valor da razão de custo-efetividade incremental. Além disso, considerando-se a taxa de desconto para custos e eventos clínicos, os EA relacionados aos tratamentos subsequentes teriam maior impacto no braço placebo, por ocorrerem mais precocemente. Assim, considera-se que a não inclusão dos EA auxilia na simplificação do modelo econômico. Ressalta-se ainda, que o estudo de Gao *et al.* (86) corrobora a decisão de não incluir EA por estes não impactarem os resultados de forma relevante.

Utilidades

Com o objetivo de atender às recomendações do Guia para mensuração de utilidades em análises econômicas no Brasil (89), foi realizada uma revisão rápida da literatura a fim de identificar estudos que mensuraram a qualidade de vida de pacientes com câncer de ovário em estágio avançado recém diagnosticado. Foram realizadas duas buscas na base de dados *Medline* (via *Pubmed*), a primeira específica para pacientes em tratamento com olaparibe e a segunda sem restrição sobre o tratamento. A primeira busca resultou na identificação de 181 estudos, dos quais cinco foram selecionados para leitura completa. A segunda busca resultou na identificação de 3.568 estudos. Devido ao grande número de resultados, optou-se por aplicar um filtro para revisões sistemáticas, o que resultou em 154 estudos, dos quais 10 foram selecionados para leitura completa. O apêndice 5 apresenta as estratégias de busca utilizadas.

A busca mostrou que a evidência disponível sobre dados de utilidade para pacientes com câncer de ovário é limitada. As populações avaliadas são heterogêneas e diferentes instrumentos de mensuração de qualidade de vida foram utilizados. Dentre as publicações selecionadas, apenas o estudo de Friedlander *et al.* (70) teve como população de interesse pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado com mutação *BRCA* e, por isso, apenas ele foi incluído. Este estudo analisou os dados de qualidade de vida obtidos com as pacientes do ensaio SOLO-1 durante o tratamento de manutenção com olaparibe (sobrevida livre de progressão) e após a progressão da doença, com o instrumento EQ-5D-5L. Desta forma, na presente análise foram adotadas as utilidades obtidas durante o ensaio clínico SOLO-1 para os estados de saúde SLP e SPP como apresentado na tabela 9.

Tabela 9. Valores de utilidades empregados no modelo econômico sobre olaparibe versus placebo em pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado.

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Referência
Utilidade no estado SLP	0,819	0,814	0,824	(15)
Utilidade no estado SPP	0,771	0,757	0,785	(15)

SLP: sobrevida livre de progressão ou morte; SPP: sobrevida pós progressão.

Como a média da idade das pacientes incluídas no estudo SOLO-1 (53,5 anos) é próxima à maior faixa etária (60 anos) para a qual existem dados brasileiros estabelecidos de utilidade conforme correção por idade (90), não foram considerados no modelo decrementos de utilidade relacionados à progressão da idade.

7.1.12 Parâmetros de custo

Os custos foram definidos de acordo com os estados de saúde do modelo para cada comparador, considerando-se as recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para Neoplasia maligna epitelial de ovário do Ministério da Saúde (11) e as indicações da bula do medicamento olaparibe. Os recursos utilizados na assistência às pacientes e sua frequência de utilização foram validados por 3 médicos especialistas em câncer de ovário com sólida experiência no SUS. O quadro 6 apresenta o resumo dos custos incluídos no modelo.

Quadro 6. Resumo dos custos considerados no modelo de acordo com estado de saúde e comparador.

Estado	Custos braço olaparibe	Custos braço placebo
SLP	Custos do tratamento com olaparibe. Consultas e exames para acompanhamento clínico (<i>lifetime</i>).	Consultas e exames para acompanhamento clínico (<i>lifetime</i>).
SPP	Consultas e exames do evento “progressão”. Consultas e exames para acompanhamento clínico (<i>lifetime</i>).	Consultas e exames do evento “progressão”. Consultas e exames para acompanhamento clínico (<i>lifetime</i>).
Morte	Custo do evento “morte”.	Custo do evento “morte”.

A seguir é apresentado o detalhamento dos custos incluídos no modelo.

Fator de correção da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

Os custos relacionados a procedimentos e medicamentos (quando cabível) foram obtidos a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Os valores desta tabela foram ajustados (multiplicados) por um fator de correção de 2,8 conforme recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), já que os valores da tabela SIGTAP apresentam a limitação de expressar apenas os custos federais (91). Tal fator de correção

vem sendo aplicado em avaliações de diversas tecnologias pela CONITEC (92,93).

Custos do acompanhamento das pacientes no estado SLP

De acordo com a DDT de câncer de ovário do Ministério da Saúde, “recomendam-se visitas de acompanhamento a cada dois a quatro meses nos primeiros dois anos e a cada seis meses nos três anos subsequentes. Em cada visita, são recomendados o exame físico e a identificação dos níveis de CA-125. Exames de imagem como tomografia computadorizada devem ser solicitadas apenas se indicados clinicamente.” (11). Após consulta ao especialista, foi considerado que o acompanhamento das pacientes no estado SLP consistiria em uma consulta médica trimestral, um exame de dosagem de CA-125 trimestral e uma tomografia ou ressonância de abdômen e pelve semestrais. O custo mensal total do acompanhamento no estado SLP foi estimado em R\$ 178,33 mensais (tabela 10).

Tabela 10. Estimativa do custo mensal de acompanhamento no estado SLP no SUS empregados no modelo econômico de olaparibe *versus* placebo para tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado com mutação *BRCA*.

Recursos	Código SIGTAP	Frequência de utilização mensal ¹	Percentual de pacientes	Valor unitário (R\$)	Fator de correção SIGTAP	Total ²
Consulta clínica trimestral	030101007-2	0,33	100%	10,00	2,8	R\$ 9,24
Dosagem de CA-125 trimestral	020203121-7	0,33	100%	13,35	2,8	R\$ 12,34
TC abdômen inferior semestral	020603003-7	0,17	80%	138,63	2,8	R\$ 52,79
TC abdômen superior semestral	020603001-0	0,17	80%	138,63	2,8	R\$ 52,79
Ressonância abdômen inferior semestral	20703002-2	0,17	20%	268,75	2,8	R\$ 25,59
Ressonância abdômen superior semestral	20703001-4	0,17	20%	268,75	2,8	R\$ 25,59
Total mensal						R\$ 178,33

¹ Calculado como o número de eventos anuais dividido por 12.

² Calculado como o produto entre a frequência de utilização mensal, percentual de pacientes, valor unitário e fator de correção SIGTAP.

TC: tomografia computadorizada.

Custos do tratamento com olaparibe nos tratamentos de 1ª linha e subsequente

O custo da aquisição de olaparibe foi calculado tendo como referência o preço do medicamento a partir da tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de setembro/23, com preço de fábrica sem o acréscimo do Imposto Sobre o Consumo de Mercadorias e Serviços (ICMS) - PF 0%, uma vez que olaparibe foi contemplado com a isenção de ICMS pelo convênio 132 de 2021 do Conselho Nacional de Política Fazendária (CONFAZ) (94). Vale apontar que, ao preço, ainda estão incidindo os impostos federais PIS

e COFINS.

Na presente submissão, a AstraZeneca propõe um desconto de cerca de 28%, conforme apontado na tabela 11, que foi utilizado para elaboração das análises econômicas. Dessa forma, o preço de aquisição da caixa de 56 comprimidos (150 mg cada) passa de R\$ 14.232,28 para R\$ 10.216,90.

Tabela 11. Preços CMED e desconto aplicado na aquisição da caixa com 56 comprimidos de olaparibe (150 mg cada)

	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)		Preço Fábrica (PF)	
Alíquota ICMS	0%	18%	0%	18%
Preço CMED (R\$)	11.168,07	13.994,83	14.232,28	17.834,63
Desconto aplicado (R\$)	9%	27%	28%	43%
Preço proposto (R\$)		R\$ 10.216,90		

Os custos mensais do olaparibe foram estimados com base em seu consumo sem considerar desperdício de dose ou custos de administração (medicamento oral), conforme apresentado na tabela 12.

Tabela 12. Estimativa do custo mensal do tratamento de manutenção com olaparibe.

Item	Custo ou quantidade
Preço proposto para incorporação – caixa de 56 comprimidos com 150 mg cada	R\$ 10.216,90
Custo por comprimido com base no preço proposto	R\$ 182,44
Número de comprimidos diários	4
Número de comprimidos mensais*	R\$ 121,75
Custo mensal com a aquisição do olaparibe (R\$)	R\$ 22.212,64

*Considerando 1 mês = 30,4375 dias

O custo total relacionado ao olaparibe na 1ª linha de tratamento foi obtido pela multiplicação do custo mensal por paciente pelo percentual de mulheres que permanecem em terapia de manutenção a cada ciclo do modelo, conforme observado na curva de TDT, estabelecendo um limite máximo de 24 meses de tratamento (50). Analogamente, o custo relacionado ao olaparibe no tratamento subsequente foi obtido considerando-se o custo mensal por paciente e a proporção de mulheres que permanecem em tratamento que, neste caso, foi obtido pela diferença entre as curvas TSST e TFST (50). No entanto, nem todas as mulheres em tratamento subsequente utilizam olaparibe. Por isso, foram aplicados também os percentuais de uso de inibidores de PARP em terapia subsequente do estudo SOLO-1 no seguimento de 7 anos (50) que foi de 14,6% no braço olaparibe e 44,3% no braço placebo.

Custos da quimioterapia no tratamento subsequente

Os custos da quimioterapia no tratamento subsequente foram baseados nos custos dos procedimentos de quimioterapia para o tratamento de câncer de ovário de acordo com a tabela SIGTAP que é de R\$ 1.450,00 por mês (SIGTAP 030402027-3), independentemente da linha ou da finalidade da quimioterapia. Este valor reembolsado já incluindo os custos de todos os procedimentos e materiais necessários à realização da quimioterapia, como medicamentos antineoplásicos, consulta médica, outros medicamentos utilizados em concomitância à quimioterapia (antieméticos, analgésicos e outros) e todos os insumos necessários para administração dos medicamentos. De acordo com a DDT do Ministério da Saúde para câncer de ovário (11), recomendam-se seis ciclos de quimioterapia com intervalos de 28 dias, de forma que o custo da quimioterapia no tratamento subsequente foi estimado em R\$ 8.700,00 por paciente.

O custo total relacionado à quimioterapia no tratamento subsequente foi obtido multiplicando-se o custo por paciente pela proporção de mulheres que iniciaram tratamento subsequente com quimioterapia a cada ciclo do modelo. Este percentual, por sua vez, foi obtido pela multiplicação do percentual de pacientes que iniciam tratamento subsequente a cada ciclo do modelo (obtido a partir da curva TFST) pela proporção de mulheres que usam quimioterapia no tratamento subsequente.

A proporção de mulheres em uso de quimioterapia foi estimada de forma complementar ao uso de olaparibe em segunda linha. Assim, considerou-se no modelo que 85,4% (1 - 14,6%) das mulheres no braço olaparibe fariam quimioterapia em terapias posteriores à primeira linha, enquanto 55,7% (1 - 44,3%) das mulheres no braço placebo fariam quimioterapia em terapias posteriores à primeira linha.

Custos da progressão da doença

De acordo com a DDT de câncer de ovário do Ministério da Saúde (11): *"Após o diagnóstico, os exames de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, auxiliam na avaliação da extensão da doença, podendo ser utilizados para estimar a extensão e os locais de acometimento tumoral. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) ...não foi recomendada pela CONITEC."*

Com isso, considerou-se que ao migrar do estado SLP para o estado SPP seriam incorridos os seguintes custos relacionados à progressão da doença: duas consultas médicas com especialista, um exame de tomografia ou de ressonância magnética de abdômen inferior, um exame de tomografia de tórax e um exame de dosagem de CA-125. A tabela 13 apresenta a síntese dos custos da progressão da doença.

Tabela 13. Estimativa de custos da progressão da doença no SUS empregados no modelo econômico de olaparibe *versus* placebo em pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado.

Recursos	Código SIGTAP	Quantidade por evento	Percentual de pacientes	Valor unitário (R\$)	Fator de correção SIGTAP	Total ¹
Consulta médica	030101007-2	2	100%	10,00	2,8	56,00
TC abdômen inferior	020603003-7	1	80%	138,63	2,8	310,53
TC abdômen superior	020603001-0	1	80%	138,63	2,8	310,53
TC tórax	020602003-1	1	100%	136,41	2,8	381,95
Ressonância abdômen inferior	020703002-2	1	20%	268,75	2,8	150,50
Ressonância abdômen superior	020703001-4	1	20%	268,75	2,8	150,50
Dosagem de CA-125	020203121-7	1	100%	13,35	2,8	37,38
Total gastos na progressão						R\$ 1.397,39

¹Calculado como o produto entre a quantidade por evento, percentual de pacientes, valor unitário e fator de correção SIGTAP.

TC: tomografia computadorizada.

Custos do acompanhamento das pacientes no estado SPP

Os custos de acompanhamento destas pacientes incluíram uma consulta médica mensal (número mínimo para solicitar exames e outra para avaliar os exames solicitados), um exame de dosagem de CA-125, uma tomografia de tórax trimestral e uma tomografia ou ressonância de abdômen trimestral (tabela 14).

Tabela 14. Estimativa do custo mensal de acompanhamento no estado SPP no SUS empregado no modelo econômico de olaparibe *versus* placebo para tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado com mutação *BRCA*.

Recursos	Código SIGTAP	Frequência de utilização mensal ¹	Percentual de pacientes	Valor unitário (R\$)	Fator de correção SIGTAP	Total ²
Consulta	030101007-2	1	100%	R\$ 10,00	2,8	R\$ 28,00
TC abdômen inferior	020603003-7	0,33	80%	R\$ 138,63	2,8	R\$ 102,48
TC abdômen superior	020603001-0	0,33	80%	R\$ 138,63	2,8	R\$ 102,48
Tomografia tórax	020602003-1	0,33	100%	R\$ 136,41	2,8	R\$ 126,04
Ressonância abdômen inferior	20703002-2	0,33	20%	R\$ 268,75	2,8	R\$ 49,67
Ressonância abdômen superior	20703001-4	0,33	20%	R\$ 268,75	2,8	R\$ 49,67
Dosagem de CA-125	020203121-7	1	100%	R\$ 13,35	2,8	R\$ 37,38
Custo total do acompanhamento no estado SPP						R\$ 495,70

¹ Calculado como número de eventos anuais dividido por 12.

²Calculado como o produto entre a frequência de utilização mensal, percentual de pacientes, valor unitário e fator de correção SIGTAP.

SPP: sobrevida pós progressão. TC: tomografia computadorizada.

Custo da morte

O custo da morte foi estimado pela média dos valores medianos das Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) de mulheres internadas por câncer de ovário e que morreram durante a internação entre os anos de 2019 e 2022 ponderados pela quantidade de AIH apurada em cada ano. Os valores obtidos são apresentados na tabela 15.

Tabela 15. Estimativa do custo associado à morte de pacientes internadas por câncer de ovário no SUS

Ano	Número de AIH	Mediana do valor das AIH
2019	110	R\$ 908,00
2020	1.199	R\$ 589,00
2021	1.242	R\$ 593,00
2022	1.144	R\$ 645,00
Custo do evento morte		R\$ 617,18

Fonte: Tabnet

AIH: Autorização de internação hospitalar

7.1.13 Resultados

O modelo econômico identificou incrementos tanto em custos quanto em QALYs com o uso do olaparibe (tabela 16). A incorporação da tecnologia resultaria em 2,50 QALYs incrementais e um custo adicional de R\$ 256.895,48 o que resultaria em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 102.947,42 por QALY adicional e R\$ 84.962,29 por ano de vida ganho.

Tabela 16. Resultados do modelo econômico de olaparibe *versus* placebo em pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado.

Parâmetro	Olaparibe	Vigilância ativa	Incremental	RCEI
Custos	R\$ 488.953,86	R\$ 232.058,38	R\$ 256.895,48	
Anos de vida ganhos (AVG)	9,69	6,67	3,02	R\$ 84.962,29
QALY	7,89	5,39	2,50	R\$ 102.947,42

RCEI, Razão de custo-efetividade incremental

7.1.9 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística. Os parâmetros, limites inferiores, superiores e tipo de distribuição aplicada na análise probabilística estão apresentados na tabela 17.

Tabela 17. Parâmetros do modelo econômico de olaparibe versus placebo em pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado no SUS, estimativas pontuais, limites e tipo de distribuição na análise de sensibilidade probabilística.

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição
Idade inicial	53	45	54	Gamma
Utilidade SLP	0,819	0,814	0,824	Beta
Custo olaparibe	R\$ 22.278,60	\$17.822,88	\$26.734,32	Gamma
Custo quimioterapia	R\$ 8.700,00	R\$ 6.960,00	R\$ 10.440,00	Gamma
Custo dos estáveis	R\$ 178,33	R\$ 142,66	R\$ 213,99	Gamma
Custo da progressão	R\$ 1.397,39	R\$ 1.117,91	R\$ 1.676,87	Gamma
Custo do estado SPP exceto terapia	R\$ 495,70	R\$ 396,56	R\$ 594,84	Gamma
Custo da morte	R\$ 617,18	R\$ 493,74	R\$ 740,61	Gamma
Uso de PARP em 2ª linha no olaparibe	14,6%	12%	18%	Beta
Uso de PARP em 2ª linha no placebo	44,3%	35%	53%	Beta
Taxa de desconto	5%	0%	10%	Beta
Fator SIGTAP	2,8	1,0	3,5	Gamma

SPP: sobrevida pós progressão.

O gráfico de tornado está representado na figura 18. O parâmetro com maior impacto no modelo é a taxa de desconto, seguida do custo do olaparibe.

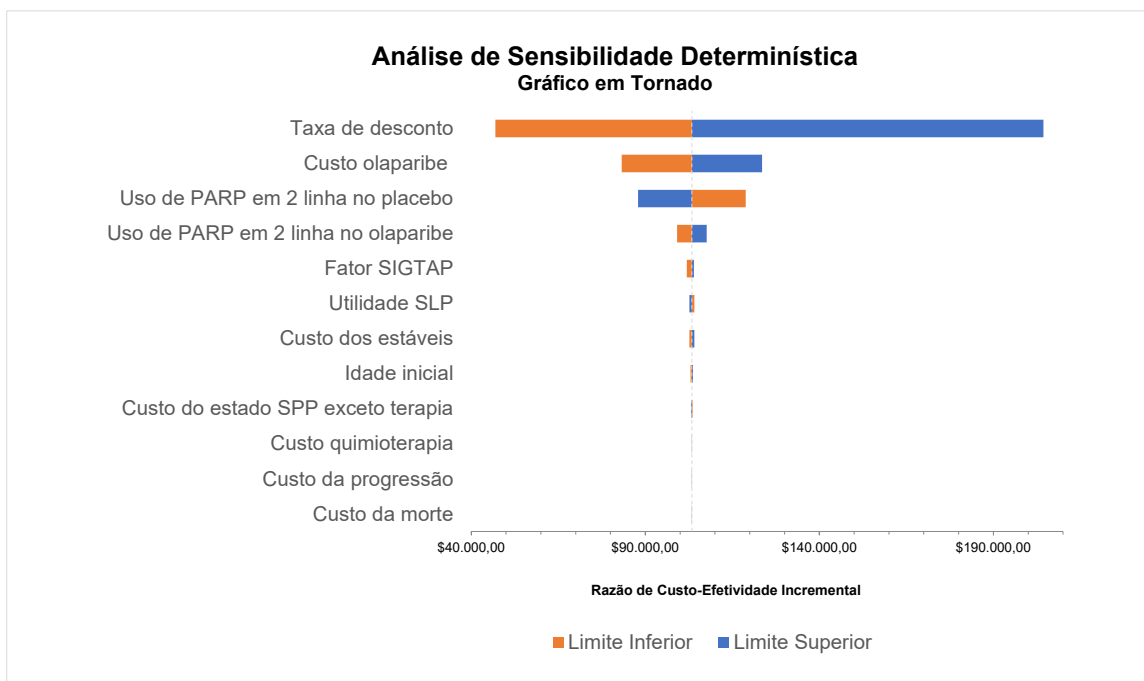
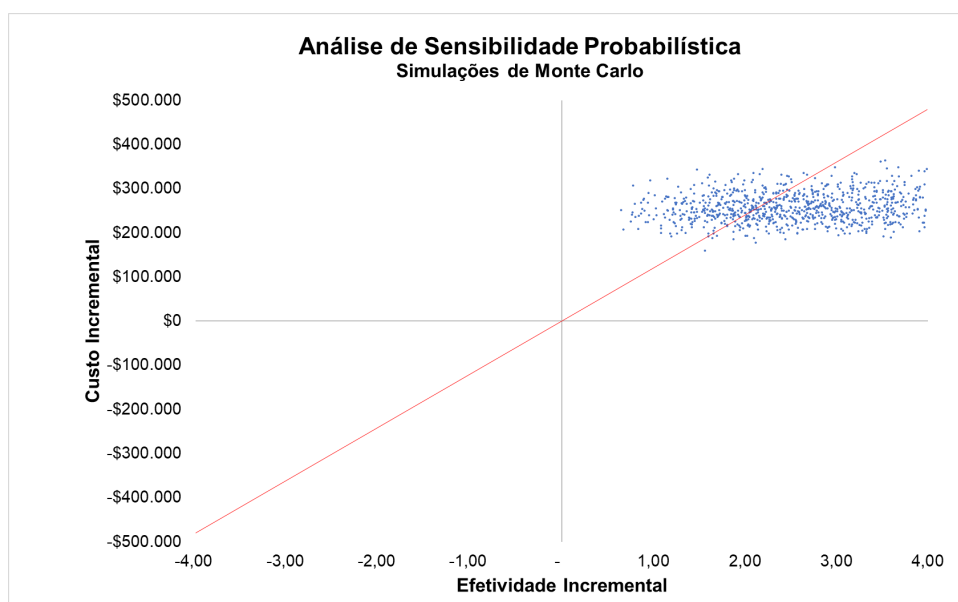


Figura 18 Gráfico de tornado do modelo econômico de olaparibe *versus* placebo em pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado no SUS.

Foram realizadas 1.000 simulações na análise probabilística, das quais 70% apresentaram valores abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000 inicialmente estabelecido pela CONITEC (95) (figura 19) e 79,4% valores abaixo de R\$ 138.465 que se refere ao valor atualizado de 3 PIBs per capita, conforme mencionado no documento da CONITEC sobre uso de limiares de custo-efetividade (95).



CONFIDENCIAL

Figura 19. Plano de custo-efetividade com as simulações da análise de sensibilidade probabilística do modelo econômico de olaparibe versus placebo em pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado.

7.1.10 Validação do modelo econômico

Foi realizada validação cruzada do modelo proposto por meio da comparação de seus resultados de efetividade àqueles obtidos em outros modelos econômicos publicados na literatura desenvolvidos para a análise de custo-efetividade do olaparibe em relação à vigilância ativa em mulheres com câncer de ovário avançado recém diagnosticado e *BRCA*. O significado deste tipo de validação depende do grau em que os métodos e fontes de dados dos diferentes modelos são independentes. Um alto grau de dependência entre modelos como, por exemplo, quando são usados parâmetros de outros modelos publicados anteriormente, reduz o valor da validação cruzada (96).

Após uma revisão rápida da literatura, foram identificados cinco modelos de custo-efetividade, sendo quatro deles modelos de custo-utilidade (97–101). Todos os modelos basearam-se no ensaio SOLO 1 de 2018 (54), porém adotando diferentes pressupostos, taxas de desconto e valores de utilidades. Por isso, os resultados semelhantes encontrados entre os modelos publicados e o modelo desenvolvido para esta submissão aumentam a confiabilidade das estimativas obtidas. O modelo desenvolvido para esta submissão obteve valores semelhantes aos observados nos diferentes modelos encontrados na literatura (quadro 7) em relação ao número de QALYs totais do braço olaparibe (7,94) e do braço da vigilância ativa (5,44) e, consequentemente, em termos de QALYs incrementais (2,50).

Quadro 7. Resultados das avaliações econômica sobre a terapia de manutenção com olaparibe em pacientes com câncer de ovário

Estudo	Perspectiva	Características gerais	Utilidades	QALYs Olaparibe	QALYs Vigilância ativa	QALYs incrementais
Moya-Alarcón, 2021 (101)	Saúde nacional Espanhola.	Modelo particionado com base na eficácia do ensaio SOLO 1, quatro estados de saúde (SLP, SPP1, SPP2 e morte), ciclos mensais, HT 50 anos, taxa de desconto anual de 3%.	0,82 para SLP, 0,77 para a primeira progressão (4) e 0,68 para a segunda progressão (28).	5,56	3,57	2,00
Muston, 2020 (100)	Estados Unidos.	Modelo particionado com três estados (SLP, SPP e morte), ciclos mensais, HT <i>lifetime</i> . Após sete	Utilidades extraídas do SOLO1 com mapping para o EQ5D3L dos	8,22	5,29	2,93

		anos não havia risco de recorrência. Risco de progressão simplificado como risco de morte por qualquer causa.	Estados Unidos.			
Armeni, 2020 (99)	Saúde nacional Italiana.	Markov, três estados (SLP, SPP e morte), HT 50 anos, ciclos mensais, taxa de desconto anual de 3%. Após sete anos, sobrevida igual a mulheres sem câncer.	Utilizados dados fornecidos em submissão anterior no NICE SLP 0,819 e SPP 0,771 (28).	7,29	4,88	2,41
Penn, 2020 (98)	Estados Unidos.	Modelo particionado, com base em extrapolações do SOLO 1. HT 2 anos. Sem taxa de desconto.	Não estimaram QALYs.			2,23 anos de vida livre de progressão da doença.
Tan, 2021 (97)	Saúde nacional de Singapura.	Modelo particionado. Considerou o uso de olaparibe "full-ITT". Taxa de desconto de 3%. HT 50 anos.	SLP 0,819 (0,814–0,824), SPP 0,771 (0,757–0,785) e SPP2 0,680 (IC não reportado).	8,53	5,68	2,85

7.2 Discussão sobre evidências econômicas

O uso do olaparibe como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário, recentemente diagnosticado, seroso ou endometriode de alto grau, avançado, com mutação nos genes BRCA1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina mostrou ser custo-efetivo em relação à vigilância ativa. O desconto proposto para o preço do medicamento possibilitou que a RCEI atingisse um valor inferior ao limiar recomendado tecnologias destinadas a doenças graves (95). A análise de sensibilidade probabilística demonstrou a robustez do modelo. Mesmo quando os parâmetros do modelo são variados, o modelo continua sendo custo-efetivo em 70% das 1.000 simulações realizadas.

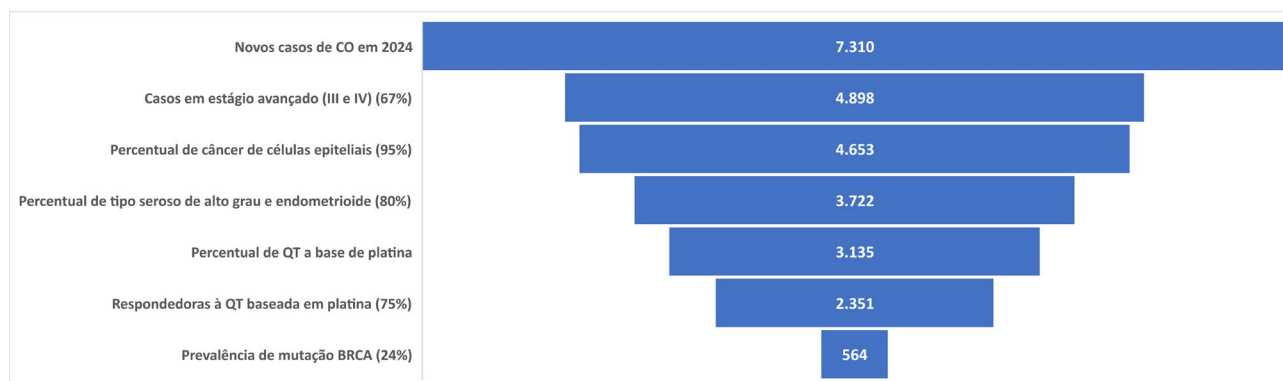
7.3 Análise de impacto orçamentário

O objetivo desta análise foi avaliar o impacto orçamentário incremental da incorporação de olaparibe em monoterapia como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, seroso ou endometriode de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina. A elaboração da análise seguiu as recomendações das Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil

do Ministério da Saúde (102) e, desta forma, adotou-se a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de 5 anos.

7.2.1 População elegível

Para o cálculo da população elegível, foi empregado o método epidemiológico. A partir do número de casos novos de câncer de ovário estimados para o ano de 2024 pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) (3) calculou-se o número de pacientes diagnosticadas em estágios avançados (III e IV) aplicando-se o percentual de 67% obtido no estudo brasileiro de Paulino *et al.* (12), o qual está de acordo com estimativas do Instituto Nacional de Câncer INCA (3). Ainda, de acordo com o INCA, 95% das neoplasias primárias de ovário são derivadas de células epiteliais (3) e, destes, cerca de 80% são do tipo seroso de alto grau ou endometrióide (103,104). Finalmente, de acordo com dados do estudo FLABRA (34), estima-se que aproximadamente 84,21% das pacientes realizam quimioterapia a base de platina (23) e 75% das pacientes que respondem (105). Finalmente, aplicou-se o percentual de pacientes com mutação em *BRCA* (23). A figura 20 apresenta o funil para identificação de pacientes elegíveis ao tratamento com olaparibe, ano base 2024.



CO, câncer de ovário; QT, quimioterapia.

Figura 20. Funil para identificação de pacientes elegíveis ao tratamento com olaparibe, ano base 2024.

O número de casos incidentes no período entre 2025 e 2028 foi ajustado pela taxa de crescimento populacional entre mulheres do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (106) e os resultados são apresentados na tabela 18.

Tabela 18. Número de casos elegíveis incidentes ao ano no período de 2024 a 2028.

CONFIDENCIAL

Ano	2024	2025	2026	2027	2028
Casos incidentes	564	568	572	576	580

7.2.2 Cenários analisados e market share

A análise de impacto orçamentário considerou dois cenários. No cenário referência, que reflete o cenário atual no SUS em que o olaparibe não se encontra incorporado para a indicação proposta, foi considerado que 100% das pacientes não fariam tratamento de manutenção, permanecendo em vigilância ativa.

No cenário alternativo, que reflete a incorporação da terapia de manutenção com olaparibe, foi considerada uma difusão gradual do uso do olaparibe com um *market share* estimado de 10% no primeiro ano, com crescimento anual de 10%, chegando a 50% no quinto ano. A tabela 19 apresenta o total de casos de câncer incidentes ao ano tratados com olaparibe ou em vigilância ativa de acordo com o *market share* adotado.

Tabela 19. Total de casos de câncer incidentes ao ano tratados com olaparibe ou em vigilância ativa de acordo com o *market share* adotado em cada cenário analisado.

Ano	Cenário referência			Cenário alternativo		
	<i>Market share</i> olaparibe	Vigilância ativa	Olaparibe	<i>Market share</i> olaparibe	Vigilância ativa	Olaparibe
2024	0%	564	0	10%	508	56
2025	0%	568	0	20%	454	114
2026	0%	572	0	30%	400	172
2027	0%	576	0	40%	345	230
2028	0%	580	0	50%	290	290

7.2.3 Custos

Os custos considerados na análise de impacto orçamentário foram aqueles estimados no modelo econômico, seja para as pacientes tratadas com olaparibe ou para aquelas que não receberam terapia de manutenção, e incluíram o custo do tratamento com olaparibe durante 24 meses ou até a progressão ou morte (o que ocorrer primeiro), custo da progressão e tratamentos subsequentes, custo do acompanhamento médico e custo da morte. Como foi apresentado no modelo econômico de custo-utilidade, os custos foram apurados de acordo com a história natural da doença, ou seja, segundo o tempo de

permanência da paciente em cada um dos estados de saúde do modelo econômico que, por sua vez, foi definido de acordo com as curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global do estudo SOLO-1 (50,55).

Todos os custos relacionados ao tratamento e acompanhamento dos casos de câncer de ovário incidentes foram apurados até o óbito do paciente ou o término do horizonte temporal, o que ocorresse primeiro. Para as pacientes incidentes em 2024, o tempo máximo de seguimento foi de 5 anos, para aqueles incidentes em 2025 foi de quatro anos, para os incidentes em 2026 foi de três anos, para pacientes incidentes em 2027, dois anos e um ano para os casos incidentes em 2028.

Não foi utilizada a taxa de desconto, conforme recomendado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde para Análise de Impacto Orçamentário (102).

7.2.4 Resultados

A incorporação do olaparibe para a terapia de manutenção de mulheres com câncer de ovário avançado recém-diagnosticadas com mutação *BRCA* que apresentaram resposta clínica completa ou parcial após quimioterapia à base de platina resultaria em um impacto orçamentário incremental inicial de R\$ 6.945.199,15 no primeiro ano, chegando a R\$ 85.976.205,95 no último ano, totalizando um impacto incremental total em cinco anos de R\$ R\$ 259.205.683,57 (tabela 20).

Tabela 20. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação da terapia de manutenção com olaparibe.

Ano	Impacto orçamentário sem olaparibe	Impacto orçamentário com olaparibe	Impacto orçamentário incremental
2024	R\$ 5.236.108,37	R\$ 12.181.307,52	R\$ 6.945.199,15
2025	R\$ 23.548.503,64	R\$ 57.257.130,25	R\$ 33.708.626,61
2026	R\$ 44.991.692,56	R\$ 104.241.153,09	R\$ 59.249.460,53
2027	R\$ 64.734.634,71	R\$ 138.060.826,03	R\$ 73.326.191,33
2028	R\$ 81.801.678,81	R\$ 167.777.884,76	R\$ 85.976.205,95
Total em 5 anos	R\$ 220.312.618,09	R\$ 479.518.301,66	R\$ 259.205.683,57

7.2.5 Análise de sensibilidade

Com o objetivo de avaliar o impacto de variações nos parâmetros populacionais e clínicos no resultado da análise de impacto orçamentário, foi realizada análise de sensibilidade determinística variando-se os parâmetros de acordo com a tabela 21.

Tabela 21. Parâmetros incluídos na análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário.

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior
Casos em estágio avançado (III e IV) ¹	67,0%	60,6%	71%
Percentual de câncer de células epiteliais ²	95,0%	90,0%	95%
Percentual de tipo seroso de alto grau e endometrióide ³	80,0%	55,0%	80%
Percentual de QT a base de platina ⁴	84,2%	83,5%	100%
Respondedoras à QT baseada em platina ⁵	75%	70,0%	80%
Prevalência de mutação BRCA no Brasil ^{4,6}	24,0%	21,0%	24,0%

Fontes: ¹Paulino et al. (12); ²INCA, 2023 (3); ³INCA, 2017 (103); ⁴Giornelli et al. (23); ⁵Ledermann (105); Cotrim et al. (128)⁶

Também foram analisados dois cenários alternativos variando-se o *market share* da tecnologia. No cenário alternativo de difusão lenta consideraram-se percentuais de difusão iguais a 5%, 10%, 15%, 20% e 25% para os anos de 1 a 5, respectivamente, enquanto no cenário alternativo de difusão rápida estes percentuais foram de 15%, 30%, 45%, 60% e 75%. O *market share* foi o parâmetro que mais afetou o impacto orçamentário incremental, seguido pelo percentual de pacientes com carcinoma de alto grau do tipo seroso ou endometrióide. Os resultados são apresentados na figura 21.

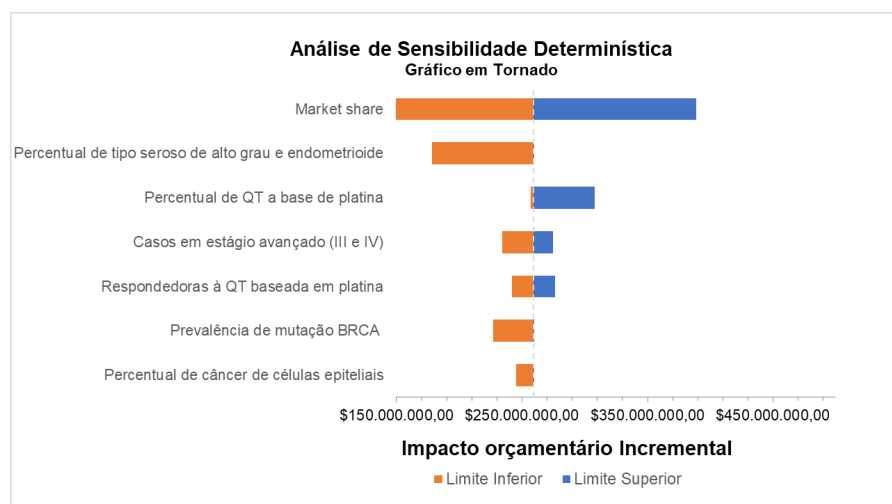


Figura 21. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário da incorporação do olaparibe para pacientes com câncer de ovário avançado recém diagnosticado no SUS

8 ASPECTOS LOGÍSTICOS

O olaparibe é um medicamento de administração oral que pode ser armazenado à temperatura ambiente de forma que possui facilidade logística em termos de transporte, armazenamento e distribuição, dispensando cadeia fria. Para ser elegível ao olaparibe, a paciente precisa obrigatoriamente ter mutação patogênica nos genes BRCA 1 e/ou BRCA2. A AstraZeneca disponibiliza o teste somático de identificação de mutação nos genes BRCA1 e/ou BRCA2 a todas as pacientes com câncer de ovário que atendam ao seguinte critério:

- Pacientes adultas com idade a partir de 18 anos
- Pacientes recentemente diagnosticados com carcinoma epitelial de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) seroso ou endometriode de alto grau, avançado (estágio FIGO III ou IV) e que responderam (resposta parcial ou completa) à quimioterapia baseada em platina.

O teste somático de mutação em BRCA é um teste simples de ser implementado e executado nas instituições. A operacionalização da testagem dependerá da realidade de cada CACON/UNACON, mas de forma geral, ocorre da seguinte forma:

1. Cadastro do médico em uma plataforma de solicitação de testes (Programa ID.AZ)
2. Inclusão do paciente no Programa ID.AZ, incluindo todos os laudos comprobatórios da elegibilidade do paciente pelo (s) profissional (is) de cada CACON/UNACON
3. Disponibilização do material (bloco de parafina ou lâminas) para retirada do laboratório parceiro da Astrazeneca que executará o teste.
4. Uma vez realizado o teste, o CACON/UNACON poderá acessar o resultado na plataforma do Programa ID.AZ, conforme cadastro.

Desde outubro de 2022 até o presente momento, a AstraZeneca já disponibilizou 262 testes através do Programa ID.AZ, sendo 57% deles realizados para atender à demanda de instituições públicas. Dessa forma, muitos profissionais de saúde da rede assistencial do SUS já possuem experiência com esse teste. Ainda assim, a AstraZeneca possui uma equipe especializada, disponível para auxiliar nessas questões, atuando em todo território nacional. Convém ressaltar ainda que dados em nível primário serão apenas acessíveis ao profissional da saúde no ponto de atendimento ao paciente. Nenhum tipo de inclusão ou alteração será facultado à AstraZeneca ou ao Ministério da Saúde, e apenas dados anonimizados, agregados e não rastreáveis poderão ser visualizados. Por fim, AstraZeneca garante que os dados das pacientes sejam tratados com confidencialidade e protegidos conforme a nova Lei Geral de Proteção de Dados.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de ovário é uma neoplasia comumente diagnosticada de forma tardia e, apesar das taxas de resposta à quimioterapia à base de platina serem favoráveis, a ocorrência de progressão da doença é frequente. A cada recorrência, as chances de cura das pacientes se reduzem o que leva à alta letalidade atualmente observada para a doença. Neste contexto, tratamentos capazes de prolongar a sobrevida livre de progressão representam uma mudança de paradigma na história natural da doença na medida em que retardam a sua recorrência e potencialmente podem levar à cura da paciente.

Ao longo das últimas décadas, a cura de pacientes com câncer de ovário avançado de alto grau poderia ser considerada um evento improvável. No entanto, o desenvolvimento de terapias de manutenção com inibidores da PARP, especialmente quando empregadas precocemente, vem modificar de forma marcante o prognóstico da doença. O uso do olaparibe como tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário recentemente diagnosticado avançado e de alto grau, responsivo à quimioterapia de 1ª linha e com mutação nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2*, demonstrou proporcionar um benefício importante ao manter as pacientes sem doença ativa por períodos prolongados, sem prejuízo à sua qualidade de vida e com toxicidade aceitável. No estudo SOLO-1, as pacientes tratadas com olaparibe apresentaram uma significativa redução de 67% na taxa de progressão em comparação às pacientes tratadas com placebo, com uma mediana de SLP em cinco anos de 56 meses, enquanto no grupo placebo este tempo foi de 13,8 meses. Os resultados obtidos aos sete anos de seguimento mostraram que este benefício se mantém ao longo do tempo. A taxa de início do primeiro tratamento subsequente em mulheres tratadas com olaparibe foi 67% menor em comparação ao placebo (HR = 0,37; IC95% 0,28 a 0,48). A mediana do tempo até o primeiro tratamento subsequente foi igual a de 64 meses, ou seja, superior a cinco anos, no grupo olaparibe enquanto no grupo placebo foi de 15 meses ou pouco mais de um ano. Estes resultados são de grande relevância clínica dado que a progressão da doença está associada à piora dos sintomas, ao uso de quimioterapia citotóxica subsequente, deterioração do bem-estar físico e mental das pacientes e incapacidade de realizar atividades do dia a dia.

Os estudos clínicos sobre tratamentos para câncer de ovário têm como característica comum a dificuldade em se demonstrar resultados relativos à sobrevida global (50). Isso se deve à variedade de opções de tratamento que podem ser oferecidos na ocorrência de progressão da doença de forma a garantir a integridade das pacientes. No estudo SOLO-1, não ocorreu *crossover* entre os braços do estudo, no entanto, mais de 44% das pacientes no grupo placebo receberam tratamento subsequente (pós progressão) contendo inibidores de PARP. No grupo olaparibe, este percentual foi significativamente menor, cerca de 14,6%. Mesmo com este *switching* observamos um ganho clinicamente significativo em SG.

É possível que o uso de inibidores de PARP no tratamento da progressão afete a sobrevida global das pacientes. A análise da SG aos sete anos de seguimento no estudo SOLO-1 (maturidade dos dados de 38,1%) (50) resultou em um HR igual a 0,55 (IC95% 0,40 a 0,76), porém estas análises não foram ajustadas por tipo de tratamento subsequente. No entanto, é importante notar que o elevado percentual de uso de inibidor de PARP como tratamento subsequente no grupo placebo (44,3%) pode explicar, ao menos em parte, a mediana de sobrevida global no grupo placebo que foi de 75,2 meses. Por outro lado, mesmo com um percentual de uso de inibidor de PARP como tratamento subsequente expressivamente menor no grupo olaparibe (14,6%), a mediana de sobrevida global neste grupo ainda não havia sido alcançada aos sete anos de seguimento.

Os benefícios clinicamente relevantes do olaparibe na SLP em comparação ao placebo, considerados com alta certeza da evidência, permitem sugerir que o prolongamento do tempo antes da primeira progressão esteja se refletindo também em termos de sobrevida global. Este benefício vem sendo corroborado a cada análise *post-hoc* e se manteve aos sete anos de seguimento. Diante destas evidências, diferentes entidades médicas e agências de ATS internacionais emitiram recomendação favorável ao uso do olaparibe para indicação proposta, incluindo a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) brasileira que recentemente incluiu o olaparibe no rol de procedimentos com cobertura. As análises econômicas demonstraram que o uso do olaparibe para a indicação proposta neste dossiê é custo-efetivo no contexto do SUS. O modelo econômico mostrou ser altamente robusto, o que aumenta o nível certeza sobre a eficiência da incorporação do medicamento. Além disso, por ser uma medicina de precisão e ter uma duração de tratamento finita, olaparibe possui uma previsibilidade de impacto orçamentário, o que contribui para o gerenciamento da alocação de recursos no sistema de saúde.

Assim, conclui-se que a incorporação do olaparibe como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, seroso ou endometrióide de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina no SUS poderá beneficiar milhares de mulheres com câncer de ovário avançado, prolongando o tempo de sobrevida livre de progressão e proporcionando a possibilidade de cura, o que não seria possível com os tratamentos convencionais atualmente disponíveis.

10 REFERÊNCIAS

1. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1371–82.
2. 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. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2017 Sep 29;23(6):454–69.
3. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2023. Rio de Janeiro;
4. Yang D, Huang H, Ruan T, Yang H, Hu J, Xu S, et al. Global, regional, and national burden of ovarian cancer and the attributable risk factors in all 194 countries and territories during 2007–2017: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021 Dec 20;47(12):4389–402.
5. Zhou Z, Wang X, Ren X, Zhou L, Wang N, Kang H. Disease Burden and Attributable Risk Factors of Ovarian Cancer From 1990 to 2017: Findings From the Global Burden of Disease Study 2017. *Front Public Health*. 2021 Sep 17;9.
6. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. Cancer today [Internet]. [cited 2023 May 23]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
7. Huang J, Chan WC, Ngai CH, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, et al. Worldwide Burden, Risk Factors, and Temporal Trends of Ovarian Cancer: A Global Study. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 29;14(9):2230.
8. Haier J, Sleeman J, Schäfers J. Editorial series: cancer care in low- and middle-income countries. *Clin Exp Metastasis*. 2019 Dec 31;36(6):477–80.
9. Meira KC, Santos J dos, Silva CMFP da, Ferreira AA, Guimarães RM, Simões TC. Efeitos da idade-período e coorte na mortalidade por câncer do ovário no Brasil e suas grandes regiões. *Cad Saude Publica*. 2019;35(3).
10. Santos MAP dos, Fernandes FCG de M, Santos EG de O, Bezerra de Souza DL, Barbosa IR. Tendências de Incidência e Mortalidade por Câncer de Ovário nos Países da América Latina. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2020 Oct 29;66(4).
11. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Brasil. Portaria Conjunta nº 01 de 07 de janeiro de 2019: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. Brasília; 2019.
12. Paulino E, de Melo AC, Silva-Filho AL, Maciel L de F, Thuler LCS, Goss P, et al. Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2020 Nov;(6):1617–30.
13. Baldwin LA, Huang B, Miller RW, Tucker T, Goodrich ST, Podzielinski I, et al. Ten-Year Relative Survival for Epithelial Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2012 Sep;120(3):612–8.
14. Makdissi FB, Leite FPM, Peres SV, Silva DRM e, Oliveira MM de, Lopez RVM, et al. Breast cancer survival in a brazilian cancer center: a cohort study of 5,095 patients. *Mastology*. 2019 Mar;29(1):37–46.
15. 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. *Annals of Oncology*. 2012 Oct;23(10):2605–12.

16. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019 Apr;Volume 11:287–99.
17. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 May;41:3–14.
18. Tung KH. Reproductive Factors and Epithelial Ovarian Cancer Risk by Histologic Type: A Multiethnic Case-Control Study. *Am J Epidemiol*. 2003 Oct 1;158(7):629–38.
19. Observatório de Oncologia. PANORAMA DA ATENÇÃO AO CÂNCER DE OVÁRIO NO SUS.
20. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2022. Atlanta; 2022.
21. Wu Y, Xu S, Cheng S, Yang J, Wang Y. Clinical application of PARP inhibitors in ovarian cancer: from molecular mechanisms to the current status. *J Ovarian Res*. 2023 Jan 7;16(1):6.
22. Achatz MI, Caleffi M, Guindalini R, Marques RM, Nogueira-Rodrigues A, Ashton-Prolla P. Recommendations for Advancing the Diagnosis and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2020 Nov;(6):439–52.
23. Giorelli G, Gallardo D, Hegg R, Abuin GG, La Vega M De, Lim-Law M, et al. FLABRA, frontline approach for *BRCA* testing in an ovarian cancer population: a Latin America epidemiologic study. *Future Oncology*. 2021 May;17(13):1601–9.
24. Ford D. Risks of cancer in *BRCA1*-mutation carriers. *The Lancet*. 1994 Mar;343(8899):692–5.
25. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402.
26. Godet I, M. Gilkes D. *BRCA1* and *BRCA2* mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther*. 2017;4(1).
27. Madariaga A, Lheureux S, Oza A. Tailoring Ovarian Cancer Treatment: Implications of *BRCA1/2* Mutations. *Cancers (Basel)*. 2019 Mar 23;11(3):416.
28. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *BJOG*. 1989 Aug;96(8):889–92.
29. Byrd DR, BRWMGJCCHKSDJJ. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. Amin MB, Edge SB, Greene FL, editors. New York; 2017.
30. Brierley JD, GMWC. *The TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. Oxford; 2017.
31. Chase DM, Wenzel L. Health-related quality of life in ovarian cancer patients and its impact on clinical management. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011 Aug;11(4):421–31.
32. 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.
33. Logue CA, Pugh J, Foden P, Mahmood RD, Morgan RD, Mitchell C, et al. Psychosexual Morbidity in Women With Ovarian Cancer: Evaluation by Germline *BRCA* Gene Mutational Status. *Sex Med*. 2022 Feb 1;10(1):100465–100465.
34. Matulonis UA, Kornblith A, Lee H, Bryan J, Gibson C, Wells C, et al. Long-term adjustment of early-stage ovarian cancer survivors. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2008 Oct 1;18(6):1183–93.
35. Bercow AS, Chen L, Chatterjee S, Tergas AI, Hou JY, Burke WM, et al. Cost of Care for the Initial Management of Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2017 Dec;130(6):1269–75.

36. 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. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2015 Oct;25(8):1541–6.
37. Gilbert L, Ramanakumar A V, Festa MC, Jardon K, Zeng X, Martins C, et al. Real-world direct healthcare costs of treating recurrent high-grade serous ovarian cancer with cytotoxic chemotherapy. *J Comp Eff Res*. 2020 Jun;9(8):537–51.
38. Santana P, Alemar M, Medeiros Gonçalves de Veras B, Silva D. PCN331 Hospitalizations and Associated Costs for Ovarian Cancer in Brazil. *Value in Health*. 2020 Dec;23:S481.
39. Okumura L, Saar R. AOC progression is associated with high economic burden in the public health system in Brazil Maintenance therapies that reduce deaths and progression might increase the efficiency in resource allocation. In: American College of Clinical Pharmacology (ACCP) Annual Meeting .
40. Colombo N, Lorusso D, Scillo P. Impact of Recurrence of Ovarian Cancer on Quality of Life and Outlook for the Future. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017 Jul 1;27(6):1134–40.
41. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Ovário: Tumores epiteliais de ovário de alto e baixo potencial de malignidade. 2023.
42. Reverdy T, Sajous C, Péron J, Glehen O, Bakrin N, Gertych W, et al. Front-Line Maintenance Therapy in Advanced Ovarian Cancer—Current Advances and Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 25;12(9):2414.
43. Tsibulak I, Zeimet AG, Marth C. Hopes and failures in front-line ovarian cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Nov;143:14–9.
44. DiSilvestro P, Colombo N, Harter P, González-Martín A, Ray-Coquard I, Coleman RL. Maintenance Treatment of Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: Time for a Paradigm Shift? *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 17;13(22):5756.
45. Flynn MJ, Ledermann JA. Ovarian cancer recurrence: is the definition of platinum resistance modified by PARPi and other intervening treatments? The evolving landscape in the management of platinum-resistant ovarian cancer. *Cancer Drug Resistance*. 2022;424–35.
46. Mirza MR, Coleman RL, González-Martín A, Moore KN, Colombo N, Ray-Coquard I, et al. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. *Annals of Oncology*. 2020 Sep;31(9):1148–59.
47. Ray-Coquard I, Mirza MR, Pignata S, Walther A, Romero I, du Bois A. Therapeutic options following second-line platinum-based chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer: Comparison of active surveillance and maintenance treatment. *Cancer Treat Rev*. 2020 Nov;90:102107.
48. Gien LT, Mackay HJ. The Emerging Role of PARP Inhibitors in the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *J Oncol*. 2010;2010:1–6.
49. Cook SA, Tinker A V. PARP Inhibitors and the Evolving Landscape of Ovarian Cancer Management: A Review. *BioDrugs*. 2019 Jun 21;33(3):255–73.
50. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a *BRCA* Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Jan 20;41(3):609–17.
51. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2021. NCCN; 2023.

52. Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Nov 20;40(33):3878–81.
53. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology*. 2019 May;30(5):672–705.
54. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec 27;379(26):2495–505.
55. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a *BRCA* mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Dec;22(12):1721–31.
56. Minsitório da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS Nº 542, DE 30 DE AGOSTO DE 2022. 2022.
57. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012 Apr 12;366(15):1382–92.
58. AstraZeneca do Brasil Ltda. Lynparza (olaparibe) [Bula]. São Paulo; 2017.
59. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI 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 Sep;18(9):1274–84.
60. 68. AstraZeneca do Brasil Ltda. Lynparza (olaparibe) [Bula]. São Paulo; 2018.
61. AstraZeneca. Lynparza (olaparibe) [Bula]. São Paulo; 2019.
62. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves olaparib tablets for maintenance treatment in ovarian cancer [Internet]. 2017 [cited 2023 May 22]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-olaparib-tablets-maintenance-treatment-ovarian-cancer>
63. Food and Drug Administration (FDA). FDA approved olaparib (LYNPARZA, AstraZeneca Pharmaceuticals LP) for the maintenance treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic *BRCA*-mutated (*gBRCAm* or *sBRCAm*) advanced epithelial ovarian who are in complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy [Internet]. 2018 [cited 2023 May 22]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approved-olaparib-lynparza-astrazeneca-pharmaceuticals-lp-maintenance-treatment-adult-patients>
64. European Medicine Agency (EMA). Lynparza [Internet]. [cited 2023 May 22]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
65. Zheng F, Zhang Y, Chen S, Weng X, Rao Y, Fang H. Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 Mar;123:109661.
66. Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim HA, Piccart M. An update on PARP inhibitors—moving to the adjuvant setting. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Jan 7;12(1):27–41.

67. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
68. DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a *BRCA* Mutation: Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Oct 20;38(30):3528–37.
69. Colombo N, Moore K, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, et al. Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a *BRCA* mutation in the randomized phase III SOLO1 trial. *Gynecol Oncol*. 2021 Oct;163(1):41–9.
70. Friedlander M, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Patient-centred outcomes and effect of disease progression on health status in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a *BRCA* mutation receiving maintenance olaparib or placebo (SOLO1): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):632–42.
71. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;l4898.
72. Schünemann H BJGGOA. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. 2013.
73. Bellier C, Gladiéff L, Le Du F, Berton D, Bonnard C, Suau D, et al. Olaparib First-Line Maintenance Monotherapy in *BRCA*-Mutated Epithelial Ovarian Cancer: Descriptive Analysis of the First French Real-World Data Study. *Drugs Real World Outcomes*. 2023 Jun 11;10(2):207–13.
74. AstraZeneca. OPUS-U: Comparative tolerability and dose modifications of PARPi in ovarian cancer. 2023.
75. Arend RC, O'Malley DM, Banerjee S, McLaurin K, Davidson R, Long GH. Utilization of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer: A Retrospective Cohort Study of US Healthcare Claims Data. *Adv Ther*. 2022 Jan 2;39(1):328–45.
76. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC). INITIAL RECOMMENDATION: Olaparib (Lynparza) [Internet]. 2019 [cited 2023 May 22]. Available from: <https://www.cadth.ca/lynparza-newly-diagnosed-ovarian-cancer-details>
77. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance [TA598]. Olaparib for maintenance treatment of *BRCA* mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy [Internet]. 2019 [cited 2023 May 22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA598/chapter/1-Recommendations>
78. Scottish Medicines Consortium. Healthcare Improvement Scotland [Internet]. 2011 [cited 2023 Mar 1]. Darunavir 400mg tablets (Prezista®) SMC No. (707/11). Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/darunavir-prezista-fullsubmission-70711/>
79. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Australia. PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 10]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-07/positive-recommendations-07-2020.pdf>
80. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>

81. Woods BS, Sideris E, Palmer SJ, Latimer N, Soares MFO. NICE DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. (Technical Support Document). 2017.
82. Latimer N, Abrams K. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting Survival Time Estimates in the Presence of Treatment Switching [Internet]. 2014.
83. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lynparza (olaparibe) [Bula]. 2021.
84. Rohatgi A. WebPlotDigitizer version 4.5 [Internet]. [cited 2023 Jul 10]. Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>
85. Borges S, Zimmermann IR. Extrapolation of survival curves in health: a methodological approach for direct fitting to aggregated data. SciELO Preprints [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 10]; Available from: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.5110>
86. Gao W, Muston D, Monberg M, McLaurin K, Hettle R, Szamreta E, et al. A Critical Appraisal and Recommendations for Cost-Effectiveness Studies of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Advanced Ovarian Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2020 Nov 14;38(11):1201–18.
87. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. [cited 2023 Jul 10]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>.
88. Mai PL, Chatterjee N, Hartge P, Tucker M, Brody L, Struwing JP, et al. Potential Excess Mortality in *BRCA1/2* Mutation Carriers beyond Breast, Ovarian, Prostate, and Pancreatic Cancers, and Melanoma. *PLoS One*. 2009 Mar 11;4(3):e4812.
89. Santos M, Monteiro AL, Biz AN, Guerra A, Cramer H, Canuto V, et al. Guidelines for Utility Measurement for Economic Analysis: The Brazilian Policy. *Value Health Reg Issues*. 2022 Sep;31:67–73.
90. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States. *Medical Decision Making*. 2016 Feb 22;36(2):253–63.
91. Brasil. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 118 p. : il.
92. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação: Nirmatrelvir/ritonavir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados e de alto risco. 2022.
93. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação: Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19. 2022.
94. Ministério da Economia. Convênio ICMS No 132, de 03 de setembro de 2021 2021 [Internet]. Available from: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2021/CV132_21
95. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [cited 2022 Dec 11]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiar-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
96. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model Transparency and Validation. *Medical Decision Making*. 2012 Sep 18;32(5):733–43.

97. Tan DS, Chan JJ, Hettle R, Ghosh W, Viswambaram A, Yu CC. Cost-effectiveness of olaparib versus routine surveillance in the maintenance setting for patients with *BRCA* -mutated advanced ovarian cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy in Singapore. *J Gynecol Oncol*. 2021;32(2).
98. Penn CA, Wong MS, Walsh CS. Cost-effectiveness of Maintenance Therapy Based on Molecular Classification Following Treatment of Primary Epithelial Ovarian Cancer in the United States. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 9;3(12):e2028620.
99. Armeni P, Borsoi L, Fornaro G, Jommi C, Colombo N, Costa F. Cost-Effectiveness and Net Monetary Benefit of Olaparib Maintenance Therapy Versus No Maintenance Therapy After First-line Platinum-based Chemotherapy in Newly Diagnosed Advanced *BRCA1/2*-mutated Ovarian Cancer in the Italian National Health Service. *Clin Ther*. 2020 Jul;42(7):1192-1209.e12.
100. Muston D, Hettle R, Monberg M, McLaurin KK, Gao W, Swallow E, et al. Cost-effectiveness of olaparib as a maintenance treatment for women with newly diagnosed advanced ovarian cancer and *BRCA1/2* mutations in the United States. *Gynecol Oncol*. 2020 Nov;159(2):491–7.
101. Moya-Alarcón C, González-Domínguez A, Ivanova-Markova Y, Gimeno-Ballester V, Barretina-Ginesta MP, Pérez-Fidalgo JA, et al. Olaparib as first line in *BRCA*-mutated advanced ovarian carcinoma: Is it cost-effective in Spain? *Gynecol Oncol*. 2022 Feb;164(2):406–14.
102. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 .
103. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2017. 128 p.
104. 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. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2017 Sep 29;23(6):454–69.
105. Ledermann J, Kemp. Update on first-line treatment of advanced ovarian carcinoma. *Int J Womens Health*. 2013 Jan;45.
106. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060. 2018.
107. Suh YJ, Lee B, Kim K, Jeong Y, Choi HY, Hwang SO, et al. Bevacizumab versus PARP-inhibitors in women with newly diagnosed ovarian cancer: a network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022 Dec 30;22(1):346.
108. Gulia S, Kannan S, Ghosh J, Rath S, Maheshwari A, Gupta S. Maintenance therapy with a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor in patients with newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: individual patient data and trial-level meta-analysis. *ESMO Open*. 2022 Oct;7(5):100558.
109. Tattersall A, Ryan N, Wiggans AJ, Rogozińska E, Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 Feb 16;2022(2).
110. Cheng H, Yang J, Liu H, Xiang Y. Poly (adenosine diphosphate [ADP]–ribose) polymerase (PARP) inhibitors as maintenance therapy in women with newly diagnosed ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Aug 21;304(2):285–96.
111. Lin Q, Liu W, Xu S, Shang H, Li J, Guo Y, et al. PARP inhibitors as maintenance therapy in newly diagnosed advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *BJOG*. 2021 Feb 2;128(3):485–93.

112. Hao J, Liu Y, Zhang T, He J, Zhao H, An R, et al. Efficacy and safety of PARP inhibitors in the treatment of advanced ovarian cancer: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Jan;157:103145.
113. Ibrahim EM, Refae AA, Bayer AM, Sagr ER. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Future Oncology*. 2020 Apr;16(10):585–96.
114. Shao F, Liu J, Duan Y, Li L, Liu L, Zhang C, et al. Efficacy and safety of PARP inhibitors as the maintenance therapy in ovarian cancer: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Biosci Rep*. 2020 Mar 27;40(3).
115. Jiang Y, Zhao J, Zhang L, Tian S, Yang T, Wang L, et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Front Oncol*. 2020 Jul 3;10.
116. Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T, Iuliano E, Cucè M, Grillone F, et al. The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: “Class Action” or not? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Nov;131:83–9.
117. 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*. 2018 Sep;Volume 12:3013–9.
118. 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*. 2018 Aug;Volume 10:2553–62.
119. Zhou JX, Feng LJ, Zhang X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Oct;Volume 11:3009–17.
120. Chen J, Wu X, Wang H, Lian X, Li B, Zhan X. Efficacy and Safety of PARP Inhibitor Therapy in Advanced Ovarian Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Comput Aided Drug Des*. 2023 Sep 7. Epub ahead of print. PMID: 37691198.
121. Luo J, Ou S, Wei H, Qin X, Jiang Q. Comparative Efficacy and Safety of Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Patients With Ovarian Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2022 Jun 8;12.
122. Cai Z, Liu C, Chang C, Shen C, Yin Y, Yin X, et al. Comparative safety and tolerability of approved PARP inhibitors in cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2021 Oct;172:105808.
123. Stemmer A, Shafran I, Stemmer SM, Tsoref D. Comparison of Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors (PARPis) as Maintenance Therapy for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 18;12(10):3026.
124. Gong H, Nie D, Huang Y, Li Z. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor regimens for ovarian cancer in phase III randomized controlled trials: a network meta-analysis. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2020 Oct;30(10):1576–82.
125. Yang Y, Yang X, Li H, Tong X, Zhu X. Efficacy and safety of olaparib in advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2023 Dec 31;43(1).
126. Schettini F, Giudici F, Bernocchi O, Sirico M, Corona SP, Giuliano M, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in solid tumours: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2021 May;149:134–52.

127. Ma J, Deng H, Li J, Hu S, Yang Y, Liu S, et al. Efficacy and safety of olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive ovarian cancer patients with *BRCA* mutations: a meta-analysis on randomized controlled trials. *Cancer Manag Res.* 2019 Apr;Volume 11:3061–78.
128. Cotrim DP, Ribeiro AR, Paixão D, Soares DCQ, Jbili R, Pandolfi NC, et al. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic and likely pathogenic variants in nonselected ovarian carcinoma patients in Brazil. *BMC Cancer.* 2019 Jan; Volume 19 (4).

11 APÊNDICES

Apêndice 1 - Estudos excluídos após leitura do texto completo

Estudo	Justificativa da exclusão
Suh <i>et al.</i> , 2023 (107) Gulia <i>et al.</i> , 2022 (108) Tattersall <i>et al.</i> , 2022 (109) Cheng <i>et al.</i> , 2021 (110) Lin <i>et al.</i> , 2021 (111) Hao <i>et al.</i> , 2021 (112) Ibrahim <i>et al.</i> , 2020 (113) Shao <i>et al.</i> , 2020 (114) Jiang <i>et al.</i> , 2020 (115) Staropoli <i>et al.</i> , 2018 (116) Liu <i>et al.</i> , 2018 (117) Guo <i>et al.</i> , 2018 (118) Zhou <i>et al.</i> , 2017 (119)	Revisões sistemáticas que agrupam diferentes inibidores de PARP
Chen <i>et al.</i> , 2023 (120) Luo <i>et al.</i> , 2022 (121) Cai <i>et al.</i> , 2021 (122) Stemmer <i>et al.</i> , 2020 (123) Gong <i>et al.</i> , 2020 (124)	Metanálises em rede que comparam inibidores de PARP entre si

Yang <i>et al.</i> , 2023 (125)	Revisões sistemáticas que incluem diferentes populações alvo
Schettini <i>et al.</i> , 2021 (126)	
Ma <i>et al.</i> , 2019 (127)	

CONFIDENCIAL

Apêndice 2 –Resumo das principais características dos estudos incluídos

Autor, data	Moore, 2021 (54)	DiSilvestro, 2020 (68)	Friedlander, 2021 (70)	Colombo, 2021 (69)	Banerjee, 2021 (55)	DiSilvestro, 2023 (50)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos, Austrália, Brasil, Canadá, China, França, Israel, Itália, Japão, República da Coreia, Holanda, Polônia, Rússia, Espanha, Reino Unido.	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem
Desenho	Ensaio clínico randomizado de fase III, internacional, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo.	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem
População	Pacientes com idade ≥ 18 anos com câncer de ovário seroso, câncer endometriode de ovário, câncer peritoneal primário ou câncer nas tubas uterinas avançado (ou uma combinação deles), de alto grau (estágios III ou IV), recém diagnosticado, com mutações <i>BRCA 1</i> e/ou <i>BRCA 2</i> que passaram por cirurgia citorrredutora, com resposta completa ou parcial à quimioterapia baseada em platina	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem

Intervenção e comparadores	Olaparibe: 300 mg duas vezes ao dia <i>versus</i> placebo.	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem
Desfechos principais	Primário: sobrevida livre de progressão (SLP). Secundários: segunda SLP, Tempo até o primeiro tratamento subsequente (TFST), tempo até o segundo tratamento subsequente (TSST), sobrevida global (SG), qualidade de vida, segurança	SLP e taxa de resposta objetiva em subgrupos pré-definidos	Qualidade de vida	Tempo até início do evento adversos (EA) e tempo de duração do EA.	SLP, segunda SLP, TFST e TSST aos 5 anos de seguimento	SG, TFST e TSST aos 7 anos de seguimento

Resultados	<u>SLP</u>: risco de progressão da doença ou morte 70% menor no grupo olaparibe vs placebo (HR: 0,30; IC95% 0,23 a 0,41; p<0,0001). Estimador de Kaplan-Meier da taxa de pacientes livres de progressão ou morte em três anos 60% olaparibe vs 27% placebo. <u>Segunda SLP</u> (31% dados maduros): estimador de Kaplan-Meier da taxa de pacientes livres de progressão ou morte em três anos 75% olaparibe vs 60% placebo (HR=0,50 [IC95% 0,35 a 0,72]). <u>SG</u> (dados 21% maduros): Estimador de Kaplan-Meier para ausência de morte em 3 anos 84% olaparibe vs 80% placebo (HR= 0,95; IC95%, 0,60 a 1,53). <u>TFST</u>: mediana 51,8 meses olaparibe vs 15,1 meses placebo (HR: 0,30 [IC95% 0,22 a 0,40]). <u>TSST</u>: Estimador de Kaplan-Meier para a taxa de pacientes livres de	<u>SLP (mediana)</u>: <i>Cirurgia upfront</i>: olaparibe não alcançada vs 15,3 meses placebo (HR= 0,31 [IC95% 0,21 a 0,46]). <i>Cirurgia de intervalo</i>: olaparibe 33,6 meses vs 9,8 meses placebo (HR= 0,37 [IC95% 0,24 a 0,58]) <i>Doença macroscópica residual</i>: olaparibe: 29,4 meses vs 11,3 meses placebo (HR=0,44 [IC95% 0,25 a 0,77]). <i>Doença macroscópica sem doença residual</i>: olaparibe: não alcançada vs 15,3 meses placebo (HR=0,33 [IC95% 0,23 a 0,46]) <i>Resposta completa após quimioterapia baseada em platina</i>: olaparibe não alcançada vs 15,3 meses placebo (HR= 0,34 [IC95% 0,24 a 0,47]) <i>Resposta parcial após quimioterapia baseada em platina</i>: olaparibe 30,9 meses vs 8,4 meses placebo (HR=0,31 [IC95%	<u>SLP ajustada pela qualidade, meses (IC95%)</u>: olaparibe 29,75 (28,20 a 31,63) vs placebo: 17,58 (15,05 a 20,18). Diferença entre grupos 12,17 (9,07 a 15,11; p-valor < 0,0001) <u>Média da SLP restrita, meses (IC95%)</u>: olaparibe 36,39 (34,18 a 38,60) vs placebo 21,46 (18,50 a 24,41). Diferença entre grupos 14,93 (11,27 a 18,60; p- valor < 0,0001) <u>EQ-5D-5L (IC95%)</u>: olaparibe 0,817 (0,807 a 0,828) vs placebo 0,819 (0,804 a 0,835). Diferença entre grupos -0,002 (0,005; p-valor=0,84). <u>TOX, meses (IC95%)</u>: olaparibe 3,24 (2,19 a 4,29) vs placebo 1,22 (0,32 a 2,12). Diferença entre grupos 2,02 (0,63 a 3,41; p-valor=0,004). <u>Twist, meses (IC95%)</u>: olaparibe: 33,15 (30,82 a 35,49) vs placebo: 20,24 (17,36 a 23,11). Diferença entre grupos 12,92 (9,30 a 16,54; p- valor < 0,0001)	<u>Mediana do tempo até início do EA</u>: <i>Anemia</i>: olaparibe: 1,94 meses (IQR 0,03 a 44,52) vs placebo 1,81 meses (IQR 0,26 a 24,15). <i>Neutropenia</i>: olaparibe 1,94 meses (IQR 0,03 a 44,52) vs placebo 0,49 meses (IQR 0,26 a 12,02). <i>Trombocitopenia</i>: olaparibe 2,83 meses (IQR 0,30 a 25,76) vs placebo 7,39 meses (IQR 0,26 a 10,38). <i>Náusea</i>: olaparibe: 0,13 meses (IQR 0,03 a 21,49) vs placebo 0,69 (IQR 0,03 a 17,51). <i>Fadiga ou astenia</i>: olaparibe 0,72 meses (IQR 0,02 a 33,81) vs placebo 1,54 meses (IQR 0,03 a 20,24). <i>Vômito</i>: olaparibe 1,46 meses (IQR 0,03 a 20,6) vs placebo 1,94 meses (IQR 0,10 a 21,91) <u>Mediana do tempo de</u>	<u>SLP (mediana)</u>: olaparibe 56,0 meses (IC95% 41,9 a não alcançado) vs placebo: 13,8 meses (IC95% 11,1 a 18,2) (HR= 0,33 [IC95% 0,25 a 0,43]) <u>TFST (mediana)</u>: olaparibe: não alcançado vs placebo 15,1 meses (IC95% 12,7 a 20,5) (HR=0,33 [IC95% 0,25 a 0,44]). <u>TSST (mediana)</u>: olaparibe não alcançado vs placebo 40,7 meses (IC95% 32,9 a 55,3) (HR: 0,46 [IC95% 0,34 a 0,63]) <u>Segunda SLP (estimador de Kaplan-Meier em 5 anos)</u>: olaparibe 64% (IC95% 57 a 70) vs placebo 41% (IC95% 31 a 51) (HR=0,46 [(IC95% 0,33 a 0,65)]) <u>Segurança</u>: Consistente com a análise primária. Frequência de EAs graves 21% olaparibe vs 13%	<u>SG (mediana, maturidade dos dados 38,1%)</u>: olaparibe não alcançada vs placebo 75,2 meses (IC95% 65,4 a não alcançado) (HR=0,55 [IC95% 0,40 a 0,76; p-valor=0,0004]). <u>TFST (mediana, maturidade dos dados 59,6%)</u>: 64,0 meses (IC95% 47,7 a 93,2) olaparibe vs 15,1 meses (IC95% 12,7 a 20,5) (HR=0,37 [IC95% 0,28 to 0,48]). Estimador de Kaplan-Meier do percentual de pacientes vivos após 7 anos de seguimento 45,3% olaparibe vs 20,6% placebo. <u>TSST (mediana, maturidade dos dados 48,6%)</u>: 93,2 meses (IC95% 84,2 a não alcançado) olaparibe vs 40,7 meses (IC95% 32,9 a 54,4) (HR=0,50 [IC95% 0,37 to 0,67]). Estimador de Kaplan-Meier do percentual de pacientes vivas após 7 anos de seguimento 56,9% olaparibe vs 32,5% placebo.
------------	--	---	---	---	--	--

	segunda progressão ou morte percentual de pacientes livres do uso de segunda terapia subsequente ou morte 74% olaparibe vs 56% placebo (HR: 0,45 [IC95% 0,32 a 0,63]). <u>Qualidade de vida:</u> TOI médio 73,6 olaparibe vs 75 placebo. Variação média ajustada a partir do baseline aos 2 anos 0,30 pontos ([N=237 pacientes] IC95% - 0,72 a 1,32) no grupo olaparibe vs 3,30 pontos ([N=125 pacientes] IC95% 1,84 a 4,76) no placebo. A diferença da variação entre os grupos foi -3,0 (IC95% -4,78 a -1,22). <u>Segurança:</u> Frequência de EAs de qualquer grau 98% olaparibe vs 92% placebo. Frequência de EA grau 3 ou 4 39% vs 18% placebo.	0,18 a 0,52)). <i>Mutação BRCA1:</i> olaparibe 41,4 meses vs 13,8 meses placebo (HR= 0,41 [IC95% 0,30 a 0,56]). <i>Mutação BRCA2:</i> olaparibe não alcançada vs 13,8 meses placebo (HR= 0,20 [IC95% 0,10 a 0,37]) <i>Cirurgia upfront sem doença residual bruta:</i> olaparibe não alcançada vs 22,0 meses placebo (HR= 0,33 [IC95% 0,20 a 0,51]). <i>Cirurgia upfront com doença residual bruta:</i> olaparibe não alcançada vs 11,3 meses placebo HR= 0,29 [(IC95% 0,15 a 0,58)] <u>Melhor resposta objetiva em mulheres com evidência radiológica de doença no baseline n(%):</u> <i>Resposta objetiva</i> olaparibe: 23 (42,6) vs placebo 6 (23,1).		<u>duração do EA:</u> <i>Anemia:</i> olaparibe 1,87 meses vs placebo: 1,64 meses. <i>Neutropenia:</i> olaparibe 0,76 meses vs placebo 0,49 meses. <i>Trombocitopenia:</i> olaparibe 0,95 meses vs placebo 0,49 meses. <i>Náusea:</i> olaparibe 1,41 meses vs placebo 0,43 meses. <i>Fadiga ou astenia:</i> olaparibe 3,48 meses vs placebo 2,3 meses. <i>Vômito:</i> olaparibe: 0,07 meses vs placebo: 0,03 meses.	placebo. EAs de grau ≥3 mais frequentes: <i>Anemia:</i> olaparibe 22% vs placebo 2%). <i>Neutropenia:</i> olaparibe 8% vs placebo 5%. <i>Fadiga ou astenia:</i> olaparibe 4% vs placebo 2%.	
--	---	---	--	---	---	--

		<i>Resposta completa:</i> olaparibe: 15 (27,8) vs placebo 3 (11,5). <i>Resposta parcial:</i> olaparibe 8 (14,8) vs placebo 3 (11,5). <i>Doença estável por mais 12 semanas:</i> olaparibe 26 (48,1) vs placebo 13 (50,0). <i>Doença progressiva:</i> olaparibe 4 (7,4) vs placebo 7 (26,9).				
--	--	---	--	--	--	--

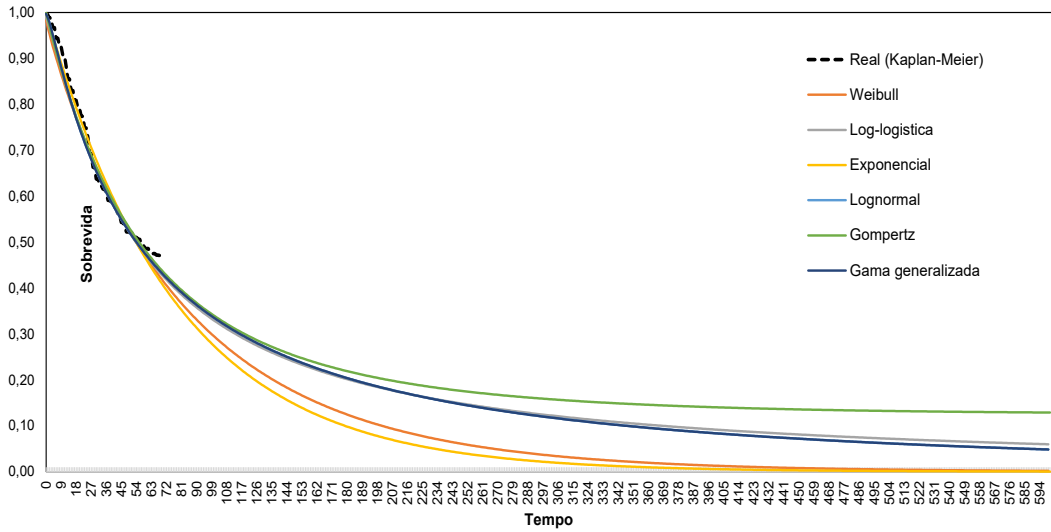
CONFIDENCIAL

Apêndice 3 – Lista de países que recomendam olaparibe na indicação proposta

País	Ano
Estados Unidos	2018
Bulgária	2019
Dinamarca	2019
Escócia	2019
Eslovênia	2019
Japão	2019
Luxemburgo	2019
Reino Unido	2019
Suécia	2019
Suíça	2019
Argentina	2020
Austrália	2020
Bélgica	2020
Canadá	2020
Costa Rica	2020
Estônia	2020
Finlândia	2020
França	2020
Hong Kong	2020
Irlanda	2020
Islândia	2020
Israel	2020
Itália	2020
Noruega	2020
Países Baixos	2020
Panamá	2020
Taiwan	2020
Áustria	2021
China	2021
Coreia do Sul	2021
Croácia	2021
Cuba	2021
Espanha	2021
Guatemala	2021
Polônia	2021
República Dominicana	2021
República Tcheca	2021
Romênia	2021
Grécia	2022
Letônia	2022

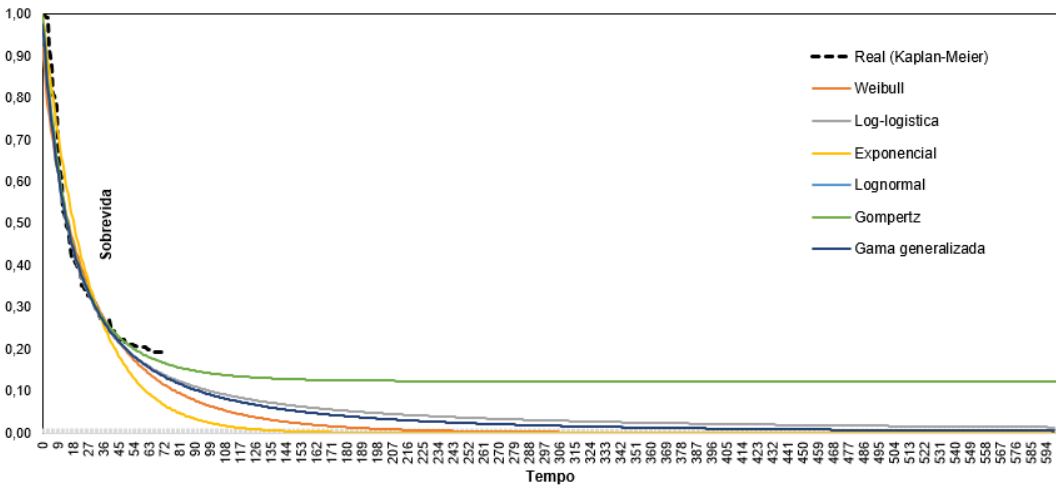
Apêndice 4 - Ajuste das curvas de Kaplan-Meier

Sobrevida livre de progressão (SLP) - braço olaparibe



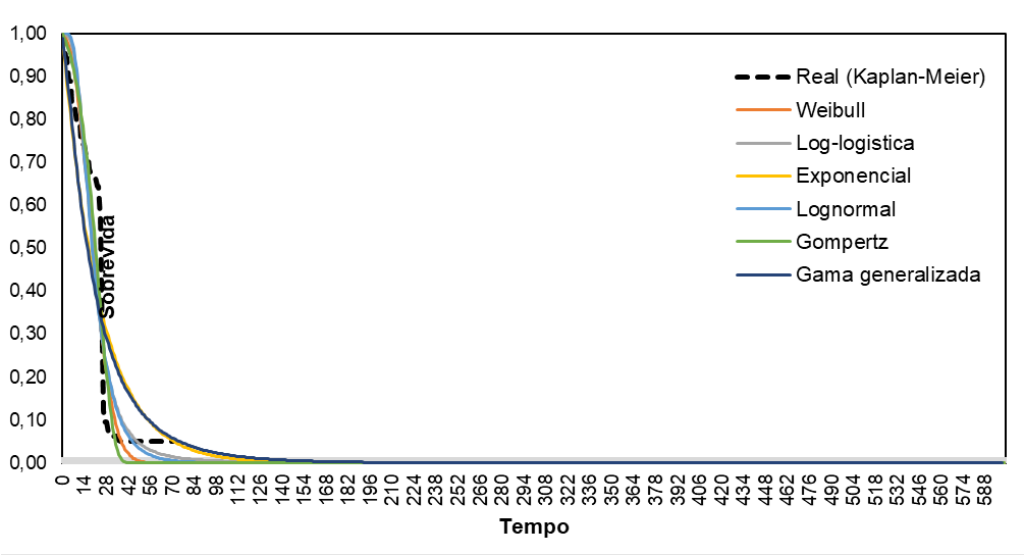
Modelo	AIC	BIC
Exponencial	-167,442	-164,167
Weibull	-171,347	-166,434
Log-logística	-192,693	-187,78
Gompertz	-182,587	-177,675
Log-normal	-202,437	-197,525
Gamma generalizada	-200,41	-193,86

Sobrevida livre de progressão (SLP) - braço placebo

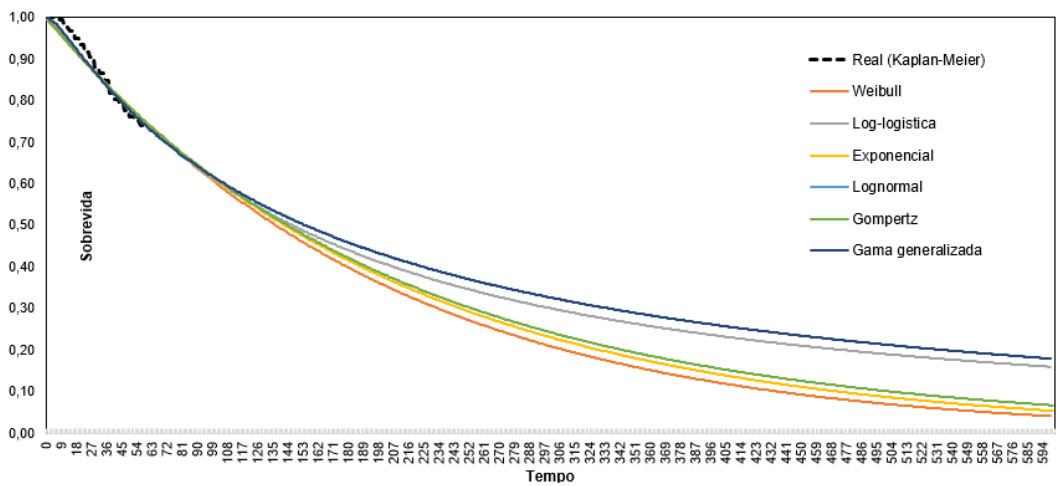


Modelo	AIC	BIC
Exponencial	-100,489	-97,0137
Weibull	-125,213	-120
Log-logística	-158,347	-153,134
Gompertz	-157,88	-152,667
Log-normal	-156,854	-151,641
Gamma generalizada	-154,818	-147,867

Tempo até a descontinuação do tratamento (TDT) - braço olaparibe

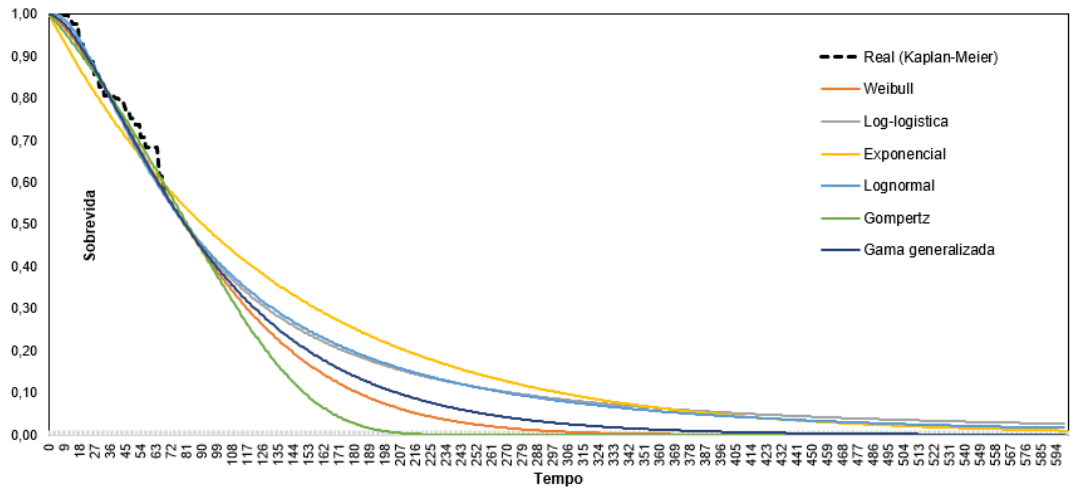


Sobrevivência global (SG) - braço olaparibe



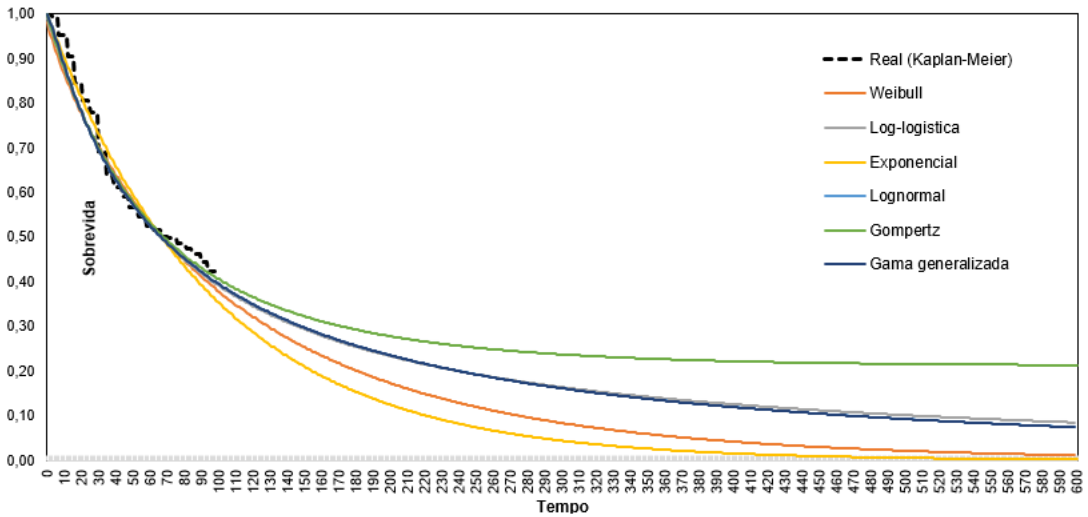
Modelo	AIC	BIC
Exponencial	-171,49	-168,497
Weibull	-170,661	-166,172
Log-logística	-180,358	-175,869
Gompertz	-169,537	-165,048
Log-normal	-195,972	-191,482
Gamma generalizada	-193,946	-187,96

Sobrevida Global (SG) - braço placebo



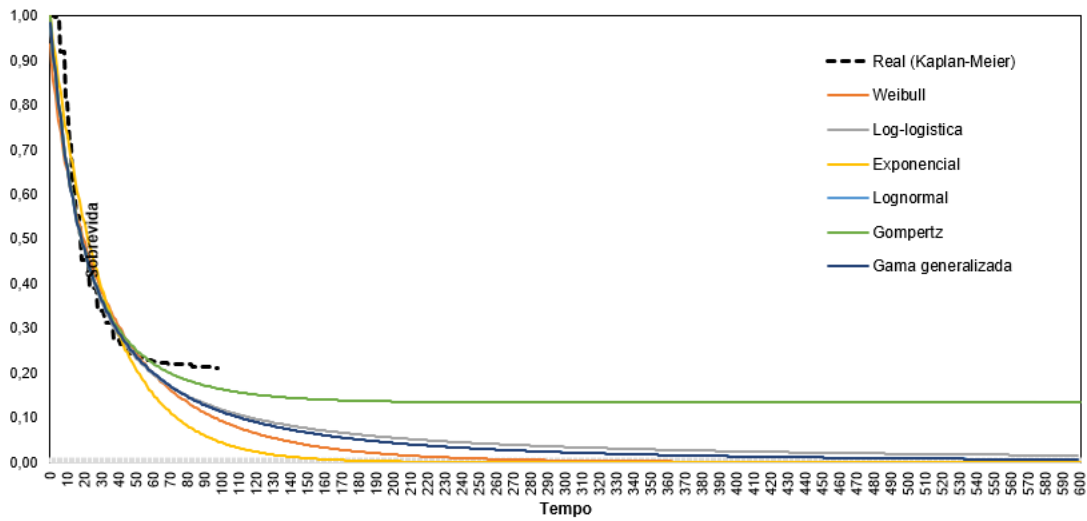
Modelo	AIC	BIC
Exponencial	-91,3104	-88,508
Weibull	-136,949	-132,746
Log-logística	-138,168	-133,964
Gompertz	-126,095	-121,891
Log-normal	-134,267	-130,064
Gamma		
generalizada	-136,318	-130,713

Tempo até o primeiro tratamento subsequente (TFST) - braço olaparibe



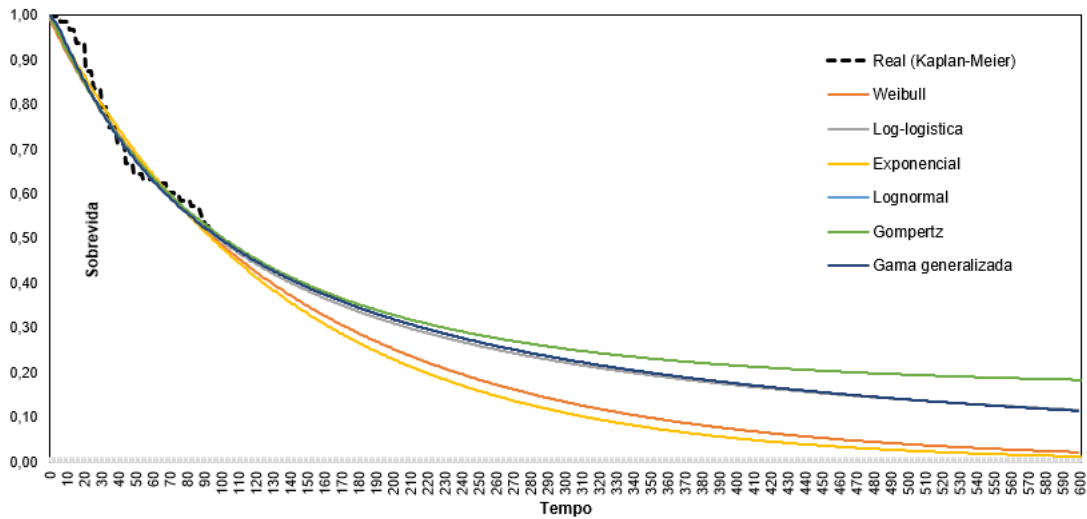
Modelo	AIC	BIC
Exponencial	-91,3104	-88,508
Weibull	-136,949	-132,746
Log-logística	-138,168	-133,964
Gompertz	-126,095	-121,891
Log-normal	-134,267	-130,064
Gamma		
generalizada	-136,318	-130,713

Tempo até o primeiro tratamento subsequente (TFST) - braço olaparibe (TFST)



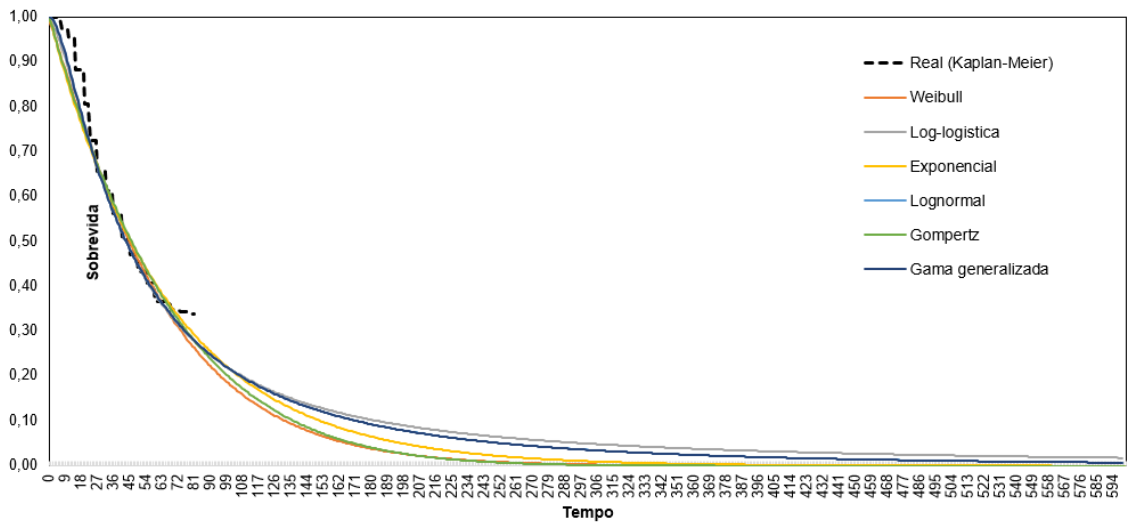
Modelo	AIC	BIC
Exponencial	-42,6102	-40,4281
Weibull	-48,1829	-44,9098
Log-logística	-61,9145	-58,6414
Gompertz	-62,2357	-58,9625
Log-normal	-60,873	-57,5998
Gamma		
generalizada	-58,859	-54,4949

Tempo até o segundo tratamento subsequente (TSST) - braço olaparibe



Modelo	AIC	BIC
Exponencial	-95,7156	-93,4446
Weibull	-95,24	-91,8335
Log-logística	-101,94	-98,5335
Gompertz	-98,9464	-95,54
Log-normal	-108,364	-104,957
Gamma		
generalizada	-106,35	-101,808

Tempo até o segundo tratamento subsequente (TSST) - braço placebo



Modelo	AIC	BIC
Exponencial	-57,1432	-55,3624
Weibull	-58,4207	-55,7496
Log-logística	-70,9679	-68,2968
Gompertz	-55,6507	-52,9795
Log-normal	-74,1517	-71,4806
Gamma		
generalizada	-72,1344	-68,5729

Apêndice 5 - Estratégias de busca da revisão rápida sobre utilidades

Busca 1 – Medline via Pubmed

("Quality of life"[Title/Abstract] OR "preference-based quality of life"[Title/Abstract] OR "health status"[Title/Abstract] OR "health status indicators"[Title/Abstract] OR "Utility"[Title/Abstract] OR "utilities"[Title/Abstract] OR "cost-utility"[Title/Abstract] OR "cost-utility"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "quality-adjusted life-years"[Title/Abstract] OR "quality-adjusted life-years"[Title/Abstract] OR "QALY"[Title/Abstract] OR "EuroQol"[Title/Abstract] OR "eq 5d*" [Title/Abstract] OR "eq 5d"[Title/Abstract] OR "eq 5d"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "eq 5d y"[Title/Abstract] OR "eq 5d y"[Title/Abstract] OR ("Short-form"[All Fields] AND "survey-6D"[Title/Abstract]) OR "short form 6D"[Title/Abstract] OR "sf 6d"[Title/Abstract] OR "sf 6d"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "Health utilities"[Title/Abstract] OR "quality of well being"[Title/Abstract] OR "QWB"[Title/Abstract] OR "16d health related quality of life"[Title/Abstract] OR "HRQoL"[Title/Abstract] OR "AQoL-6D"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "Time trade off"[Title/Abstract] OR "discrete choice"[Title/Abstract] OR "discrete choice experiment"[Title/Abstract]) AND ("olaparib"[Supplementary Concept] AND "azd 2281"[All Fields]) OR "AZD2281"[All Fields] OR "azd 2281"[All Fields] OR "Lynparza"[All Fields] OR "olaparib"[All Fields])

Busca 2 – Medline via Pubmed

((("Quality of life"[Title/Abstract] OR "preference-based quality of life"[Title/Abstract] OR "health status"[Title/Abstract] OR "health status indicators"[Title/Abstract] OR "Utility"[Title/Abstract] OR "utilities"[Title/Abstract] OR "cost-utility"[Title/Abstract] OR "cost-utility"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "quality-adjusted life-years"[Title/Abstract] OR "quality-adjusted life-years"[Title/Abstract] OR "QALY"[Title/Abstract] OR "EuroQol"[Title/Abstract] OR "eq 5d*" [Title/Abstract] OR "eq 5d"[Title/Abstract] OR "eq 5d"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "eq 5d y"[Title/Abstract] OR "eq 5d y"[Title/Abstract] OR ("Short-form"[All Fields] AND "survey-6D"[Title/Abstract]) OR "short form 6D"[Title/Abstract] OR "sf 6d"[Title/Abstract] OR "sf 6d"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "Health utilities"[Title/Abstract] OR "quality of well being"[Title/Abstract] OR "QWB"[Title/Abstract] OR "16d health related quality of life"[Title/Abstract] OR "HRQoL"[Title/Abstract] OR "AQoL-6D"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "Time trade off"[Title/Abstract] OR "discrete choice"[Title/Abstract] OR "discrete choice experiment"[Title/Abstract]) AND ("Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasm ovarian"[All Fields] OR "Ovarian Neoplasm"[All Fields] OR "Ovary Neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm ovary"[All Fields] OR "neoplasms ovary"[All Fields] OR "Ovary Neoplasm"[All Fields] OR "neoplasms ovarian"[All Fields] OR "Ovary Cancer"[All Fields] OR "cancer ovary"[All Fields] OR "cancers ovary"[All Fields] OR "Ovary Cancers"[All Fields] OR "Ovarian Cancer"[All Fields] OR "cancer ovarian"[All Fields] OR "cancers ovarian"[All Fields] OR "Ovarian Cancers"[All Fields] OR "Cancer of Ovary"[All Fields] OR "Cancer of the Ovary"[All Fields] OR "Ovarian Neoplasms"[All Fields])) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])

Apêndice 6 – Cartas de endosso de sociedades médicas, associações de pacientes e instituições de saúde

São Paulo, 20 de outubro de 2023

Carta de apoio a incorporação dos inibidores de PARP em câncer de ovário avançado

O câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica mais comum, atrás apenas do câncer do colo do útero, com cerca de 6,6 mil novos casos todo ano no Brasil. Devido ao diagnóstico complexo, baixa probabilidade de cura em estágios avançados e padrão de recidiva, posiciona-se como câncer ginecológico de maior letalidade, sendo responsável por mais de 4 mil mortes anuais no país.^{1,2}

O histórico familiar de câncer de mama ou ovário é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento desta neoplasia. Aproximadamente 18% das mulheres com diagnóstico de câncer de ovário possuem doença hereditária, sendo a grande maioria portadoras das mutações *BRCA1* e *BRCA2*.³ A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), entre outras sociedades médicas, recomenda que todas as mulheres diagnosticadas com câncer de ovário sejam testadas para mutações nos genes *BRCA 1* e *2* para fins de aconselhamento genético e decisão de terapia.⁴

O manejo do câncer de ovário continua a ser um desafio e seu principal objetivo em pacientes recém diagnosticadas é o alcance da remissão sustentada. 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.^{5,6} Estas intervenções alcançam efetividade inicial, mas com alta frequência de recaída. Em estágios III e IV, a taxa de recidiva chega a 85% das pacientes após resposta inicial com tratamento quimioterápico citotóxico. A cada recaída, os intervalos de sobrevida livre de progressão (SLP) são gradativamente mais curtos.⁶ Assim, ainda existe uma lacuna no manejo de mulheres com câncer de ovário avançado no que diz respeito ao alcance da remissão sustentada em longo prazo, tempo livre de quimioterapia e qualidade de vida.

Agentes quimioterápicos e biológicos foram estudados como terapia de manutenção e, até o momento, os maiores efeitos foram observados com inibidores da enzima poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), sendo recomendados pelas principais diretrizes clínicas e agências de avaliação de tecnologia em saúde.⁷⁻¹² Há claro e expressivo benefício da terapia de manutenção com inibidores

da PARP versus não tratar, em termos de atraso na progressão da doença e consequentemente da necessidade de tratamentos quimioterápicos subsequentes, além de potencial redução do risco de morte, sem prejuízo à qualidade de vida das pacientes. Os desfechos são reconhecidamente superiores para a população com mutação nos genes BRCA, tanto em contexto de doença recém diagnosticada como para o câncer de ovário recorrente.

A partir destes achados, os inibidores de PARP (iPARP) mudaram o cenário de tratamento do câncer de ovário. A última década presenciou aprovações por diversas agências regulatórias, como FDA, EMA e Health Canada. De modo importante, a manutenção com inibidores de PARP, como uma modalidade de tratamento adicional à resposta ao tratamento com quimioterapia baseada em platinas, é uma abordagem terapêutica reconhecida por Sociedades Médicas como ASCO, ESMO, NCCN e SBOC.^{4, 13-15} No Brasil, apesar de dispor de dois agentes da classe (iPARP) aprovados pela Anvisa – olaparibe em 2017 e niraparibe em 2021 – as pacientes permanecem sem acesso formal a essa abordagem terapêutica.

Face ao exposto, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), em consonância com seu Código de Ética e Conduta, defende o uso de inibidores da PARP em câncer de ovário, e endossa o pedido de incorporação da classe ao arsenal terapêutico do SUS para um selecionado grupo de pacientes com carcinoma de ovário de avançado com mutação no gene BRCA que, atualmente, não dispõem de alternativas terapêuticas que ofereçam benefícios desta magnitude. A incorporação dessa tecnologia impacta consideravelmente no prognóstico, com ganho de sobrevida global, ganho de sobrevida livre de progressão e manutenção da qualidade de vida.

Atenciosamente,



Dra. Marisa Madi

Diretora Executiva da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Referências:

1. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. 2019.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Atlas Online de Mortalidade [Internet]. Acesso em 28/07/2021. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado> São Paulo, 17 de março de 2022.
3. 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.
4. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Ovário: Tumores Epiteliais e Tumores de Alto e Baixo Potencial Maligno. SBOC; 2021. Disponível em: <https://sboc.org.br/diretrizespublicas/2021>
5. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. Lancet. 2009;374(9698):1371–82.
6. 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.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA598] Published date: 28 August 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta598>
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Lynparza for Newly Diagnosed Ovarian Cancer. Final Recommendation December, 2019. Disponível em:

https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10174OlaparibOC_fnRec_2019-1204_ChairApproved_Post_05Dec2019_final.pdf

9. Department of Health – Australian Government - Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/olaparib-psd-july-2020.pdf>

10. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Lynparza™, AstraZeneca - Public Summary Document – March 2018 PBAC Meeting. 2018;(March):1–23. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/olaparib-psd-march-2018.docx>

11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) - Olaparib. Final Recommendation 2017. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_olaparib_lynparza_resub_fn_rec.pdf

12. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. 2020;(January):1–23. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/chapter/1-Recommendations>

13. European Society for Medical Oncology. eUpdate – Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma Treatment Recommendations [Internet]. 2020. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/gynaecologicalcancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatmentrecommendations>

14. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020 Oct 20;38(30):3468-3493.

15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2021. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;6736(June):433–40.

São Paulo, 02 de outubro de 2023

NOTA TÉCNICA

Referente ao uso de inibidores da PARP no cenário do tratamento primário do carcinoma de ovário.

O câncer de ovário acomete aproximadamente 7,3 mil mulheres por ano no Brasil, conforme estatísticas do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Infelizmente não há uma estratégia de rastreio e prevenção sendo que 70% dos casos são diagnosticados já como doença localmente avançada ou avançada (estádios da FIGO 2018 III e IV). Para pacientes nestes estádios, o tratamento padrão se baseia em cirurgia citorrredutora com intenção de ressecção macroscópica completa seguido de quimioterapia a base de platina, normalmente esquema de carboplatina e paclitaxel por 6 a 8 ciclos. Nas pacientes com doença irresssecável, é realizado a quimioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia de intervalo. Apesar do melhor tratamento possível, apenas 30% das pacientes encontram-se vivas em 5 anos. Devido a este prognóstico reservado, a pesquisa e incorporação de novas medicações é considerada como uma necessidade não atendida.

Os subtipos mais comuns de câncer de ovário são os carcinomas serosos e endometrióides de alto grau. Cerca de 50% destas pacientes de alto grau apresentam deficiência de recombinação homóloga sendo que 20-25% ocorrem devido a mutações germinativas (~ 15%) ou somáticas (~10%) nos genes BRCA 1/2. A presença de deficiência de recombinação homóloga, principalmente a presença de mutação em BRCA 1/2, é considerada altamente preditivas de resposta aos inibidores de PARP (iPARP), como o olaparibe e niraparibe.

Em 2018 foi apresentado o primeiro estudo de fase III (estudo SOLO1) de manutenção com iPARP em primeira de linha para as pacientes com carcinoma de ovário seroso ou endometrióide de alto grau, estádios III e IV, tratadas com cirurgia (primária ou de



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

intervalo) e que receberam, após resposta a quimioterapia baseado em platina, olaparibe 300 mg de 12/12 por 2 anos. Dados atualizados deste estudo, com seguimento de 7 anos, demonstram um ganho clinicamente significativo de sobrevida global, sendo 67% das pacientes que receberam olaparibe estavam vivas em 7 anos comparada a 46,5 % das pacientes que receberam placebo, refletindo uma redução no risco de morte de 45%. Além do benefício em sobrevida global, houve um ganho expressivo em sobrevida livre de progressão, tempo para primeiro tratamento subsequente e tempo para segundo tratamento subsequente. Não houve perda da qualidade de vida das pacientes. Todos os subgrupos analisados (por exemplo, resposta parcial ou completa a platina, cirurgia primária ou de intervalo, presença de doença residual ou não, etc) apresentaram benefício com olaparibe. Além deste ganho robusto nos desfechos de eficácia, a medicação foi considerada segura com um perfil de toxicidade aceitável e manejável. No ano seguinte foi apresentado outros estudos com iPARP em manutenção em primeira linha. Dentre eles destacamos o estudo PRIMA, também fase III. Neste estudo pacientes recém diagnosticadas com carcinoma seroso ou endometrióide de alto grau, com perfil de risco mais avançado (doença residual ou não passível de citorredução primária ou estágio IV), independente da presença de mutação, receberam niraparibe 300 mg/dia por 3 anos. Neste estudo houve um ganho em sobrevida livre de progressão sendo que a magnitude do benefício foi maior para pacientes com mutação nos genes BRCA 1/2. Os dados de sobrevida global ainda estão imaturos. Também foi considerada uma medicação segura e com toxicidade aceitável e manejável. Vale ressaltar que outros estudos de fase III com iPARPs ainda não aprovados no Brasil também confirmaram esses benefícios.

Baseado nesses ganhos sem precedentes às pacientes, os iPARPS são considerados mundialmente como tratamento padrão para pacientes com carcinoma de ovário de alto grau, estádios III e IV, com presença de HRD e principalmente com mutação em BRCA 1/2, população onde os ganhos são mais robustos. Inclusive já possuem registros no Brasil junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estando disponíveis para as pacientes do sistema de saúde privado.

Todavia, apesar do indiscutível benefício para as pacientes, tais avanços não foram uniformemente incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS), onde apenas a antiga



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

quimioterapia convencional permanece como tratamento padrão na maior parte do país. Logo, todas as pacientes com carcinoma de ovário de alto grau (seroso ou endometrióide) avançado com mutação de BRCA 1/2 que dependem do SUS ainda sofrem com tratamentos ultrapassados e com eficácia limitada.

Para tal seleção, torna-se imperativo também a realização da testagem germinativa sanguínea da presença da mutação desses genes (BRCA1/2), que ocorre em 15% dos casos, e que vão selecionar a paciente para o tratamento, além de poder identificar a predisposição familiar para o câncer de mama/ovário. Para o câncer de ovário não existem exames de rastreio, então identificar essas pacientes e seus familiares acometidos com a mutação é de extrema importância para discutir medidas redutoras de risco como a cirurgia para salpingooforectomia profilática. Assim, a pesquisa no SUS de mutações em BRCA (no caso germinativa) além de auxiliar na escolha do tratamento personalizado a paciente com câncer de ovário pode desencadear uma pesquisa desta mutação nos familiares sendo possível assim a indicação de medidas profiláticas. Isso auxiliaria na redução da incidência do câncer de ovário e do seu impacto econômico.

Devido ao exposto acima, o Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos (Grupo EVA) se posiciona a favor da incorporação dos inibidores de PARP na manutenção para as pacientes com carcinoma de ovário seroso ou endometrióide de alto grau, em estádios III e IV, com mutações germinativas ou somáticas em BRCA 1/2 e que apresentaram resposta a quimioterapia baseada em platina.

Atenciosamente,



Dr. Glauco Baiocchi Neto

Presidente do Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos - EVA



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

Página de assinaturas



Glaucio Neto
252.805.158-17
Signatário

HISTÓRICO

- | | | |
|--------------------------------|---|---|
| 09 out 2023
16:05:01 |  | Grupo EVA criou este documento. (Empresa: Associação Brasileira de Tumores Ginecológicos EVA, CNPJ: 21.610.750/0001-55, E-mail: admgrupoeva@gmail.com) |
| 10 out 2023
00:04:40 |  | Glaucio Baiocchi Neto (E-mail: glbaiocchi@hotmail.com, CPF: 252.805.158-17) visualizou este documento por meio do IP 191.96.5.36 localizado em Brazil |
| 10 out 2023
00:05:21 |  | Glaucio Baiocchi Neto (E-mail: glbaiocchi@hotmail.com, CPF: 252.805.158-17) assinou este documento por meio do IP 191.96.5.36 localizado em Brazil |





Rio de Janeiro, 03 de outubro de 2023

A Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO), no melhor interesse dos pacientes com câncer, vem por meio deste manifestar-se acerca do uso de Olaparibe como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário, recentemente diagnosticado, de alto grau, avançado, com mutação BRCA, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

A Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica está à disposição para fornecer informações adicionais, colaborar em discussões sobre políticas de saúde e apoiar quaisquer medidas que contribuam para a melhoria do tratamento e do prognóstico das pacientes com câncer de ovário.

A cirurgia segue sendo o maior pilar do tratamento do câncer de ovário e durante décadas o uso de quimioterapia desenvolvida nos anos 80 ofereceu ganho razoável de sobrevida. Mas desde então, muitos outros tratamentos implementados trouxeram benefício limitado e questionável a essas pacientes. Finalmente, o advento dos inibidores da Parp, classe de medicamentos capaz de destruir eficientemente células com certas deficiências nos mecanismos de reparo celular trouxe pela primeira vez nas últimas décadas uma opção de tratamento realmente eficiente, com benefício importante de sobrevida, e baixa toxicidade, a este grupo de pacientes que costuma padecer por anos dessa patologia.

A razão por trás deste pedido de apoio baseia-se em algumas considerações fundamentais:

- O câncer de ovário é uma das neoplasias ginecológicas mais letais e é a segunda causa mais comum de câncer em mulheres no Brasil. No próximo triênio, espera-se a ocorrência de 7.310 casos de câncer de ovário anualmente em nosso país. Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são o fator de risco genético mais importante em câncer de ovário, estando presentes em até 24% das pacientes.



- Olaparibe, um inibidor de PARP (poli(ADP-ribose) polimerase), tem demonstrado eficácia notável em proporcionar a possibilidade de cura para pacientes com carcinoma de ovário avançado e mutação BRCA. Com dados de sete anos de seguimento, Olaparibe representou uma redução de 67% no risco de progressão ou morte, com uma mediana de SLP de 56 meses em comparação com 13,8 meses para a terapia padrão.

Assim, a incorporação de Olaparibe como tratamento de manutenção é essencial para proporcionar acesso a um tratamento potencialmente curativo às mulheres diagnosticadas com câncer de ovário avançado e mutação BRCA. Além disso, esta terapia é respaldada por evidências robustas, com um extenso tempo de seguimento, tornando-se uma ferramenta crucial na busca pela melhoria das taxas de sobrevivência e qualidade de vida das pacientes.

Atenciosamente,
Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica

Héber Salvador de Castro Ribeiro
Presidente SBCO

Reitan Ribeiro
Secretário Geral - SBCO

Referências:

Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2416-2428.

González-Martín A, Desauw C, Heitz F, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Eur J Cancer*. 2022 Oct;174:221-231.

Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al. Final overall survival (OS) results from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC). *Annals of Oncology*. novembro de 2022;33:S1503-4

Denkert C, Romey M, Swedlund B, et al. Homologous Recombination Deficiency as an Ovarian Cancer Biomarker in a Real-World Cohort: Validation of Decentralized Genomic Profiling. *J Mol Diagn*. 2022 Dec;24(12):1254-1263.

INCA. Estimativa 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/ovario>



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. *Annals of Oncology*. 2012 Oct;23(10):2605–12. Baldwin LA, Huang B, Miller RW, Tucker T, Goodrich ST, Podzielinski I, et al. Ten-Year Relative Survival for Epithelial Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2012 Sep;120(3):612–8.

DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Jan 20;41(3):609–17.

Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Dec;22(12):1721–31.

Colombo N, Moore K, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, et al. Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the randomized phase III SOLO1 trial. *Gynecol Oncol*. 2021 Oct;163(1):41–9

Barretos, 05 de outubro de 2023

Carta de Endosso

A
CONITEC

FUNDAÇÃO PIO XII – Hospital de Amor, pessoa jurídica de direito privado, entidade sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ n.º 49.150.352/0001-12, com sede na rua 20, n.º 221, bairro Centro, CEP 14.780-070, Barretos-SP, neste ato representada pelo seu diretor clínico que a presente subscreve, vem, mui respeitosamente, indicar o seu posicionamento institucional:

Sobre incorporação de Lynparza® (olaparibe) como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário, recentemente diagnosticada, com o tipo histológico seroso ou endometriode de alto grau avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha baseada em platina.

Baseada em dados de literatura médica a FUNDAÇÃO PIO XII manifesta o apoio à submissão de Lynparza® (olaparibe) na indicação correspondente ao estudo SOLO-1 na CONITEC.

Renovamos os nossos votos de elevada estima e consideração, ressaltando que estamos à disposição para eventuais esclarecimentos.


Diretor Clínico

FUNDAÇÃO PIO XII – Hospital de Amor,
Dr. Carlos Eduardo Mattos da Cunha Andrade



Campo Grande/MS, 24 de outubro de 2023.

À CONITEC

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

Assunto – incorporação de novas tecnologias

Prezado (a),

O Hospital de Câncer de Campo Grande (HCAA) é uma instituição filantrópica, fundado em 1995, que tem como objetivo principal o diagnóstico e tratamento do câncer de pacientes do sistema único de saúde (SUS) do estado do Mato Grosso do Sul. Atualmente, o HCAA é o hospital referência no atendimento oncológico do nosso estado, realizando uma média de 1200 tratamentos de quimioterapia e 250 cirurgias oncológicas mês.

Acreditamos que o acesso a medicamentos inovadores, para usuários do SUS, pode fazer uma grande diferença na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes e através deste documento reforçamos a importância da incorporação de olaparibe, indicado como monoterapia para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com câncer de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometrióide, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina.

Atualmente, o câncer de ovário é o tumor ginecológico mais letal e o segundo mais comum no Brasil. No próximo triênio espera-se a ocorrência de 7.310 casos de câncer de ovário anualmente no país. Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são o fator de risco genético mais importante em câncer de ovário, as quais estão presentes em até 24% das pacientes. Atualmente o padrão de tratamento no SUS para essas pacientes é quimioterapia (QT) à base de platina, seguida de vigilância ativa. Olaparibe pode proporcionar pela primeira vez a possibilidade de cura para as pacientes com doença avançada (em cinco anos, 48% livres de progressão), representando uma redução de 67% no risco de progressão ou morte (HR=0,33 [IC 95%: 0,25 a 0,43]; p-valor<0,001: mediana de SLP de 56 meses vs. 13,8 meses).

O HCAA acredita na robustez dos estudos que demonstraram um aumento significativo da sobrevida global e reforçamos nosso posicionamento frente ao acesso dessa tecnologia para usuários do SUS, pois entendemos ser um grande avanço no tratamento dos nossos pacientes.

Atenciosamente,



Dr. Gustavo Mendes Medeiros
CRM/MS 5476
Diretor Geral – Hospital de Câncer de Campo Grande.

REFERÊNCIAS

1. INCA. Estimativa 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/ptbr/assuntos/cancer/tipos/ovario>
2. Giornelli G, Gallardo D, Hegg R, Abuin GG, La Vega M De, Lim-Law M, et al. FLABRA, frontline approach for BRCA testing in an ovarian cancer population: a Latin America epidemiologic study. *Future Oncology*. 2021 May;17(13):1601–9
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Brasil. Portaria Conjunta nº 01 de 07 de janeiro de 2019: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. Brasília; 2019.
4. Hanka 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. *Annals of Oncology*. 2012 Oct;23(10):2605–12.
5. Baldwin LA, Huang B, Miller RW, Tucker T, Goodrich ST, Podzielinski I, et al. Ten-Year Relative Survival for Epithelial Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2012 Sep;120(3):612–8.
6. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Jan 20;41(3):609–17.
7. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Dec;22(12):1721–31.
8. Colombo N, Moore K, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisysanskaya A, et al. Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the randomized phase III SOLO1 trial. *Gynecol Oncol*. 2021 Oct;163(1):41–9
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2021. NCCN; 2023.
10. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, Ray-Coquard I, Tan DSP, Bellet E, Oaknin A, Ledermann JA, on behalf of the ESMO Guideline Committee, Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.011>.
11. Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Nov 20;40(33):3878–81.
12. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Ovário: Tumores epiteliais de ovário de alto e baixo potencial de malignidade. 2023.
13. Ministério da Saúde. RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS Nº 542, DE 30 DE AGOSTO DE 2022

CARTA DE ENDOSSO

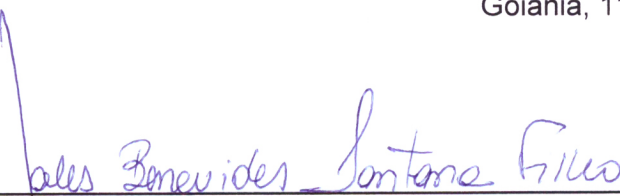
À CONITEC

A **ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER EM GOIÁS**, associação sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob o nº. 01.585.595/0001-57, sediada no endereço Rua 239, nº. 206, Setor Leste Universitário, Goiânia -Goiás – CEP: 74.605-070 neste ato representado por seu presidente, Jales Benevides Santana Filho, brasileiro, casado, médico, inscrito no CPF sob nº. 397.128.001-30 e o Dr. Geraldo Silva Queiroz, brasileiro, médico, inscrito no CPF sob o nº 269.855.511-49, vem mui respeitosamente, manifestar seu posicionamento institucional sobre a incorporação de Lynparza® (olaparibe).

Baseada em dados de literatura médica a **ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER EM GOIÁS** manifesta apoio à submissão de Lynparza® (olaparibe) na indicação correspondente ao estudo SOLO-1 na CONITEC, tendo em vista que o Lynparza® é indicado como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário, recentemente diagnosticada, com o tipo histológico seroso ou endometrióide de alto grau avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha baseada em platina.

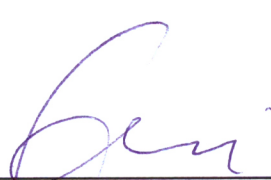
Colocamo-nos à disposição para quaisquer esclarecimentos necessários.

Goiânia, 11 de outubro de 2023.



ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER EM GOIÁS

Jales Benevides Santana Filho
Presidente



GERALDO SILVA QUEIROZ

Médico



ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER EM GOIÁS

(62) 3878-7000 | 3243-7000
Rua 239, nº 206, St. Universitário
Goiânia · Goiás · Brasil · CEP 74.605-070
www.accg.org.br

Maceió, 20/10/2023

À CONITEC

REF- Incorporação do Olaparibe (Lynparza) como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário, recentemente diagnosticado, de alto grau, avançado, com mutação BRCA, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

O câncer de ovário é o tumor ginecológico mais letal e o segundo mais comum no Brasil ¹.

No próximo triênio espera-se a ocorrência de 7.310 casos de câncer de ovário anualmente no país ¹.

Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são o fator de risco genético mais importante em câncer de ovário, as quais estão presentes em até 24% das pacientes².

Atualmente o padrão de tratamento no SUS para essas pacientes é quimioterapia (QT) à base de platina, seguida de vigilância ativa³.

O prognóstico das pacientes diagnosticadas em estágios avançados da doença é desfavorável. Pacientes com recorrência do câncer raramente alcançam a cura e esta chance vai diminuindo a cada recidiva⁴.

A QT seguida de vigilância ativa proporciona uma taxa de sobrevida global (SG) em cinco anos de apenas 17% e uma mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) de 1,9 anos⁵.

O tratamento efetivo em primeira linha para essas pacientes, pode representar a última chance de cura⁴.

Sendo assim, a incorporação do Olaparibe pode proporcionar acesso a um tratamento potencialmente curativo a mulheres diagnosticadas com câncer de ovário avançado, BRCA mutado ^{6,7}.

O medicamento tem robusta evidência, com o maior tempo de seguimento já visto para esse cenário^{6,7}.

Medicamento que contribui para a sustentabilidade do sistema por ser terapia de precisão (pacientes direcionados) e ter limite na duração do tratamento (2 anos)⁹⁻¹².

Importante ressaltar que as mulheres atendidas na Saúde Suplementar já tiveram seu direito de acesso ao olaparibe garantido em 2022, quando o medicamento foi incluído no rol de procedimentos da ANS13.

Andrea A. de Albuquerque Costa
Oncologia Clínica
CRM/AL 3855

Referências Bibliográficas:

1. INCA. Estimativa 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/ovario>
2. Giornelli G, Gallardo D, Hegg R, Abuin GG, La Vega M De, Lim-Law M, et al. FLABRA, frontline approach for BRCA testing in an ovarian cancer population: a Latin America epidemiologic study. *Future Oncology*. 2021 May;17(13):1601–9
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Brasil. Portaria Conjunta nº 01 de 07 de janeiro de 2019: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. Brasília; 2019.
4. Hanks 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. *Annals of Oncology*. 2012 Oct;23(10):2605–12.
5. Baldwin LA, Huang B, Miller RW, Tucker T, Goodrich ST, Podzielinski I, et al. Ten-Year Relative Survival for Epithelial Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2012 Sep;120(3):612–8.
6. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Jan 20;41(3):609–17.
7. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Dec;22(12):1721–31.
8. Colombo N, Moore K, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, et al. Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the randomized phase III SOLO1 trial. *Gynecol Oncol*. 2021 Oct;163(1):41–9
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2021. NCCN; 2023.
10. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, Ray-Coquard I, Tan DSP, Bellet E, Oaknin A, Ledermann JA, on behalf of the ESMO Guideline Committee, Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* (2023), doi:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.011>.
11. Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Nov 20;40(33):3878–81.
12. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Ovário: Tumores epiteliais de ovário de alto e baixo potencial de malignidade. 2023.
13. Ministério da Saúde. RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS No 542, DE 30 DE AGOSTO DE 2022.

Atenciosamente,


Andréa A. de Albuquerque Costa
Oncologia Clínica
CRM/AL 3853

Andréa A. de Albuquerque Costa
Oncologista Clínica – CRM 3853-AL
Coordenadora Médica do Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de
Maceió (Santa Casa Cancer Center)
Médica Oncologista do Hospital Universitário – UFAL



Associação de Combate ao Câncer de Ovário e Cânceres Ginecológicos (ACCO)

A organização Associação de Combate ao Câncer de Ovário, exprimindo nesta ocasião os interesses das pacientes oncológicas acometidas pelo câncer de ovário, por meio desta carta de apoio, vem contribuir com a sua consideração à solicitação da submissão / indicação da medicação olaparibe (Lynparza) para a CONITEC, na indicação do estudo SOLO-1. Entendendo que se trata de uma alternativa ao tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, de alto grau (2 ou maior), avançado, com mutação BRCA que respondem (completa ou parcialmente) à quimioterapia à base de platina em primeira linha; que atualmente não dispõe de qualquer outra escolha compatível. Com base no Art. 196 da Constituição Federal, item que assevera que a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação, estamos cientes de que essa é uma medida que atende de forma igualitária a necessidade das pacientes que partem desse contexto como o tópico mencionado e garantido pela constituição.

Considerando que essa população é amplamente apoiada pela ACCO e que compreende as necessidades não atendidas dessas mulheres, nosso posicionamento é categórico quanto a urgência de uma solução que cumpra com essa determinante finalidade.

Associação de Combate ao Câncer de Ovário, CNPJ – 24 355 658 0001/84.
Representada por Fernando de Lima, presidente da associação.
RG 28.940.507-5

São Paulo, 10 de outubro de 2023.

Apêndice 7 – Bula do profissional de saúde aprovada pela ANVISA

**Lynparza comprimidos
(olaparibe)**

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

100 mg

150 mg

LYNPARZA® COMPRIMIDOS
olaparibe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LYNPARZA® COMPRIMIDOS
olaparibe

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 100 mg em embalagens com 56 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 150 mg em embalagens com 56 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** contém 100 mg ou 150 mg de olaparibe.

Excipientes: copovidona, dióxido de silicone coloidal, manitol, fumarato de estearil sódico, hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto (apenas comprimido de 150 mg).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer de ovário

LYNPARZA COMPRIMIDOS é indicado como monoterapia para:

- tratamento 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.
- tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometrióide, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina.

LYNPARZA COMPRIMIDOS é indicado em combinação com bevacizumabe para:

- tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial avançado (estágio FIGO III-IV) de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, em combinação com bevacizumabe.

As pacientes devem ter recebido no mínimo 2 ciclos de bevacizumabe (nos casos de cirurgia de debulking de intervalo) ou 3 ciclos de bevacizumabe em combinação com os últimos 3 ciclos de quimioterapia baseada em platina.

Câncer de mama

LYNPARZA COMPRIMIDOS é indicado como monoterapia para:

- tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo, com mutação BRCA, que foram previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.
- tratamento de pacientes adultos com câncer de mama metastático HER2 negativo, com mutação germinativa no gene BRCA (patogênica ou suspeitamente patogênica), previamente tratados com quimioterapia. Estes pacientes podem ter recebido quimioterapia em um cenário neoadjuvante, adjuvante ou metastático. Pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo, devem ter sido tratados com uma terapia endócrina prévia ou serem considerados inadequados para terapia endócrina.

Adenocarcinoma de pâncreas

LYNPARZA COMPRIMIDOS é indicado como monoterapia para:

- tratamento de manutenção de pacientes adultos com adenocarcinoma de pâncreas metastático com mutação germinativa no gene BRCA, cuja doença não progrediu com quimioterapia em primeira linha baseada em platina.

Câncer de próstata

LYNPARZA COMPRIMIDOS é indicado como monoterapia para:

- tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com mutação de genes BRCA1/2 e/ou ATM envolvidos na recombinação homóloga (germinativa e/ou somática), cuja doença progrediu após tratamento prévio com novo agente hormonal.

LYNPARZA COMPRIMIDOS é indicado em combinação com abiraterona e prednisona ou prednisolona para:

- tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento de manutenção de carcinoma de ovário avançado recentemente diagnosticado

O SOLO1 foi um estudo Fase III, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, multicêntrico, que comparou a eficácia de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** (300 mg [2 comprimidos x 150 mg], duas vezes ao dia) com placebo no tratamento de manutenção de câncer de ovário avançado (estágio FIGO III-IV), seroso ou endometriode, de alto grau, com mutação BRCA (*BRCAm*). O estudo randomizou 391 pacientes (randomização 2:1: 260 olaparibe e 131 placebo) que estavam em resposta (RC [resposta completa] ou RP [resposta parcial]) após o término da primeira linha de quimioterapia contendo platina. As pacientes foram estratificadas pela resposta à primeira linha de quimioterapia com platina (RC ou RP). O tratamento foi mantido por 2 anos ou até a progressão da doença de base. Para pacientes que permaneceram em resposta clínica completa (isto é, sem evidência radiológica da doença), a duração máxima do tratamento foi de 2 anos, no entanto, as pacientes que continuavam sem evidência de progressão da doença, isto é, a doença se mantinha estável, puderam continuar a receber LYNPARZA além dos 2 anos.

Pacientes com mutações BRCA foram identificadas tanto por meio de teste germinativo no sangue, via teste local ou central (isto é, testes Myriad Integrated *BRACAnalysis*[®], Myriad *BRACAnalysis* CDx[®], China BGI) ou por meio de teste em amostras do tumor usando um teste local. O status *BRCAm* de todas as pacientes foi confirmado, quando possível, usando o teste Myriad Integrated *BRACAnalysis*[®], o teste Myriad *BRACAnalysis* CDx[®] ou o teste do Estudo Clínico da Foundation Medicine, FoundationOne CDx[™].

No SOLO1, 389 pacientes eram *BRCAm* germinativo e 2 pacientes *BRCAm* somático.

Características demográficas e de base foram geralmente bem balanceadas entre os braços de tratamento com olaparibe e placebo. A idade mediana foi de 53 anos em ambos os braços. Câncer de ovário foi o tumor primário em 85% das pacientes. O tipo histológico mais comum foi seroso (96%) e a histologia endometriode foi reportada em 2% das pacientes. A maioria das pacientes apresentavam status de desempenho ECOG 0 (78%). Todas as pacientes tinham recebido terapia baseada em platina em primeira linha; resposta a quimioterapia prévia com

platina foi completa em 82% e parcial em 18% das pacientes. 93% das pacientes foram randomizadas dentro de 8 semanas após a última dose de quimioterapia com base em platina.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), definida como o tempo desde a randomização até a progressão, determinada pela avaliação do investigador usando os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) 1.1. ou morte. Desfechos secundários de eficácia incluíram tempo da randomização até segunda progressão ou morte (SLP2); sobrevida global (OS), tempo da randomização até primeira terapia antineoplásica subsequente ou morte (TFST) e qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL). As pacientes tiveram avaliação do tumor no início e a cada 12 semanas por 3 anos e então, a cada 24 semanas em relação à data de randomização, até a progressão radiológica objetiva da doença.

O estudo demonstrou uma melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa na SLP avaliada pelo investigador para o olaparibe comparado ao placebo, com uma razão de risco (HR) de 0,30 (95% IC 0,23 – 0,41; $p < 0,0001$; a mediana não foi alcançada para olaparibe vs. 13,8 meses para placebo). Com base nas estimativas Kaplan-Meier, a proporção de pacientes que estavam livres de progressão aos 12, 24 e 36 meses foram 88%, 74% e 60% para olaparibe vs. 51%, 35% e 27% para placebo; a mediana do tempo de acompanhamento foi de 41 meses para ambos os braços de tratamento. A avaliação da SLP pelo investigador foi suportada por uma revisão radiológica cega central e independente (BIRC) da SLP (HR 0,28; 95% IC 0,20-0,39; $p < 0,0001$; mediana não alcançada para olaparibe vs. 14,1 meses para placebo). Uma melhora clinicamente e estatisticamente significativa na SLP2 foi também observada com uma HR de 0,50 (95% IC 0,35-0,72; $p = 0,0002$; mediana não alcançada para olaparibe vs. 41,9 meses para placebo), indicando que o benefício observado com o olaparibe continuou a ser evidente mesmo com o uso de terapias subsequentes (veja Tabela 1).

No momento da análise de SLP, dados interinos de OS eram imaturos com eventos em 82/391 (21%) das pacientes (HR 0,95; 95% IC 0,60-1,53; $p = 0,8903$; medianas não alcançadas). Uma melhora clinicamente e estatisticamente significativa no TFST foi observado nas pacientes tratadas com olaparibe (Tabela 1).

Tabela 1 **Resumo dos principais achados de eficácia para pacientes com câncer de ovário avançado, *BRCA* mutado, recentemente diagnosticado no SOLO1**

	Olaparibe 300 mg 2x/d	Placebo
SLP (51% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Tempo mediano (meses)	NR	13,8
Livre de progressão aos 12 meses (%) ^a	88	51
Livre de progressão aos 24 meses (%) ^a	74	35
Livre de progressão aos 36 meses (%) ^a	60	27
HR (IC 95%) ^b	0,30 (0,23-0,41)	
Valor de p (bilateral)	p<0,0001	
SLP2 (31% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Tempo mediano (meses)	NR	41,9
HR (IC 95%) ^b	0,50 (0,35-0,72)	
Valor de p (bilateral)	p=0,0002	
OS interina (21% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	55:260 (21)	27:131 (21) ^c
Tempo mediano (meses)	NR	NR
HR (IC 95%) ^b	0,95 (0,60-1,53)	
Valor de p (bilateral)	p=0,8903	
TFST		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
Tempo mediano (meses)	51,8	15,1
HR (IC 95%) ^b	0,30 (0,22-0,40)	
Valor de p (bilateral)	p<0,0001	

^a Estimativas Kaplan-Meier.

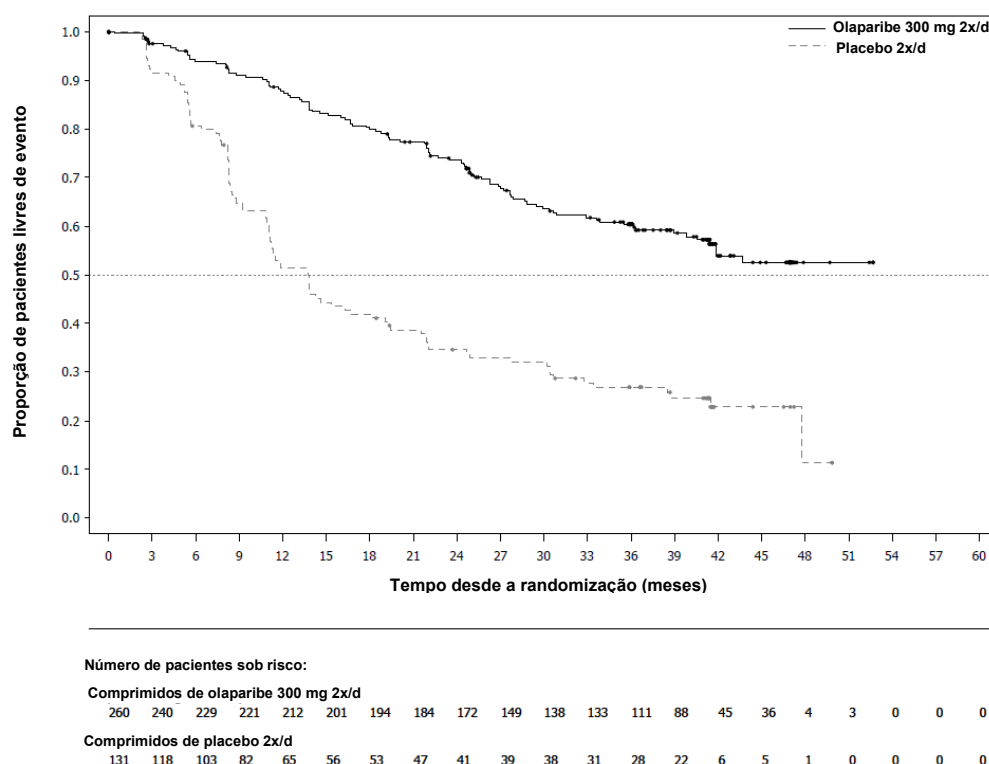
^b Valor <1 é favorável ao olaparibe. A análise foi realizada usando modelo de riscos proporcionais de Cox, incluindo resposta (RC ou RP) à quimioterapia prévia com platina como uma covariante.

^c De 94 pacientes no braço placebo que receberam terapia subsequente, 49 (52%) receberam um inibidor da PARP

* Não controlado para multiplicidade.

2x/d Duas vezes ao dia; NR não alcançado; IC Intervalo de confiança

Figura 1 SOLO1: Gráfico de Kaplan-Meier de SLP em pacientes com câncer de ovário avançado, *BRCA* mutado, recentemente diagnosticado (51% maturidade – avaliação pelo investigador)



Não houve diminuição na HRQoL em relação ao início, para as pacientes tratadas com olaparibe durante o período de tratamento de 24 meses, e não houve diferenças clinicamente relevantes na HRQoL comparado com as pacientes tratadas com placebo, conforme avaliado pela alteração do basal no *Trial Outcome Index* (TOI) do *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian* (FACT-O).

Carcinoma de ovário recidivado sensível à platina (PSR)

A eficácia de **LYNPARZA** no contexto do tratamento de manutenção em carcinoma de ovário recidivado, de trompa de Falópio ou peritoneal primário, sensível à platina (PSR) é corroborada por 2 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, em pacientes com carcinoma PSR e *BRCA*-mutadas (SOLO2) e em pacientes com carcinoma PSR, mutadas e não mutadas para *BRCA* (Estudo 19). Em ambos os estudos, foram

recrutadas pacientes PSR que demonstravam resposta após o término da quimioterapia à base de platina, e cuja doença recidivou > 6 meses após o término da penúltima quimioterapia à base de platina. As pacientes não poderiam ter recebido tratamento anterior com olaparibe ou outro inibidor da PARP. Pacientes poderiam ter recebido bevacizumabe anteriormente, exceto em regimes que imediatamente antecederam à randomização. Pacientes com mutações *BRCA* foram identificadas por teste germinativo em sangue via teste local, ou pelo teste Myriad CLIA Integrated *BRCA*Analysis®, ou por teste de uma amostra tumoral usando um teste local ou um teste realizado pela Foundation Medicine.

Além disso, a eficácia de **LYNPARZA** no tratamento de manutenção em câncer de ovário PSR não-gBRCAm, trompa de falópio ou câncer peritoneal primário também foi avaliada em um estudo multicêntrico de braço único (OPINION).

Estudo SOLO2 em pacientes PSR com mutação no BRCA

O estudo comparou a eficácia do tratamento de manutenção de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** (300 mg [2comprimidos de 150 mg] duas vezes ao dia), versus o tratamento com placebo administrado até a progressão, em 295 pacientes com câncer de ovário seroso de alto grau ou endometrióide e PSR (randomização 2:1: 196 olaparibe e 99 placebo) que demonstravam resposta (RC ou RP) após o término da quimioterapia contendo platina. Todas as pacientes tinham evidência de mutação *BRCA* germinativa (*gBRCAm*) no basal.

O desfecho primário foi a SLP determinada pela avaliação do investigador usando RECIST 1.1. Desfechos secundários de eficácia incluíram SLP2; OS; tempo da randomização até descontinuação do tratamento ou morte (TDT); TFST; tempo da randomização até o início da segunda terapia antineoplásica subsequente ou morte (TSST); e HRQoL.

O estudo atingiu o objetivo primário, demonstrando uma melhora clinicamente e estatisticamente significativa na SLP avaliada pelo investigador para olaparibe em comparação com placebo com uma HR de 0,30 (IC 95% 0,22-0,41; $p < 0,0001$; mediana de 19,1 meses para olaparibe vs. 5,5 meses para placebo). A avaliação pelo investigador de SLP foi corroborada com uma revisão radiológica cega central e independente de SLP (HR 0,25; IC 95% 0,18-0,35; $p < 0,0001$; mediana de 30,2 meses para olaparibe vs. 5,5 meses para placebo). Em 2 anos, 43% das pacientes tratadas com olaparibe permaneceram livres de progressão em comparação com apenas 15% das pacientes tratadas com placebo. Uma melhora clinicamente e estatisticamente significativa na SLP2 também foi observada com um

HR de 0,50 (IC 95% 0,34-0,72; $p=0,0002$; mediana não atingida para olaparibe vs. 18,4 meses para placebo), indicando que o benefício observado continuou a ser evidente mesmo com o uso de terapias subsequentes. Na análise final da OS (61% de maturidade), a HR foi de 0,74 (IC 95% 0,54-1,00; $p=0,0537$; mediana de 51,7 meses para o olaparibe vs 38,8 meses para o placebo), a qual não atingiu significância estatística. Melhoras clinicamente e estatisticamente significativas na TDT, TFST e TSST também foram observadas em pacientes tratadas com olaparibe (Tabela 2).

Um resumo dos principais achados de eficácia para pacientes com câncer de ovário PSR *gBRCAm* no SOLO2 é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 **Resumo dos principais achados de eficácia para pacientes com câncer de ovário PSR *gBRCAm* no SOLO2**

	Olaparibe 300 mg comprimido 2x/d	Placebo
SLP (63% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Tempo mediano (meses)	19,1	5,5
HR (IC 95%) ^a		0,30 (0,22-0,41)
Valor de p (bilateral)		$p<0,0001$
SLP2 (40% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Tempo mediano (meses)	NA	18,4
HR (IC 95%) ^a		0,50 (0,34-0,72)
Valor de p (bilateral)		$p=0,0002$
OS (61% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	116:196 (59)	65:99 (66) ^b
Tempo mediano (IC 95%), meses	51,7 (41,5; 59,1)	38,8 (31,4; 48,6)
HR (IC 95%) ^a		0,74 (0,54-1,00)
Valor de p (bilateral)		$p=0,0537$
TFST		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Tempo mediano (meses)	27,9	7,1
HR (IC 95%) ^a		0,28 (0,21-0,38)
Valor de p* (bilateral)		$p<0,0001$

	Olaparibe 300 mg comprimido 2x/d	Placebo
TDT		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	112:196 (57)	86:99 (87)
Tempo mediano (meses)	19,4	5,6
HR (IC 95%) ^a		0,31 (0,23-0,42)
Valor de p* (bilateral)		p<0,0001
TSST		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	68:196 (35)	60:99 (61)
Tempo mediano (meses)	NA	18,2
HR (IC 95%) ^a		0,37 (0,26-0,53)
Valor de p* (bilateral)		p<0,0001

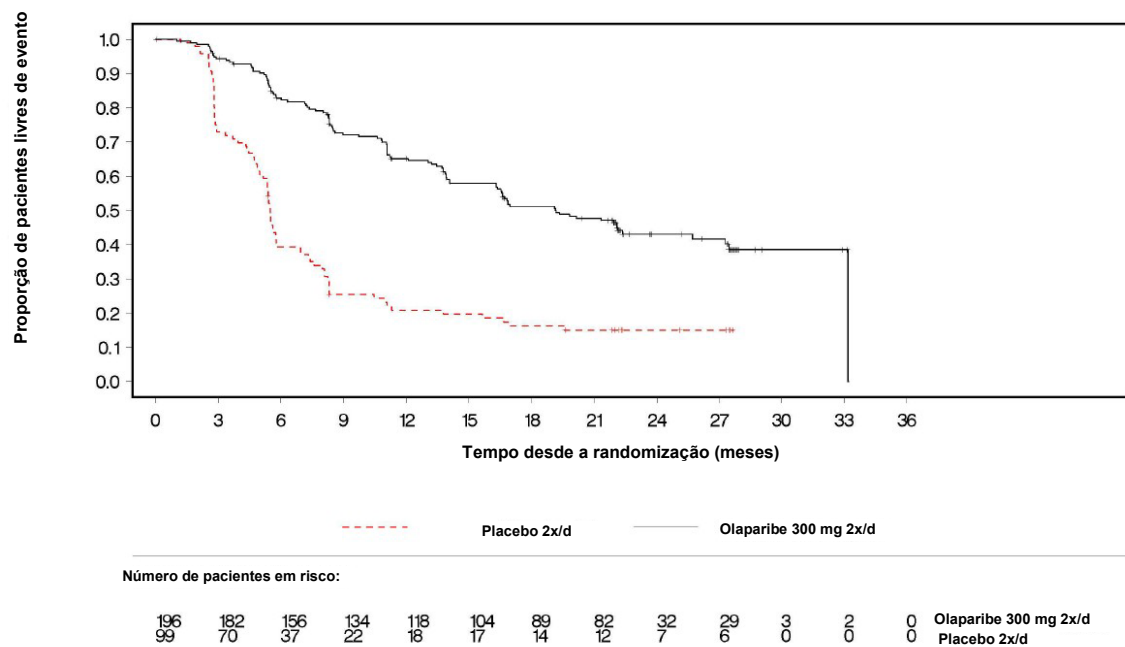
* Não controlado para multiplicidade

^a Valor <1 é favorável ao olaparibe. A análise foi realizada usando um modelo de riscos proporcionais de Cox incluindo resposta à quimioterapia prévia contendo platina (RC ou RP) e o tempo para progressão da doença (>6-12 meses e >12 meses) na penúltima quimioterapia à base de platina como covariantes.

^b Aproximadamente um terço das pacientes tratadas com placebo (28/99; 28,3%) recebeu um inibidor de PARP subsequente.

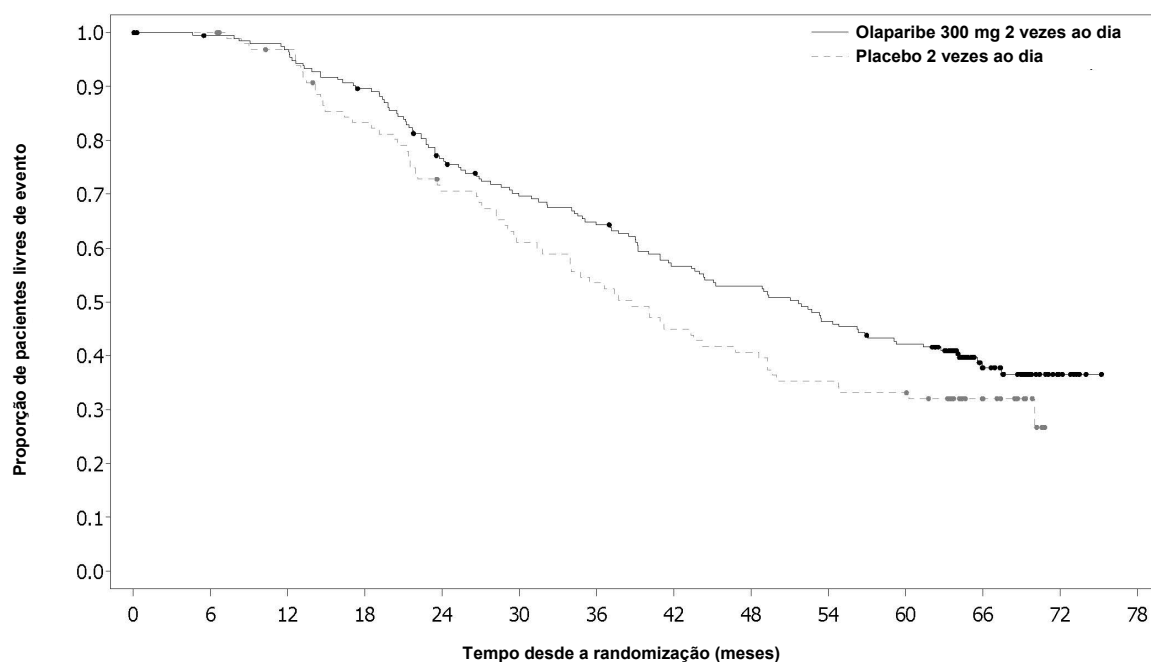
2x/d Duas vezes ao dia; NA= Não atingido; OS= sobrevida global; SLP= sobrevida livre de progressão; IC= intervalo de confiança; TDT= Tempo da randomização até descontinuação do tratamento ou morte; TFST=Tempo da randomização até início da primeira terapia subsequente ou morte; SLP2= tempo da randomização até segunda progressão; TSST=Tempo da randomização até início da segunda terapia subsequente ou morte.

Figura 2 SOLO2: Gráfico de Kaplan-Meier de SLP em pacientes com câncer de ovário PSR *gBRCAm* (63% maturidade – avaliação pelo investigador)



2x/d= Duas vezes ao dia; SLP= Sobrevida livre de progressão

Figura 3 SOLO2: Gráfico de Kaplan-Meier de OS em pacientes com câncer de ovário PSR *gBRCAm* (61% de maturidade)



Número de pacientes em risco:

Olaparibe 300 mg 2 vezes ao dia

196 192 187 172 145 130 120 105 98 86 77 39 7 0

Placebo 2 vezes ao dia

99 99 93 79 66 57 50 42 38 33 31 16 0 0

Não houve diferença na HRQoL entre os grupos tratados com olaparibe e placebo, conforme avaliado pela alteração do basal no *Trial Outcome Index* (TOI) do *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian* (FACT-O) ao longo de 12 meses (diferença estimada - 0,03; IC 95%: -2,191; 2,2126; $p=0,9765$).

Estudo 19 em pacientes PSR

O estudo comparou a eficácia do tratamento de manutenção com **LYNPARZA** cápsulas (400 mg [8 cápsulas de 50 mg] duas vezes ao dia), versus tratamento com placebo administrados até a progressão em 265 pacientes (136 olaparibe e 129 placebo) PSR, que demonstraram resposta (RC ou RP) após o término da quimioterapia contendo platina. O desfecho primário foi SLP com base na avaliação pelo investigador usando RECIST 1.0. Os desfechos

secundários de eficácia incluíram OS, taxa de controle da doença (DCR), HRQoL e sintomas relacionados à doença. Análises exploratórias TFST e TSST também foram realizadas.

O estudo atingiu o objetivo primário, demonstrando uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente relevante em SLP para olaparibe em comparação com placebo com um HR de 0,35 (IC 95% 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediana de 8,4 meses para olaparibe vs. 4,8 meses para placebo). Na análise final [data cut off (DCO) 9 de maio de 2016] para OS com 79% de maturidade, a HR comparando o olaparibe com placebo foi 0,73 (95% IC 0,55-0,95; $p = 0,02138$ (não atingiu o nível pré-estabelecido de significância de $< 0,0095$); mediana de 29,8 meses com olaparibe versus 27,8 meses com placebo. TFST e TSST também foram mais longos para pacientes tratadas com olaparibe (Tabela 3).

Uma análise de subgrupo pré-planejada identificou as pacientes com carcinoma de ovário com mutação no gene BRCA (N=136; 51,3%), como o subgrupo de pacientes que apresentou maior benefício clínico com o tratamento de manutenção em monoterapia com olaparibe. Não foram aplicadas abordagens de multiplicidade para as análises de subgrupos. Em pacientes *BRCAm*, a HR para a melhora em SLP foi 0,18 (IC 95% 0,10-0,31; $p < 0,00001$; mediana de 11,2 meses para olaparibe vs. 4,3 meses para placebo). Para desfecho secundário de OS, a HR para olaparibe vs. placebo foi 0,62 (IC 95% 0,42-0,93; $p = 0,02140$; mediana de 34,9 meses para olaparibe vs. 30,2 meses para placebo). No grupo tratado com olaparibe, 28,4% das pacientes permaneceram no tratamento durante ≥ 2 anos e 14,9% durante ≥ 5 anos. No grupo tratado com placebo, 8,1% das pacientes permaneceram no tratamento durante ≥ 2 anos e 1,6% durante ≥ 5 anos. TFST e TSST também foram mais longos para pacientes tratadas com olaparibe (Tabela 3).

Um resumo dos principais achados de eficácia no Estudo 19 para todas as pacientes e pacientes com câncer de ovário PSR *BRCAm* é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 **Resumo dos principais achados de eficácia no Estudo 19 para todas as pacientes e pacientes com câncer de ovário PSR *BRCAm***

	Todas as pacientes		BRCA-mutada	
	Olaparibe 400 mg comprimido 2x/d	Placebo	Olaparibe 400 mg comprimido 2x/d	Placebo
SLP – DCO 30 de junho de 2010				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)
Tempo mediano (meses)	8,4	4,8	11.2	4.3
HR (IC 95%) ^a	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)	
Valor de p* (bilateral)	p<0,00001		p<0,00001	
OS - DCO 09 de maio de 2016				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^b
Tempo mediano (meses)	29,8	27,8	34,9	30,2
HR (IC 95%) ^a	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)	
Valor de p* (bilateral)	p=0,02138		p=0,02140	
TFST – DCO 09 de maio de 2016				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)
Tempo mediano (meses)	13,3	6,7	15,6	6,2
HR (IC 95%) ^a	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22–0,49)	
Valor de p* (bilateral)	p<0,00001		p<0,00001	
TSST – DCO 09 de maio de 2016				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	104:136 (77)	119:128 (93)	53:74 (72)	56:62 (90)
Tempo mediano (meses)	19,1	14,8	21,4	15,3
HR (IC 95%) ^a	0,53 (0,40-0,69)		0,43 (0,29-0,64)	
Valor de p* (bilateral)	p<0,00001		p= 0,00003	

* Não foram aplicadas estratégias de multiplicidade para análises de subgrupo ou para Todas as pacientes TFST e TSST.

- ^a HR= razão de risco. Valor <1 é favorável ao olaparibe. A análise foi realizada utilizando um modelo de riscos proporcionais de Cox com fatores para o tratamento, descendência étnica, sensibilidade à platina e resposta à terapia final de platina como covariantes.
- ^b Aproximadamente um quarto das pacientes tratadas com placebo do subgrupo *BRCA*-mutado (14/62; 22,6%) recebeu um inibidor da PARP subsequente.
- 2x/d Duas vezes ao dia; OS= Sobrevida global; SLP= Sobrevida livre de progressão; DCO= Corte de dados; IC= Intervalo de confiança; TFST=Tempo da randomização até início da primeira terapia subsequente ou morte; TSST= Tempo da randomização até início da segunda terapia subsequente ou morte.

Na população geral, a DCR em 24 semanas foi de 53% e 25% para pacientes nos grupos olaparibe e placebo, respectivamente e na população *BRCAm* foi de 57% e 24% para pacientes nos grupos olaparibe e placebo, respectivamente.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas de sintomas relatados por pacientes ou qualidade de vida entre os grupos de tratamento.

Estudo OPINION em pacientes com câncer de ovário PSR não-gBRCAm

OPINION foi um estudo multicêntrico de braço único que investigou o olaparibe [300 mg (2 x 150 mg comprimidos) duas vezes ao dia] como tratamento de manutenção em pacientes com câncer de ovário seroso ou endometrióide de alto grau PSR após 2 ou mais linhas de quimioterapia à base de platina e que não tinha uma mutação gBRCA deletéria conhecida ou suspeita de ser deletéria. Pacientes cuja doença estava em resposta (CR ou PR) após a conclusão da quimioterapia à base de platina foram incluídos. Um total de 279 pacientes foram incluídos e receberam tratamento com olaparibe até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O desfecho primário foi SLP avaliado pelo investigador de acordo com RECIST v1.1 modificado. Os desfechos secundários incluíam OS.

O olaparibe, quando usado como terapia de manutenção, demonstrou atividade clínica em pacientes com câncer de ovário PSR não-gBRCAm. Na análise final de sobrevida global (DCO 17 de setembro de 2021), os dados de OS estavam 52,3% maduros.

Um resumo dos principais achados de eficácia em pacientes com câncer de ovário PSR não-gBRCAm no OPINION é apresentado na Tabela 4.

Tabela 4 - Resumo dos principais achados de eficácia para pacientes não-gBRCAm com câncer de ovário PSR no OPINION

	Olaparibe 300 mg 2x/d
SLP (75% de maturidade) (DCO 2 de outubro de 2020)	
Número de eventos: número total de pacientes (%)	210: 279 (75,3)
SLP mediano (95% IC), mês ^a	9,2 (7,6, 10,9)
OS (52,3% de maturidade) (DCO 17 de setembro de 2021)	
Número de eventos: número total de pacientes (%)	146: 279 (52,3)
OS mediana (95% CI), mês ^a	32,7 (29,5, 35,3)

^a Calculado pela técnica de Kaplan-Meier.

Os intervalos de confiança para SLP e OS medianos foram derivados com base no método Brookmeyer Crowley.

2x/d: Duas vezes ao dia; SLP: Sobrevida livre de progressão; OS Sobrevida global; DCO: Corte de dados; IC: Intervalo de confiança.

Tratamento de manutenção de câncer de ovário avançado em primeira linha

O PAOLA-1 foi um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase III que comparou a eficácia de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] duas vezes ao dia) em combinação com bevacizumabe (15 mg/kg por peso corpóreo administrado uma vez a cada 3 semanas por infusão intravenosa) comparado com placebo e bevacizumabe para o tratamento de manutenção do carcinoma de ovário avançado (estágio FIGO III-IV) de alto grau (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) recentemente diagnosticado.

As pacientes deviam ter recebido no mínimo 2 ciclos de bevacizumabe (nos casos de cirurgia de debulking de intervalo) ou 3 ciclos de bevacizumabe em combinação com os últimos 3 ciclos de quimioterapia baseada em platina.

O estudo randomizou 806 pacientes (randomização 2:1: 537 olaparibe/bevacizumabe: 269 placebo/bevacizumabe) sem evidência de doença (SED) devido a ressecção cirúrgica completa, ou que estavam em resposta completa ou parcial a partir da quimioterapia de primeira linha com platina e bevacizumabe. As pacientes deviam ter as funções dos órgãos (fígado, rim, pressão arterial, coagulação) e de medula óssea normais. As pacientes foram estratificadas pelo resultado do tratamento de primeira linha (tempo e resultado de cirurgia citorrredutora e resposta à quimioterapia baseada em platina) e status da mutação BRCA avaliada no tumor, determinada pelo teste local prospectivo. As pacientes continuaram o bevacizumabe como tratamento de manutenção e iniciaram o tratamento

com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** após pelo menos 3 semanas e no máximo de 9 semanas a partir da última dose de quimioterapia. O tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** foi continuado por até 2 anos ou até progressão da doença subjacente. As pacientes, as quais na opinião do médico responsável pelo tratamento podem obter mais benefícios com o tratamento contínuo, podem ser tratadas além dos 2 anos. O tratamento total com bevacizumabe foi até 15 meses, incluindo o período em que foi administrado com quimioterapia e administrado como tratamento de manutenção.

Características demográficas e de base foram bem balanceadas entre os dois braços. Em geral, a idade mediana das pacientes era de 61 anos. A maioria das pacientes em ambos os braços apresentavam status de desempenho ECOG 0 (70%). Câncer de ovário era o tumor primário em 86% das pacientes. O tipo histológico mais comum foi o seroso (96%) e a histologia endometriode foi reportada em 2% das pacientes. A maioria das pacientes foi diagnosticada no estágio IIIC da FIGO (63%). Todas as pacientes tinham recebido terapia de primeira linha baseada em platina e bevacizumabe. As pacientes não foram restringidas pelo resultado cirúrgico, sendo que 65% tinha no início citorredução completa ou cirurgia de debulking de intervalo e 35% tinha doença macroscópica residual.

A duração mediana do tratamento foi de 17,3 meses com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** e de 15,6 meses com placebo. A duração mediana de bevacizumabe pós-randomização foi de 11 meses no braço de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** e de 10,4 meses no braço de placebo.

Tabela 5 Características demográficas e de base das pacientes no PAOLA-1

	Olaparibe/bevacizumabe (n=537)	Placebo/bevacizumabe (n=269)
Características do tumor		
Localização do tumor primário, n (%)		
Ovário	456 (85)	238 (88)
Trompa de Falópio	39 (7)	11 (4)
Peritoneal primário	42 (8)	20 (7)
Estágio FIGO, n (%)		
III	378 (70)	186 (69)
IV	159 (30)	83 (31)
Tipo histológico, n (n%)		
Seroso	519 (97)	253 (94)
Endometriode	12 (2)	8 (3)

	Olaparibe/bevacizumabe (n=537)	Placebo/bevacizumabe (n=269)
Células claras	2 (0,4)	0
Indiferenciável	1 (0,2)	6 (2)
Outros	3 (0,6)	2 (0,7)
Desfecho de primeira linha de tratamento na triagem (obtido no agendamento da randomização)		
SED com ressecção macroscópica completa na cirurgia inicial de debulking	170 (32)	86 (32)
SED/RC com ressecção macroscópica completa na cirurgia inicial de debulking	166 (31)	84 (31)
SED/RC na triagem, em paciente com ressecção incompleta (cirurgia de início ou cirurgia de debulking no intervalo) ou sem cirurgia de debulking	82 (15)	40 (15)
Resposta parcial	119 (22)	59 (22)
Status da triagem de tBRCA laboratorial (obtido no agendamento da randomização)		
Mutação deletéria	161 (30)	80 (30)
Ausência de mutação deletéria ^a	376 (70)	189 (70)

^a inclui testes cancelados ou que falharam em pacientes.

RC: Resposta completa; SED: Sem evidência de doença

O desfecho primário foi Sobrevida Livre de Progressão (SLP), definida como o tempo da randomização até a progressão, determinada pela avaliação do investigador usando os Critérios de Avaliação em Tumores Sólidos (RECIST) 1.1 ou morte. Desfechos secundários de eficácia incluíram o tempo da randomização até segunda progressão ou morte (SLP2); sobrevida global (OS), tempo da randomização até primeira terapia antineoplásica subsequente ou morte (TFST) e qualidade de vida relacionada a saúde (HRQoL). As pacientes tiveram avaliação de tumor por RECIST 1.1 no início e a cada 24 semanas (CT/MRI em 12 semanas se progressão clínica ou do CA 125) até 42 meses ou até progressão objetiva radiológica da doença.

O estudo demonstrou uma melhora clinicamente e estatisticamente significativa na avaliação do investigador na SLP para olaparibe/bevacizumabe comparada ao placebo/bevacizumabe. A avaliação de SLP pelo investigador foi suportada pela avaliação de SLP pelo BIRC (HR 0,63%; 95% IC 0,51-0,77, $p < 0,0001$ com a mediana de 26,1 meses para olaparibe/bevacizumabe vs 18,3 meses para placebo/bevacizumabe).

A análise final da SLP2 foi estatisticamente significativa. Embora não controlada por multiplicidade, houve um atraso clinicamente significativo na TFST observada para as pacientes tratadas com olaparibe.

A análise final de sobrevida global (OS) (DCO 22 de março de 2022, 55,6% de maturidade) na população geral demonstrou uma HR de 0,92 (95% IC 0,76 para 1,12; $p=0,3947$; mediana de 56,4 meses para olaparibe/bevacizumabe versus de 51,6 meses para placebo/bevacizumabe) que favoreceu numericamente o braço olaparibe/bevacizumabe, mas não foi estatisticamente significativo. O gráfico de Kaplan Meier de Sobrevida Global Final (OS) (FAS; DCO 22 de março de 2022) (55,6% maturidade) é apresentado na figura 5.

Tabela 6 **Resumo dos principais achados de eficácia para pacientes com câncer de ovário avançado recentemente diagnosticados no PAOLA-1**

	Olaparibe/bevacizumabe	Placebo/bevacizumabe
SLP (59% de maturidade) (DCO 22 de março de 2019)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	280:537 (52)	194:269 (72)
Tempo mediano (meses)	22,1	16,6
Livre de progressão em 12 meses (%) ^a	78	66
Livre de progressão em 24 meses (%) ^a	46	28
HR (95% IC) ^b	0,59 (0,49-0,72)	
Valor de P (bilateral)	p<0,0001	
SLP2 (53% de maturidade) (DCO 22 de março de 2020)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	260:537 (48)	164:269 (61)
Tempo mediano (meses)	36,5	32,6
HR (95% IC) ^b	0,78 (0,64-0,95)	
Valor de P (bilateral)	p=0,0125	
OS Final (55,6% de maturidade) (DCO 22 de março de 2022)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	289:537 (54)	159:269 (59) ^b
Tempo mediano (meses)	56,4	51,6
HR (95% IC) ^b	0,92 (0,76-1,12)	
TFST (DCO 22 de março de 2022)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	385:537 (72)	226:269 (84)
Tempo mediano (meses)	24,9	18,3

	Olaparibe/bevacizumabe	Placebo/bevacizumabe
HR (95% IC) ^b	0,64 (0,54-0,75)	
Valor de P* (bilateral)	p<0,0001	
TSST (DCO 22 de março de 2022)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	336:537 (63)	198:269 (74)
Tempo mediano (meses)	38,5	32,0
HR (95% CI) ^b	0,77 (0,65-0,92)	
Valor de P* (bilateral)	0,0041	
TDT (DCO 22 março 2022)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	537:537 (100)	267:269 (99)
Tempo mediano (meses)	17,4	16,3
HR (95% CI) ^b	0,87 (0,75-1,01)	
Valor de P* (bilateral)	0,0582	

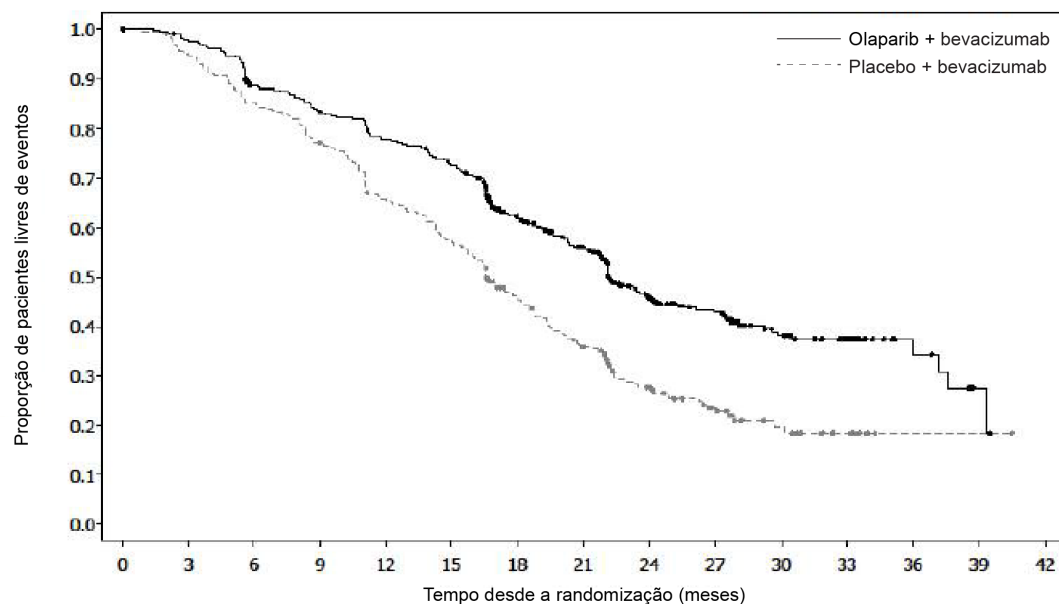
^a Estimativa Kaplan-Meier

^b Um valor < 1 favorece olaparibe. A análise foi feita usando o modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado pelo desfecho da primeira linha de tratamento na triagem e na triagem do status laboratorial de BRCA.

* Não controlado por multiplicidade.

IC: Intervalo de confiança; HR: Razão de Risco; NC: Não calculado; DCO: Corte de dados.

Figura 4 PAOLA-1: Gráfico de Kaplan-Meier de SLP em pacientes com câncer avançado de ovário recém diagnosticado (59% de maturidade – avaliação pelo investigador)



Número de pacientes em risco

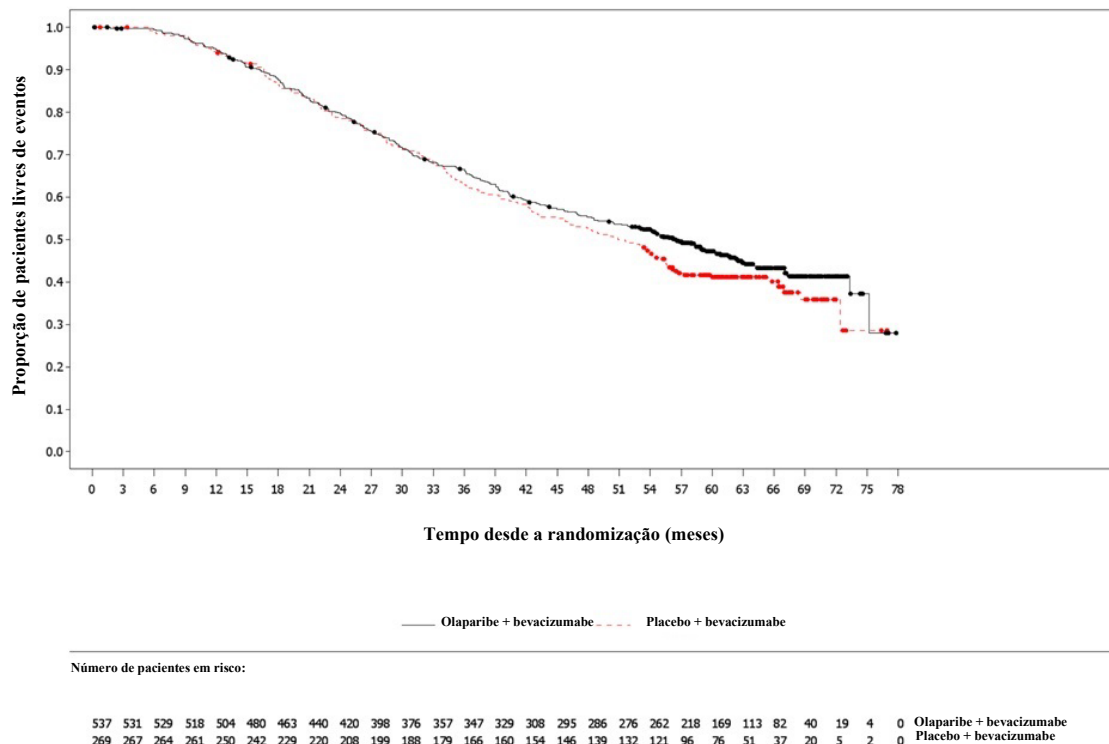
Olaparib + bevacizumab

537 513 461 433 403 374 279 240 141 112 55 37 12 3 0

Placebo + bevacizumab

269 252 226 205 172 151 109 83 50 35 15 9 1 1 0

Figura 5 PAOLA-1: Gráfico de Kaplan Meier de Sobrevida Global Final (OS), (FAS); DCO 22 de março de 2022) (55,6% de maturidade)



DCO = corte de dados; FAS = Conjunto Completo da Análise.

Análise exploratória de subgrupo por biomarcador por Myriad myChoice® HRD Plus

Baseados em testes pós randomização utilizando o teste Myriad myChoice® HRD Plus, análises exploratórias de subgrupo foram conduzidas (subgrupo com status HRD conhecido N=664/806, 82% do conjunto completo da análise (FAS)). Os resultados de desfechos primários de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global final (OS) estão apresentados na tabela 7. Houve uma melhora clinicamente significativa no subgrupo de status positivo no Myriad HRD (incluindo e excluindo tBRCAm). Para pacientes classificados como Myriad HRD negativo, não foi observado benefício com a adição de olaparibe ao bevacizumabe.

Tabela 7 Resumo de análises exploratórias de subgrupo de sobrevida livre de progressão (SLP) primária (DCO 22 de março de 2019) e sobrevida global final (OS) (DCO 22 de março de 2022)

	SLP (DCO 22 de março de 2019)		OS final (DCO 22 de março de 2022)	
	Lynparza/ bevacizumabe	Placebo/ bevacizumabe	Lynparza/ bevacizumabe	Placebo/ bevacizumabe
HRD positivo (incluindo tBRCAm) (N = 387)				
Número de eventos (%)	87/255 (34,1)	92/132 (69,7)	93/255 (36,5)	69/132 (52,3)
Tempo mediano (meses)	37,2	17,7	75,2	57,3
HR (95% IC)	0,33 (0,25; 0,45)		0,62 (0,45; 0,85)	
HRD positivo (excluindo tBRCAm) (N = 152)				
Número de eventos (%)	43/97 (44,3)	40/55 (72,7)	44/97 (45,4)	32/55 (58,2)
Tempo mediano (meses)	28,1	16,6	Não alcançado	52,0
HR (95% IC)	0,43 (0,28; 0,66)		0,71 (0,45; 1,13)	
HRD negativo (N = 277)				
Número de eventos (%)	145/192 (75,5)	66/85 (77,6)	141/192 (73,4)	59/85 (69,4)
Tempo mediano (meses)	16,6	16,2	36,6	40,4
HR (95% IC)	1,00 (0,75; 1,35)		1,18 (0,87; 1,61)	

SLP = tempo entre a randomização até a primeira progressão ou morte; HRD = deficiência de recombinação homóloga; tBRCAm = tumor BRCA mutado; IC: Intervalo de confiança; DCO: Corte de dados; HR: Razão de Risco.

HRD positivo excluindo tBRCAm foi definido como Pontuação de instabilidade genômica (GIS) pelo Myriad ≥ 42 (corte pré-especificado)

No geral, a HRQoL se manteve estável durante o período do tratamento de 24 meses em pacientes recebendo olaparibe ou placebo em combinação com bevacizumabe. Não houve diferença clinicamente significativa na mudança média do começo do status global de saúde EORTC QLQ-C30/pontuação QoL para pacientes tratadas com olaparibe/bevacizumabe comparado com pacientes tratadas com placebo/bevacizumabe (diferença estimada 0,59, 95% IC – 1,40 – 2,57, $p=0,5626$).

Tratamento adjuvante de câncer de mama inicial de alto risco HER2-negativo com mutação BRCA

Estudo OlympiA em pacientes com câncer de mama inicial de alto risco HER2-negativo e mutação germinativa em BRCA

OlympiA foi um estudo de Fase III randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança de olaparibe (300 mg [2 x 150 mg comprimidos] duas vezes ao dia) vs placebo como tratamento adjuvante em pacientes com mutação germinativa no gene *BRCA1/2* e câncer de mama inicial de alto risco HER2-negativo que completaram o tratamento local definitivo e quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. Os pacientes deveriam ter completado pelo menos 6 ciclos de quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante contendo antraciclinas, taxanos ou ambos. Tratamento com platina previamente para câncer anterior (por exemplo, ovário) ou como tratamento adjuvante ou neoadjuvante para câncer de mama era permitido. Pacientes com câncer de mama inicial de alto risco foram definidos da seguinte forma:

- pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante prévia: pacientes com câncer de mama triplo negativo (TNBC) ou câncer de mama positivo para receptor hormonal deveriam ter câncer invasivo residual na mama e/ou nos linfonodos ressecados (sem resposta patológica completa) no momento de cirurgia. Além disso, pacientes com câncer de mama com receptor hormonal positivo deveriam ter uma pontuação ≥ 3 com base no estágio clínico pré-tratamento e estágio patológico pós-tratamento (CPS), status do receptor de estrogênio (ER) e grau histológico, conforme mostrado na Tabela 8.

Tabela 8 - Estágio inicial do câncer de mama, status do receptor e requisitos de pontuação para inclusão no estudo*

estágio/aspecto		Pontos
Estágio Clínico (pré-tratamento)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Estágio Patológico (pós-tratamento)	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
Status do receptor	ER positivo	0
	ER negativo	1
Grau nuclear	Grau nuclear 1-2	0
	Grau nuclear 3	1

- * Pontuação total ≥ 3 necessária para pacientes com câncer de mama com receptor hormonal positivo.
- pacientes que receberam quimioterapia adjuvante previamente: pacientes com câncer de mama triplo negativo (TNBC) deveriam ter doença com linfonodo positivo ou doença com linfonodo negativo com tumor primário ≥ 2 cm; Pacientes ER e/ou PgR positivos, HER2-negativos deveriam ter ≥ 4 linfonodos positivos confirmados patologicamente.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para olaparibe (n = 921) ou placebo (n = 915). A randomização foi estratificada pelo status do receptor hormonal (ER e/ou PgR positivo/HER2 negativo versus TNBC), por tratamento neoadjuvante anterior versus quimioterapia adjuvante e pelo uso prévio de platina para câncer de mama (sim versus não). O tratamento foi continuado por 1 ano ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes com tumores RH positivos (ER e/ou PgR positivos) também receberam terapia endócrina.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de doença invasiva (IDFS), definida como o tempo desde a randomização até a data da primeira recorrência, onde a recorrência é definida como loco-regional, recorrência à distância, câncer de mama invasivo contralateral, novo câncer ou morte por qualquer causa. Os objetivos secundários incluíram OS, sobrevida livre de doença à distância [(DDFS, definido como o tempo desde a randomização até a evidência da primeira recorrência distante de câncer de mama), a incidência de novos cânceres de mama contralaterais primários (invasivos e não invasivos), novo câncer de ovário primário, novo câncer primário de trompa de Falópio e novo câncer peritoneal primário] e desfechos relatados pelo paciente usando os questionários FACIT-Fatigue e EORTC QLQ-C30.

O teste central da Myriad BRACAnalysis® ou teste gBRCA local, quando disponível, foi usado para estabelecer a elegibilidade do estudo. Os pacientes inscritos com base nos resultados do teste gBRCA local forneceram uma amostra para teste confirmatório retrospectivo pelo BRACAnalysis® (excluindo pacientes inscritos na China). Dos 1.836 pacientes inscritos no OlympiA, 1.539 foram confirmados como gBRCA pela Myriad BRACAnalysis®, prospectiva ou retrospectivamente.

As características demográficas e basais foram bem equilibradas entre os braços. A idade média foi de 42 anos. Sessenta e sete por cento (67%) dos pacientes eram brancos, 29% asiáticos e 2,6% negros. Dois pacientes (0,2%) no braço do olaparibe e quatro pacientes (0,4%) no braço do placebo eram do sexo masculino. Sessenta e um por cento (61%) das pacientes estavam na pré-menopausa. Oitenta e nove por cento (89%) dos pacientes tinham status

de desempenho ECOG 0 e 11% ECOG PS 1. Oitenta e dois por cento (82%) dos pacientes tinham TNBC e 18% tinham doença positiva para receptor hormonal (definida como ER positivo e/ou PgR positivo). Cinquenta por cento (50%) dos pacientes haviam recebido tratamento neoadjuvante prévio e 50% receberam quimioterapia adjuvante anterior. Noventa e quatro por cento (94%) dos pacientes receberam antraciclina e taxano. Vinte e seis por cento (26%) dos pacientes em geral haviam recebido platina anterior para câncer de mama. Nos braços de olaparibe e placebo, 87% e 92% dos pacientes com doença RH positiva estavam recebendo terapia endócrina concomitante, respectivamente.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente e clinicamente significativas em IDFS no braço do olaparibe em comparação com o braço do placebo. Duzentos e oitenta e quatro (284) pacientes tiveram eventos de IDFS, isto representou 12% dos pacientes no braço do olaparibe (distante 8%, local / regional 1,4%, câncer de mama invasivo contralateral 0,9%, malignidades primárias não mamárias secundárias 1,2%, morte 0,2%) e 20% das pacientes no braço do placebo (distante 13%, local / regional 2,7%, câncer de mama invasivo contralateral 1,3%, doenças malignas secundárias não mamárias 2,3%, morte 0%). Uma melhora estatisticamente e clinicamente significativas em DDFS no braço do olaparibe em comparação com o braço do placebo também foi observada. Na análise planejada de sobrevida global (OS), uma melhora estatisticamente significativa na OS foi observada no braço de olaparibe em comparação com o braço de placebo.

Os resultados de eficácia do FAS são apresentados na Tabela 9 e para os subgrupos por fatores de estratificação na Tabela 10

Tabela 9 - Resumo dos principais achados de eficácia em pacientes com câncer de mama inicial de alto risco HER2-negativo com uma mutação BRCA em OlympiA.

	Olaparibe 300 mg 2x/d (N=921)	Placebo (N=915)
IDFS (15% maturidade) DCO 27 de março de 2020		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	106/921 (12)	178/915 (20)
HR (IC 99,5%) ^a	0,58 (0,41; 0,82)	
valor p (bilateral) ^b	0,0000073	
Porcentagem de pacientes livres de doença invasiva em 3 anos ^c	86 (83, 88)	77 (74, 80)
DDFS (13% maturidade) DCO 27 de março de 2020		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	89/921 (10)	152/915 (17)
HR (IC 99,5%) ^a	0,57 (0,39; 0,83)	
valor p (bilateral) ^b	0,0000257	

	Olaparibe 300 mg 2x/d (N=921)	Placebo (N=915)
Porcentagem de pacientes livres de doença invasiva em 3 anos ^c	88 (85, 90)	80 (77, 83)
OS (10% maturidade) DCO 12 de julho de 2021		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	75/921 (8)	109/915 (12)
HR (IC 99,5%) ^a	0,68 (0,47; 0,97)	
valor p (bilateral) ^b	0,0091	
Porcentagem de pacientes livres de doença invasiva em 3 anos ^c	93 (91, 94)	89 (87, 91)
Porcentagem (IC 95%) de pacientes vivos em 4 anos ^c	90 (87, 92)	86 (84, 89)

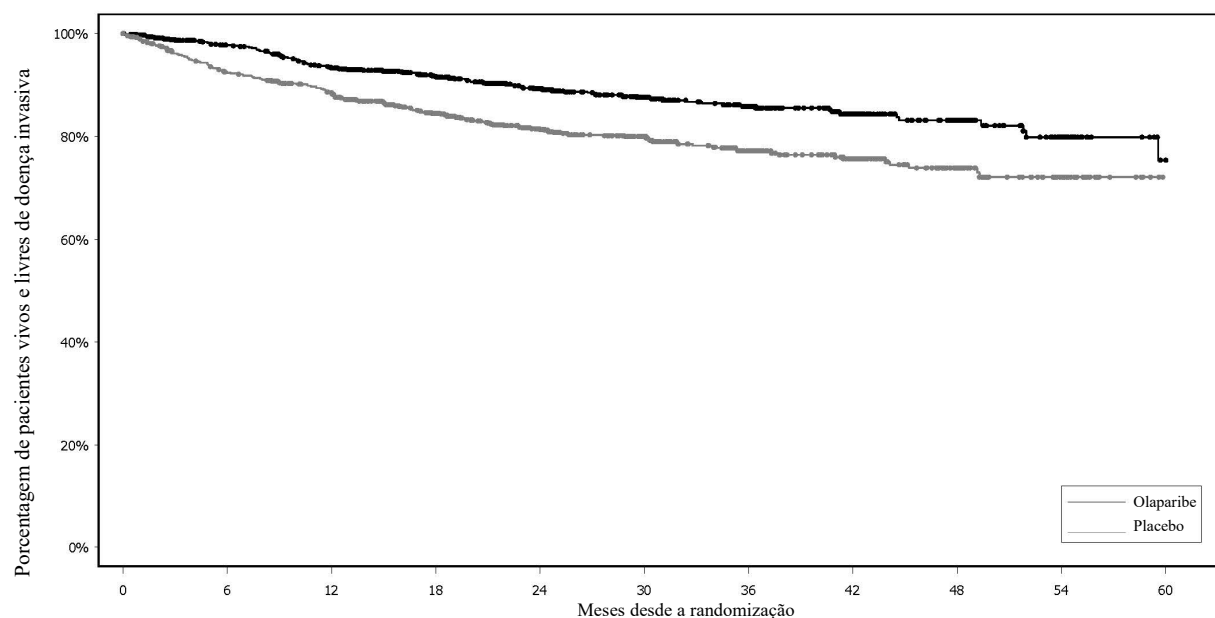
a Com base no modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox, <1 indica um risco menor com olaparibe em comparação com o braço de placebo.

b Valor de p de um teste de log-rank estratificado.

c As porcentagens são calculadas usando estimativas KM.

2x/d = duas vezes ao dia; IC = intervalo de confiança; DDFS = sobrevivência livre de doença à distância; IDFS = sobrevida livre de doença invasiva; KM = Kaplan-Meier; OS = sobrevida global.

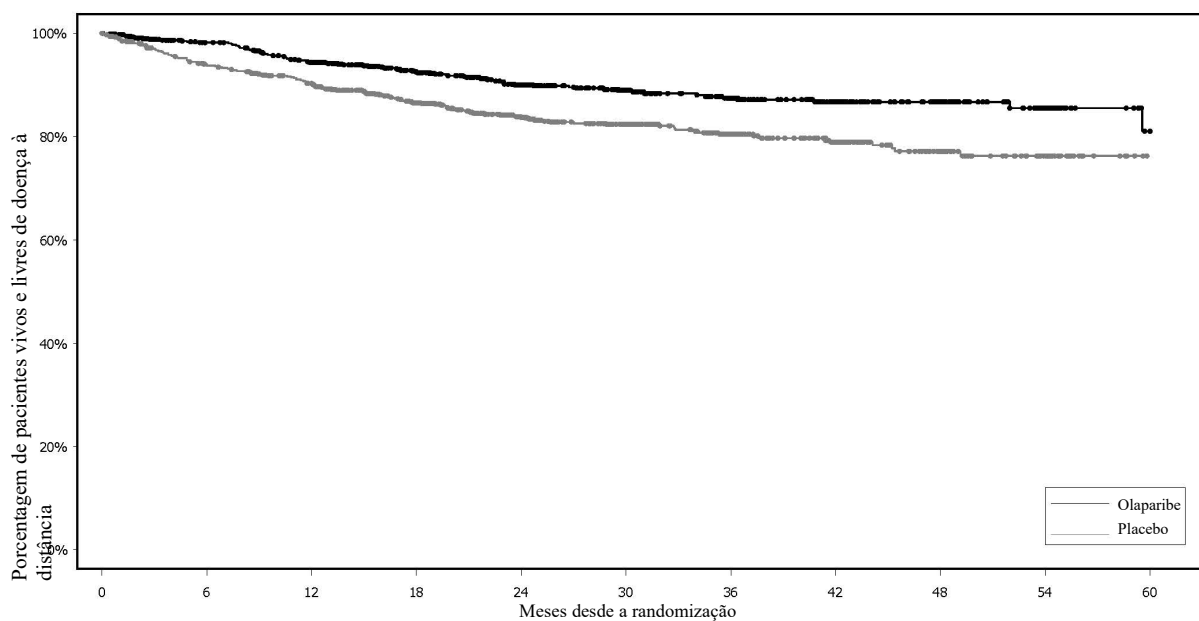
Figura 6 - Gráfico de Kaplan-Meier de IDFS em pacientes com câncer de mama inicial de alto risco HER2-negativo com mutação BRCA



Número de pacientes em risco:

Olaparibe 300 mg 2x/d	921	820	737	607	477	361	276	183	108	55	15
Placebo	915	807	732	585	452	353	256	173	101	49	12

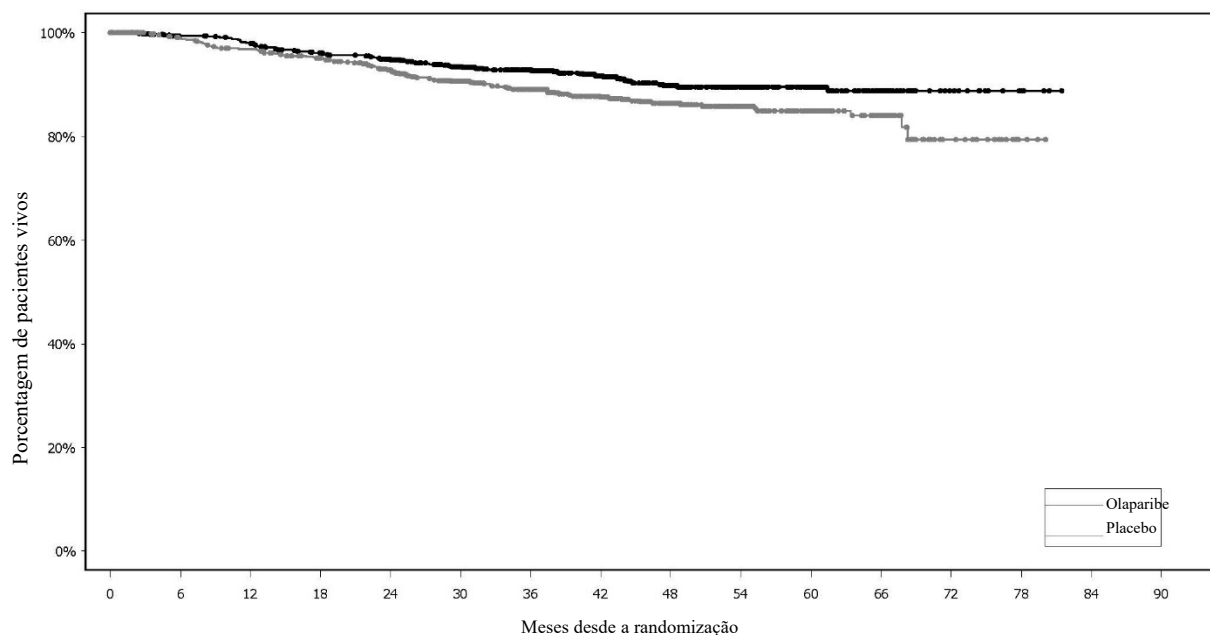
Figura 7 - Gráfico de Kaplan-Meier de DDFS em pacientes com câncer de mama inicial de alto risco HER2-negativo com mutação BRCA



Número de pacientes em risco:

Olaparibe 300 mg 2x/d										
921	823	744	612	479	364	279	187	110	56	16
Placebo										
915	817	742	594	461	359	263	179	105	52	14

Figura 8 - Gráfico de Kaplan-Meier de OS em pacientes com câncer de mama inicial de alto risco HER2-negativo com mutação BRCA



Número de pacientes em risco:

Olaparibe 300 mg 2x/d	921	862	844	809	773	672	560	437	335	228	151	70	16	6	0	0
Placebo	915	868	843	808	752	647	530	423	333	218	141	74	17	4	0	0

Tabela 10 - IDFS por subgrupo em pacientes com câncer de mama inicial de alto risco HER2-negativo com mutação BRCA no estudo OlympiA

	Número de eventos IDFS/número total de pacientes (%)		HR (IC 95%) ^a	Porcentagem de pacientes livres de doença invasiva em 3 anos ^b	
	Olaparibe 300 mg 2x/d (N=921)	Placebo (N=915)		Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
Status do receptor hormonal					
HR+/HER2-	19/168 (11)	25/157 (16)	0,70 (0,38; 1,27)	84	77
TNBC	87/751 (12)	153/758 (20)	0,56 (0,43; 0,73)	86	77
Quimioterapia neoadjuvante anterior versus adjuvante					
Adjuvante	36/461 (8)	61/455 (13)	0,60 (0,39; 0,90)	89	85
Neoadjuvante	70/460 (15)	117/460 (25)	0,56 (0,41; 0,75)	83	68
Platina anterior					
Sim	34/247 (14)	43/239 (18)	0,77 (0,49; 1,21)	82	77
Não	72/674 (11)	135/676 (20)	0,52 (0,39; 0,69)	87	77

^a Com base no modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox, <1 indica um risco menor com olaparibe em comparação com o braço de placebo.

^b As porcentagens são calculadas usando estimativas KM.

2x/d = duas vezes ao dia; IC = intervalo de confiança; IDFS = sobrevida livre de doença invasiva; KM = Kaplan-Meier.

As avaliações de resultados relatados pelo paciente incluíram o FACIT-fadiga (para avaliar a fadiga e seu impacto sobre as atividades e funções diárias) e o EORTC QLQ-C30 (para avaliar o estado de saúde global/QV, funcionamento e sintomas gastrointestinais) que foram concluídos na consulta inicial antes de randomização e a cada 6 meses após a randomização por um período de 2 anos. A diferença de 3 pontos na pontuação FACIT-fadiga e diferença de 10 pontos nas pontuações EORTC QLQ-C30 foram consideradas clinicamente significativas. Os dados de resultados relatados pelo paciente não indicam diferenças clinicamente significativas entre os pacientes tratados com olaparibe em comparação com o placebo quando avaliados usando o FACIT-Fadiga e o estado de saúde global/QV e escalas de funcionamento do EORTC QLQ-C30. Os pacientes tratados com olaparibe tiveram piores pontuações de náusea / vômito do EORTC QLQ-C30 durante as avaliações iniciais (em 6 e 12 meses), que retornaram aos níveis basais e foram comparáveis aos pacientes tratados com placebo nas avaliações posteriores (18 e 24 meses).

Estudo VIOLETTE em câncer de mama triplo negativo metastático

VIOLETTE foi um estudo de Fase II, aberto, multicêntrico para avaliar a segurança e eficácia de agentes direcionados ao reparo de danos no DNA em combinação com olaparibe versus monoterapia com olaparibe no tratamento de pacientes TNBC metastáticos de segunda ou terceira linha estratificados por alterações em genes relacionados a HRR (incluindo BRCA1/2).

Trinta e seis pacientes com tBRCAm foram inscritos no braço de monoterapia com olaparibe. Respostas confirmadas foram relatadas em 11 de 33 pacientes recebendo monoterapia com olaparibe (ORR, 33% CI 18-52%); SLP mediana foi de 6,1 meses (95% CI, 5,1 a 8,9 meses). Quatro pacientes tinham tumores somáticos de BRCAm e 2 de 4 (50%) tinham respostas confirmadas ao olaparibe.

Câncer de mama metastático HER2 negativo com mutação germinativa no gene BRCA

Estudo OlympiAD em pacientes com câncer de mama metastático HER2 negativo com mutação *gBRCA*

O estudo Fase III randomizado, aberto, controlado, comparou a eficácia de olaparibe (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] duas vezes ao dia), administrado até a progressão, com um braço comparador de quimioterapia à escolha do médico (capecitabina, eribulina ou vinorelbina). No estudo, 302 pacientes com câncer de mama metastático HER2 negativo com *gBRCAm*, que receberam previamente até duas linhas de tratamento da doença metastática foram randomizados (randomização 2:1; 205 olaparibe e 97 comparador). Os pacientes foram estratificados com base no recebimento de regimes prévios de quimioterapia para o câncer de mama metastático, receptor de estrogênio (ER) e/ou receptor de progesterona (PgR) positivos vs ER e PgR negativos, platina prévia para câncer de mama. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), avaliada pelo BICR utilizando RECIST 1.1. Desfechos secundários incluíram SLP2, sobrevida global (OS), taxa de resposta objetiva (ORR) e qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL).

Todos os pacientes tinham recebido tratamento prévio com antraciclina (exceto quando contraindicado) e um taxano nos cenários neoadjuvante, adjuvante ou metastático. Terapia prévia com platina para câncer de mama metastático foi permitida desde que não houvesse evidência de progressão da doença durante o tratamento com platina. Terapia prévia com platina no grupo neoadjuvante foi permitida desde que a última dose tivesse sido recebida pelo menos 12 meses antes da randomização. Pacientes não deveriam ter recebido olaparibe prévio ou outro tratamento com inibidor da PARP. Pacientes com tumor positivo ao ER e/ou PgR deveriam ter recebido e progredido em pelo menos uma terapia endócrina (adjuvante ou metastática), ou ter tido doença para a qual o médico acreditava não ser apropriada a terapia endócrina. Pacientes tinham avaliações do tumor inicial e a cada 6 semanas pelas primeiras 24 semanas e então, a cada 12 semanas em relação à data de randomização, até a progressão objetiva radiológica da doença.

O estudo alcançou seu objetivo primário, demonstrando uma melhora estatística e clinicamente significativa em SLP para os pacientes tratados com olaparibe, em relação àqueles no braço comparador, com HR de 0,58 (IC 95% 0,43-0,80; $p=0,0009$; mediana 7 meses para olaparibe vs. 4,2 meses para comparador) (Tabela 11).

Uma melhora estatística e clinicamente significativa em SLP2 também foi observada com HR de 0,57 (IC 95% 0,40-0,83; $p=0,0033$; mediana 13,2 meses para olaparibe vs. 9,3 meses para comparador), indicando que o benefício observado com olaparibe continua a ser evidente, mesmo com o uso de terapias subsequentes. Na população de pacientes com doença mensurável (77%), a ORR nos pacientes tratados com olaparibe foi 60% (95% IC 52,0-67,4) e nos pacientes que receberam comparador, 29% (95% IC 18,3-41,3). O tempo mediano para início da resposta foi de 47 dias para olaparibe e 45 dias para o comparador. A duração mediana da resposta foi 6,4 meses para olaparibe e 7,1 meses para o comparador. A sobrevida global tinha 64% de maturidade no momento da análise final de OS (DCO 25 setembro 2017). A HR da OS que comparou olaparibe ao comparador foi 0,90 (IC 95% 0,66-1,23; $p=0,5131$; mediana 19,3 meses para olaparibe vs. 17,1 meses para o comparador). A mediana do tempo de acompanhamento nos pacientes censurados foi de 25,3 meses para olaparibe vs. 26,3 meses para o comparador. Resultados consistentes foram observados entre os subgrupos de pacientes.

Tabela 11 **Resumo dos principais achados de eficácia no Estudo OlympiAD para pacientes com câncer de mama metastático HER2 negativo com *gBRCAm***

	Olaparibe 300 mg 2x/d	Quimioterapia à escolha do médico
SLP (77% maturidade) - DCO 09 dezembro 2016		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Tempo mediano (meses)	7,0	4,2
HR (IC 95%) ^a		0,58 (0,43-0,80)
Valor de p^* (bilateral)		$P=0,0009$
SLP2 (52% maturidade) - DCO 09 dezembro 2016		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	104:205 (51)	53:97 (55)
Tempo mediano (meses)	13,2	9,3
HR (IC 95%) ^a		0,57 (0,40-0,83)
Valor de p^* (bilateral)		$P=0,0033$
OS (64% maturidade) - DCO 25 setembro 2017		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	130:205 (63)	62:97 (64) ^b
Tempo mediano (meses)	19,3	17,1
HR (IC 95%) ^a		0,90 (0,66-1,23)
Valor de p^* (bilateral)		$p=0,5131$
ORR - DCO 09 dezembro 2016		
Número de pacientes que apresentaram resposta objetiva:	100/167 (60)	19/66 (29)

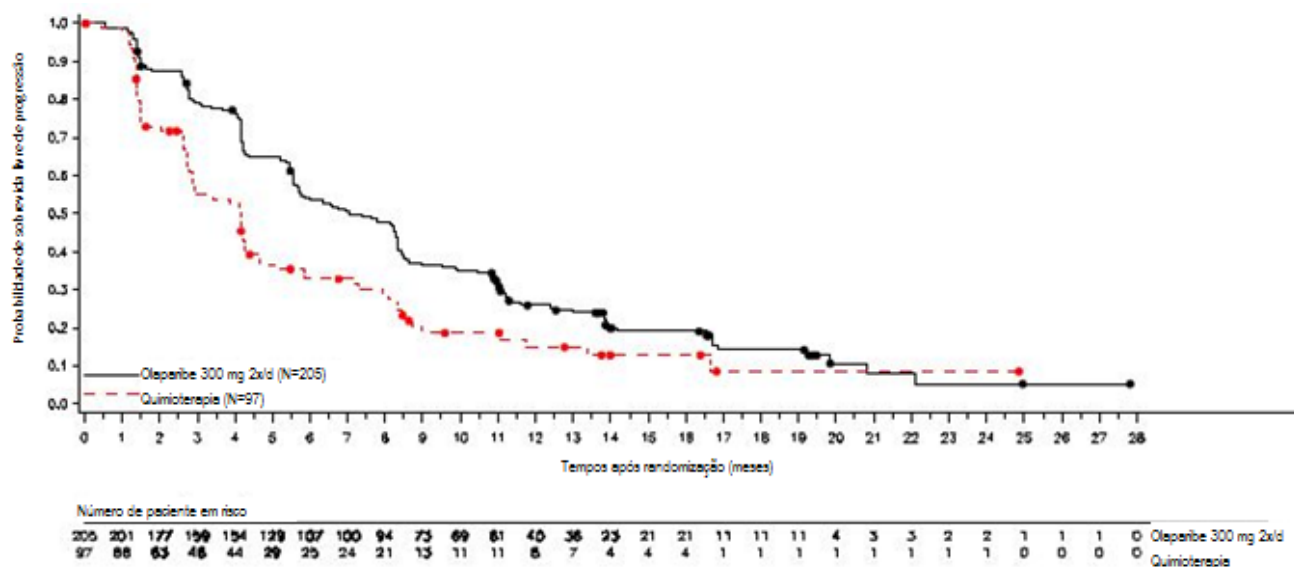
Número total de paciente com doença mensurável (%)		
IC 95%	52,0 to 67,4	18,3 to 41,3
Resposta completa (%)	15:167 (9)	1:66 (2)
Resposta parcial (%)	85:167 (51)	18:66 (27)

^a A quimioterapia de escolha do médico consistia em qualquer uma entre capecitabina, eribulina ou vinorelbina.

^b Aproximadamente um décimo dos pacientes no grupo de escolha do médico (8/97; 8,2%) recebeu um inibidor da PARP subsequente.

2x/d Duas vezes ao dia; IC= Intervalo de confiança; DCO= Corte de dados; HR=Razão de risco; ORR=Taxa de resposta objetiva; OS= Sobrevida global; SLP=Sobrevida livre de progressão; SLP2= Tempo até segunda progressão ou morte.

Figura 9 OlympiAD: Gráfico de Kaplan-Meier de SLP em pacientes com câncer de mama metastático HER2 negativo com *gBRCAm* (77% maturidade)



Uma diferença significativa no estado de saúde global/QoL (avaliado por meio do questionário EORTC QLQ-C30, o qual utiliza uma escala de pontos de 0-100) a favor de olaparibe foi observada (diferença média ajustada na variação em relação à pontuação inicial foi 7,5 pontos (IC 95%: 2,48-12,44; $p=0,0035$)). Tempo para deterioração (diminuição de ≥ 10 pontos do início) na pontuação do estado de saúde global/QoL foi estatística e significativamente mais longo no braço do olaparibe (HR 0,44; IC 95%: 0,25-0,77, $p=0,0043$; mediana não alcançada para olaparibe vs 15,3 meses para o braço comparador). Durante o período de tratamento, a proporção de pacientes com melhora clinicamente

significativa (aumento de ≥ 10 pontos do início) na pontuação do estado de saúde global/QoL foi de 33,7% (n=69) no braço de olaparibe e 13,4% (n=13) no braço comparador.

Manutenção após tratamento em primeira linha de adenocarcinoma de pâncreas metastático com mutação germinativa no gene BRCA

POLO foi um estudo multicêntrico de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que comparou a eficácia do tratamento de manutenção com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] duas vezes por dia) com placebo em adenocarcinoma de pâncreas metastático com mutação *gBRCA*. O estudo randomizou 154 pacientes (randomização na proporção 3:2: 92 pacientes no braço olaparibe e 62 no braço placebo), cuja doença não tinha progredido após pelo menos 16 semanas de quimioterapia em primeira linha baseada em platina. Não houve limite máximo para a duração da quimioterapia recebida. Após 16 semanas de quimioterapia contínua baseada em platina, esta poderia ser descontinuada a qualquer momento devido à toxicidade e os outros agentes mantidos; os pacientes eram elegíveis para randomização, desde que não houvesse evidência de progressão a qualquer momento durante o tratamento quimioterápico. Todas as toxicidades da terapia antineoplásica anterior deveriam ter sido resolvidas para grau CTCAE 1, exceto para alopecia, neuropatia periférica de grau 3 e Hgb ≥ 9 g/dL. O tratamento com olaparibe foi mantido até a progressão da doença subjacente.

Os pacientes com mutações germinativa no BRCA foram identificados a partir de resultados de testes locais anteriores ou por testes centrais usando o teste Myriad BRCA*Analysis*[®] ou Myriad BRCA*Analysis* CDx[®]. O status *BRCAm* de todos os pacientes identificados usando resultados de testes locais anteriores foi confirmado, quando enviado, usando o teste Myriad BRCA*Analysis*[®] ou Myriad BRCA*Analysis* CDx[®].

As características demográficas e de base foram geralmente bem equilibradas entre os braços olaparibe e placebo. A idade mediana foi de 57 anos em ambos os braços; 30% dos pacientes no braço olaparibe tinham ≥ 65 anos, em comparação com 21% no braço placebo. Cinquenta e oito por cento (58%) dos pacientes eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes apresentava status de desempenho ECOG 0 (67%). Noventa e seis por cento (96%) dos pacientes foram randomizados dentro de 8 semanas de sua última dose de quimioterapia baseada em platina. O tempo mediano desde o início da quimioterapia em primeira linha baseada em platina até a randomização foi de 5,8 meses (variação de 3,4 a 33,4 meses) e 49% dos pacientes estavam em resposta completa ou parcial ao seu regime mais recente baseado em platina.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), definida como tempo de randomização para progressão determinada pelo BICR usando Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) 1.1, ou morte. Os desfechos secundários de eficácia incluíram a sobrevida global (OS), tempo desde a randomização até a segunda progressão ou morte (SLP2), tempo desde a randomização até a primeira terapia antineoplásica subsequente ou morte (TFST), tempo desde a randomização até a interrupção do tratamento ou morte (TDT), taxa de resposta objetiva (ORR), duração da resposta (DoR), taxa de resposta, tempo até a resposta e qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL). Os pacientes tinham avaliações de tumores no início e a cada 8 semanas por 40 semanas, e depois a cada 12 semanas em relação à data de randomização, até a progressão da doença radiológica objetiva. No caso da SLP, o tempo mediano de acompanhamento para pacientes censurados foi de 9,1 meses no braço olaparibe e de 3,8 meses no braço placebo. No caso da OS, o tempo mediano de acompanhamento para pacientes censurados foi de 31,3 meses no braço olaparibe e de 23,9 meses no braço placebo.

O estudo demonstrou uma melhoria clinicamente significativa e estatisticamente significativa na SLP do olaparibe em comparação com o placebo, com uma HR de 0,53 (IC 95% 0,35-0,82; $p = 0,0038$; a mediana foi de 7,4 meses para olaparibe vs 3,8 meses para placebo). A análise de sensibilidade da SLP pela avaliação do investigador (HR 0,51; 95% IC 0,34 a 0,78; $p = 0,0017$; mediana 6,3 meses vs 3,7 meses para olaparibe versus placebo, respectivamente) foi consistente com a análise da SLP pelo BICR. Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, a proporção de pacientes que estavam vivos e livres de progressão em 12, 24 e 36 meses foi de 34%, 28% e 22% para o olaparibe versus 15%, 10% e 10% para o placebo.

No momento da análise da SLP, a mediana da DoR foi maior no braço olaparibe (24,9 meses) em comparação com o braço placebo (3,7 meses), com uma mediana mais longa do início da resposta (5,4 meses para o olaparibe versus 3,6 meses para o placebo).

Na análise final de OS (70% de maturidade), o HR para OS foi de 0,83 (IC de 95% 0,56 a 1,22; $p = 0,3487$; mediana de 19,0 meses para olaparibe vs 19,2 meses para placebo) que não atingiu significância estatística. A porcentagem de pacientes que estavam vivos e em acompanhamento foi de 28% no braço do olaparibe e 18% no braço do placebo.

No momento da análise final de OS, o HR para SLP2 (60% de maturidade, não controlado para multiplicidade) foi de 0,66 (IC de 95% 0,42 - 1,02; $p = 0,0613$) com uma diferença na mediana de 7,6 meses em favor de olaparibe (mediana 16,9 meses para o olaparibe vs 9,3 meses para o placebo). Uma melhora clinicamente significativa e estatisticamente significativa na TFST e TDT foi observada para os pacientes tratados com olaparibe.

Tabela 12 **Resumo dos principais achados de eficácia para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas metastático *gBRCAm* no estudo POLO**

	Olaparibe 300 mg 2x/d	Placebo
SLP (68% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Tempo mediano (meses)	7,4	3,8
HR (IC 95%) ^{a,b}	0,53 (0,35-0,82)	
Valor de p (bilateral)	P=0,0038	
OS (70% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	61:92 (66)	47:62 (76) ^c
Tempo mediano (meses)	19,0	19,2
HR (IC 95%) ^{b,c}	0,83 (0,56-1,22)	
Valor de p (bilateral)	p=0,3487	
SLP2 (60% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	52:92 (57)	40:62 (65)
Tempo mediano (meses)	16,9	9,3
HR (IC 95%) ^{a,b}	0,66 (0,43-1,02)	
Valor de p* (bilateral) ^b	p=0,0613	
TFST (82% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	72:92 (78)	55:62 (89)
Tempo mediano (meses)	9,0	5,4
HR (IC 95%) ^{b,c}	0,44 (0,30-0,66)	
Valor de p* (bilateral)	p<0,0001	
TDT (88% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	77:92 (84)	59:62 (95)
Tempo mediano (meses)	7,5	3,8
HR (IC 95%) ^b	0,43 (0,29-0,63)	
Valor de p* (bilateral)	P<0,0001	
ORR		
Número de respostas objetivas: Número total de pacientes com doença mensurável basal (%)	18:78 (23,1)	6:52 (11,5)

Resposta completa (%)	2 (2,6)	0
Resposta parcial (%)	16 (20,5)	6 (11,5)
Razão de possibilidades (IC 95%)	2,30 (0,89; 6,76)	
Valor de p* (bilateral)	p=0,1028	

DoR

Tempo mediano (meses) (IC 95%)	24,9 (14,75; NC)	3,7 (2,10; NC)
--------------------------------	------------------	----------------

- a Um valor <1 é favorável ao olaparibe
- b A análise foi realizada usando um teste de log-rank.
- c Seis (6,5%) pacientes no braço de olaparibe receberam inibidor de PARP subsequente e 16 (26%) pacientes no braço de placebo receberam um inibidor de PARP em qualquer linha subsequente.
- * Não controlado para multiplicidade.

2x/d Duas vezes ao dia; IC= Intervalo de confiança; HR=Razão de risco; NC= Não calculável; ORR=Taxa de resposta objetiva; OS= Sobrevida global; SLP=Sobrevida livre de progressão; SLP2= Tempo até segunda progressão ou morte; TDT= Tempo desde a randomização até à descontinuação do tratamento ou morte; TFST= Tempo da randomização até o início da primeira terapia subsequente ou morte.

Figura 10 POLO: Gráfico de Kaplan-Meier de SLP em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas metastático *gBRCAm* (68% maturidade - BICR)

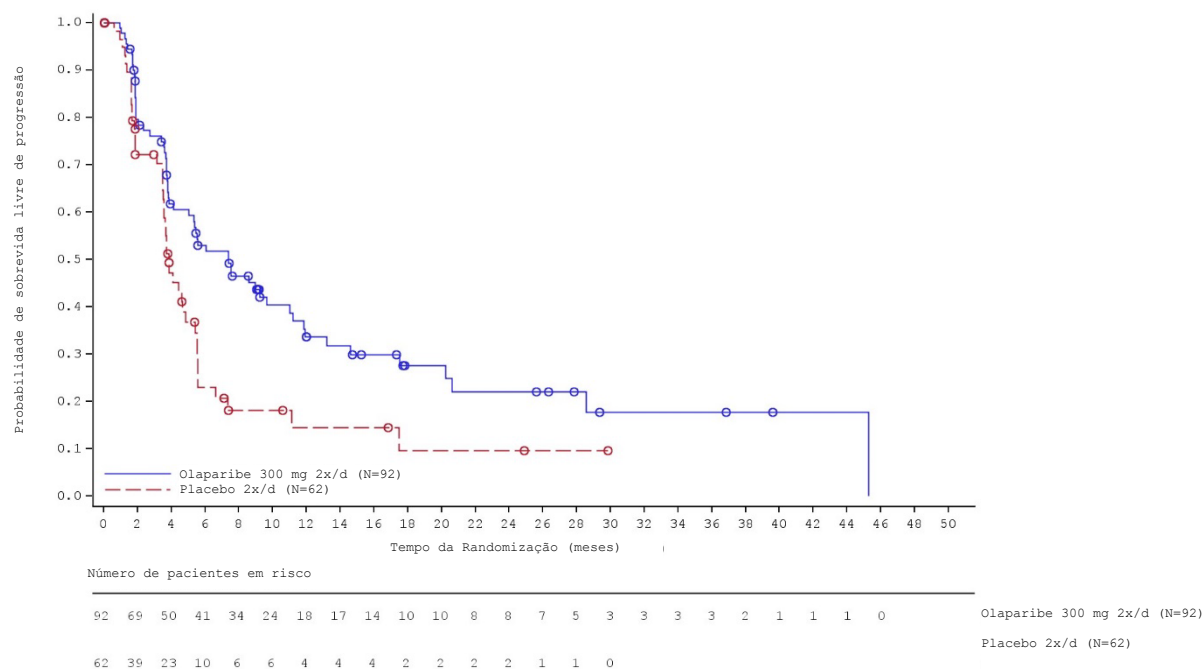
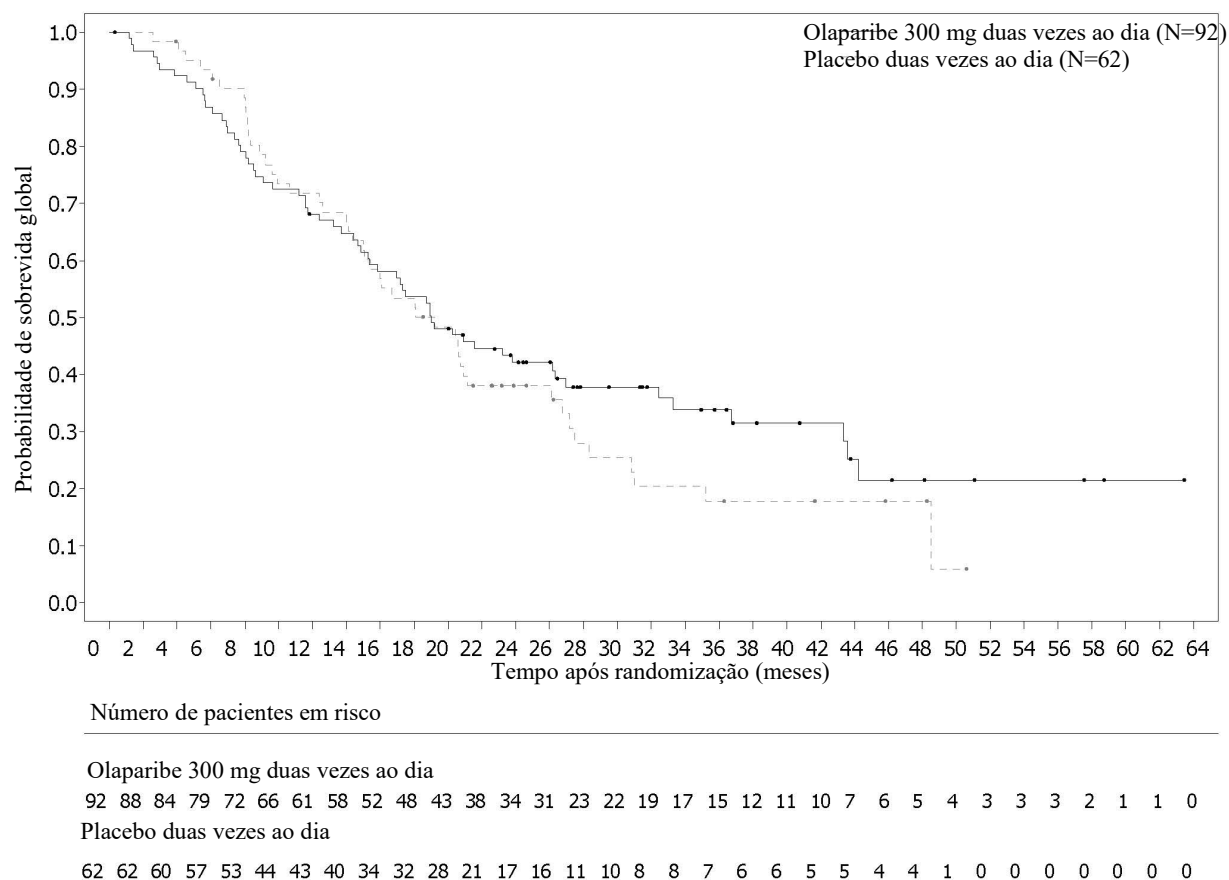


Figura 11 POLO: gráfico de Kaplan-Meier de OS para pacientes com adenocarcinoma metastático gBRCAm do pâncreas (maturidade de 70%)



A HRQoL relatada pelos pacientes foi avaliada usando o EORTC QLQ-C30 e seu módulo de câncer pancreático (EORTC QLQ-PAN26). Uma mudança de 10 pontos foi pré-definida como clinicamente significativa em uma escala global de HRQoL de 0 a 100 pontos. A variação média ajustada desde a avaliação inicial na pontuação global de HRQoL em todos os períodos até 6 meses foi de $-1,20 \pm 1,42$ no grupo olaparibe ($n = 84$) e $1,27 \pm 1,95$ no grupo placebo ($n = 54$), com uma diferença estimada correspondente a $-2,47$ pontos (IC 95%, $-7,27$ a $2,33$), demonstrando ausência de piora nos pacientes tratados com olaparibe e sem diferenças clinicamente significativas na HRQoL global ao longo do período de tratamento entre os grupos. A mediana do tempo para deterioração clinicamente significativa (≥ 10 pontos decrescentes da avaliação inicial mantida no próximo momento de avaliação) no escore global de HRQoL foi numericamente mais longa no braço olaparibe em comparação ao placebo (HR 0,72; IC 95%: 0,41-1,27; medianas: 21,2 meses olaparibe versus 6,0 meses de placebo). Durante o período de tratamento, a proporção de pacientes com melhora clinicamente significativa (aumento de ≥ 10 pontos

em relação ao valor basal) no escore global de HRQoL foi de 29,2% no braço do olaparibe e de 22,4% no braço do placebo.

Câncer de próstata metastático resistente à castração e com mutação em genes envolvidos na via de recombinação homóloga

O PROfound foi um estudo de Fase III, randomizado, aberto, multicêntrico que avaliou a eficácia de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] duas vezes por dia) com um comparador de escolha do investigador pertencente à classe dos NHA (novos agentes hormonais), dentre eles, a enzalutamida ou acetato de abiraterona, em homens com câncer de próstata metastático resistentes à castração (CPRCm). Todos os pacientes receberam concomitantemente um análogo ao hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) ou tinham cirurgia prévia de orquiectomia bilateral. Os pacientes deveriam apresentar progressão do câncer de próstata metastático e/ou CRPC após tratamento com algum NHA e apresentar mutação em um dos 15 genes envolvidos na via de reparação por recombinação homóloga (HRR).

Os pacientes foram divididos em duas coortes baseados no status de mutação de genes HRR. Os pacientes com mutação nos genes BRCA1, BRCA2 ou ATM foram randomizados na Coorte A; pacientes com mutação nos outros 12 genes envolvidos na via da HRR (BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D ou RAD54L) foram randomizados na Coorte B. Pacientes com comutação (mutação nos genes BRCA1, BRCA2 ou ATM e também nos genes da Coorte B) foram randomizados na Coorte A. O estudo randomizou 387 pacientes na proporção 2:1 (256 no grupo olaparibe e 131 no grupo comparador); a Coorte A teve 245 pacientes (162 do grupo olaparibe e 83 do grupo comparador), e a Coorte B teve 142 pacientes (94 do grupo olaparibe e 48 do grupo comparador). Os pacientes foram estratificados com base no uso prévio de taxano e evidência de doença mensurável. O tratamento continuou até progressão da doença. Os pacientes randomizados no grupo do comparador puderam escolher trocar para o grupo olaparibe após confirmação radiológica de progressão pelo BICR.

Os pacientes com mutação nos genes HRR foram identificados com base no teste de amostras de tecido de câncer de próstata, através de ensaio clínico de HRR feito pela *Foundation Medicine FoundationOne®*, conduzido em laboratório certificado (*CLIA HRR Clinical Trial Assay*). Os pacientes incluídos com base no resultado prévio do

teste *FoundationOne*[®], tiveram o resultado confirmado através de ensaio clínico (CTA) ou por uma reanálise dos dados existentes usando o algoritmo de classificação de mutação do ensaio clínico.

As características demográficas e basais foram geralmente bem balanceadas entre os grupos olaparibe e comparador na Coorte A. A idade média foi 68 anos no grupo olaparibe e 67 anos no grupo comparador na Coorte A. As terapias prévias no grupo olaparibe foram taxano (65%), enzalutamida (41%), acetato de abiraterona (38%) e combinação de enzalutamida com acetato de abiraterona (20%). As terapias prévias no grupo comparador foram taxano (63%), enzalutamida (48%), acetato de abiraterona (35%) e combinação de enzalutamida com acetato de abiraterona (17%). 59% dos pacientes do grupo olaparibe e 55% do grupo comparador apresentavam doença mensurável ao entrarem no estudo. A proporção de pacientes com metástase nos ossos, nos linfonodos distantes, nos linfonodos locorregionais, no fígado e no trato respiratório foram respectivamente 86%, 36%, 22%, 11% e 19% no grupo olaparibe e 88%, 42%, 21%, 16% e 13% no grupo comparador. A maioria dos pacientes em ambos grupos tinham ECOG de 0 ou 1 (93% no grupo olaparibe e 96% no grupo comparador). A pontuação de dor basal (BPI-SF da pior dor) foi de 0-<2 (51%), 2-3 (11%) ou >3 (35%) no grupo olaparibe e 0-<2 (45%), 2-3 (11%) ou >3 (41%) no grupo comparador. A dosagem do PSA basal média foi 62,18 µg/L no grupo olaparibe e 112,92 µg/L no grupo comparador.

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão radiológica (SLPr) na Coorte A, determinada pelo BICR usando RECIST 1.1 (tecidos moles) e o Prostate Cancer Working Group – PCWG3 (ossos). O desfecho secundário incluiu a taxa de resposta objetiva (ORR) confirmada pelo BICR (Coorte A), SLPr pelo BICR (Coorte A+B), tempo de progressão da dor (TTPP) (Coorte A) e sobrevida global (OS) (Coorte A).

Outros desfechos secundários nas Coortes A e Coortes A+B incluíram o tempo para o primeiro evento esquelético sintomático (SSRE), duração da resposta (DoR), tempo para o uso de opioides para dor decorrente do câncer, ORR confirmada no tecido, resposta do antígeno específico da próstata (PSA₅₀), taxa de conversão das células tumorais circulantes (CTC), tempo de segunda progressão ou morte (SLP2), e sintomas relacionados à doença e qualidade de vida relacionada à saúde ([HRQoL] progressão da dor, progressão da dor severa, interferência da dor e paliação da dor). Outros desfechos secundários na Coorte B incluíram SLPr pelo BICR. Adicionalmente, outros desfechos secundários na Coorte B e Coorte A+B incluíram ORR pelo BICR, OS e tempo para progressão da dor.

O estudo demonstrou uma melhora clinicamente e estatisticamente significativa da SLPr avaliada pelo BIRC para o olaparibe em relação ao comparador na Coorte A.

Na Coorte A houve melhora estatisticamente e clinicamente significativa na ORR radiológica confirmada pelo BICR em pacientes com doença mensurável basal no grupo olaparibe em comparação ao grupo comparador e houve um atraso estatisticamente e clinicamente significativo no tempo de progressão da dor (TTPP) no grupo olaparibe em comparação ao grupo de NHA de escolha do investigador.

A análise final da sobrevida global (OS) demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na OS em pacientes randomizados para o braço **LYNPARZA** em comparação com o braço de NHA de escolha do investigador na Coorte A.

Tabela 13 **Resumo de achados de eficácia chave na Coorte A no estudo PROfound**

	Coorte A Olaparibe 300mg 2x dia (N=162)	Coorte A NHA de escolha do investigador (N=83)
SLPr pelo BICR ^{a,b}		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	106/162 (65) ^c	68/83 (82) ^c
SLPr média (IC 95%) [meses]	7,4 (6,2, 9,3)	3,6 (1,9, 3,7)
HR (IC 95%) ^d	0,34 (0,25, 0,47)	
Valor de p (bilateral) ^e	<0,0001	
ORR confirmada pelo BICR		
Número de respostas objetivas/número total de pacientes com doença mensurável na linha de base (%)	28/84 (33)	1/43(2)
Razão de possibilidades (IC 95%)	20,86 (4,18, 379,18)	
Valor de p (bilateral)	<0,0001	
DoR (em pacientes com resposta objetiva confirmada) ^f		
N	28	1
Tempo mediano (IC 95%) [meses]	5,9 (5,5, 9,0)	7,4 (NR, NR)
OS		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	91/162 (56)	57/83 (69)
OS média (IC 95%) [meses]	19,1 (17,4, 23,4)	14,7 (11,9, 18,8)
HR (IC 95%)	0,69 (0,50, 0,97)	

Valor de p (bilateral) [nominal] ^h	0,0175	
Tempo para progressão da dor ^g		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	21/162 (13)	14/83 (17)
Média (IC 95%) [meses]	NR (NR, NR)	9,9 (5,4, NR)
HR (IC 95%)	0,44 (0,22, 0,91)	
Valor de p (bilateral) ^h	0,0192	

^a A SLPr (Coorte A), ORR (Coorte A), TTPP (Coorte A) e OS (Coorte A) foram testados para multiplicidade. A estratégia para multiplicidade para o desfecho primário e desfechos secundários chave foi que após o alcance da significância estatística do desfecho primário de SLPr na Coorte A, os outros testes de cada desfecho secundário seriam testados na sequência, dentre eles ORR (Coorte A), , TTPP (Coorte A) e OS (Coorte A).

^b Na Coorte A, a sensibilidade da análise da SLPr pela avaliação do investigador (Razão de risco=0,24, 95% CI, 0,17, 0,34, p<0,0001 [nominal]; SLPr média de 9,8 meses para o grupo olaparibe vs 3,6 meses para o grupo NHA escolha do investigador) foi consistente com a análise da SLPr na avaliação pelo BICR.

^c SLPr 71% de maturidade (Coorte A).

^d A HR e o CI foram calculados usando o modelo de risco proporcional de Cox, ajustado para uso prévio de taxano e doença mensurável. A abordagem Efron foi usada para manuseio de vínculos. Razão de risco <1 a favor do olaparibe.

^e A análise foi conduzida usando o teste log-rank estratificado, pelo uso prévio de taxano e doença mensurável, usando o método Breslow para manuseio de vínculos.

^f Não controlado para multiplicidade.

^g O tempo para progressão da dor foi definido como o tempo desde a randomização até a data da primeira piora clinicamente significativa (>2 pontos aumentados da linha basal em uma escala de 0-10), em média a pontuação basal da pior dor [item 3] e/ou aumento ou início do uso de opioides analgésicos.

^h Valor de p [nominal] significa não controlado por alfa

BICR=revisão central independente cega; CI=intervalo de confiança; CTC=células tumorais circulantes; DoR=duração da resposta; HR=Razão de risco; NHA=novo agente hormonal; ORR=taxa de resposta objetiva; OS=sobrevida global; SLP2=tempo desde a randomização até a segunda progressão da doença ou morte; PSA=antígeno específico da próstata; SLPr=sobrevida livre de progressão radiológica; SSRE= evento esquelético sintomático; TTPP=tempo para progressão da dor.

Tabela 14 Resumo de outros achados de eficácia (exploratórios) na Coorte A no estudo PROfound

	Coorte A Olaparibe 300mg 2x dia (N=162)	Coorte A NHA de escolha do investigador (N=83)
Tempo para o primeiro SSRE		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	25/162 (15)	19/83 (23)
Tempo mediano (IC 95%) [meses]	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (IC 95%)	0,37 (0,20, 0,70)	
Valor de p (bilateral) [nominal] ⁱ	0,0013	
Tempo para uso de opioide relacionado à dor causada pelo câncer		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	42/113 (37)	29/58 (50)
Média (IC 95%) [meses]	18,0 (12,7, NR)	7,5 (3,2, NR)
Sem uso de opioide até o mês 6 (%)	75,6	56,7
Sem uso de opioide até o mês 12 (%)	61,5	45,6
HR (IC 95%)	0,61 (0,38, 0,99)	
Valor de p (bilateral) [nominal] ^b	0,0443	
Resposta à PSA ₅₀		
Número de pacientes com resposta à visita única (n)	69	9
Resposta à visita única (%) [IC 95%]	42,6 (34,87, 50,59)	10,8 (5,08, 19,59)
Número de pacientes com resposta confirmada (n)	66	6
Resposta confirmada (%) [IC 95%]	40,7 (33,10, 48,73)	7,2 (2,70, 15,07)
Razão de conversão das CTC ^a		
Número de pacientes com conversão CTC (n)	29	5
Conversão CTC (%) [IC 95%]	17,9 (12,33, 24,69)	6,0 (1,98, 13,50)
SLP2 (pelo investigador)		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	61/162 (38)	44/83 (53)
SLP2 média (IC 95%) [meses]	17,2 (12,7, 18,3)	10,6 (9,1, 11,2)
HR (IC 95%)	0,53 (0,36, 0,79)	
Valor de p (bilateral) [nominal] ^b	p=0,0003	

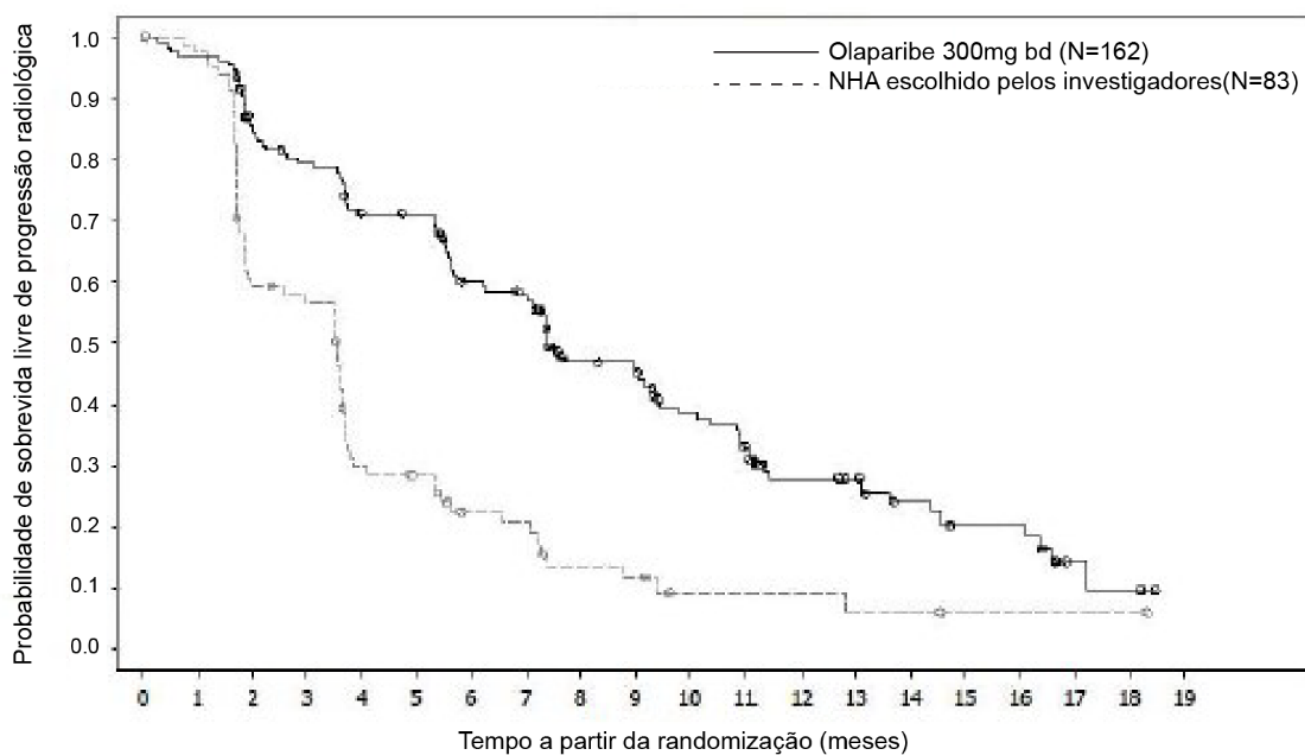
^a Conversão de células tumorais circulantes foi definida como a proporção de pacientes que alcançaram uma diminuição do número de células tumorais circulantes de > 5 células/7,5 mL na linha basal para < 5 células/7,5 mL em qualquer ponto de visita na linha basal.

^b Valor de p [nominal] significa não controlado por alfa

BICR=revisão central independente cega; CI=intervalo de confiança; CTC=células tumorais circulantes; HR=Razão de risco; NHA=novo agente hormonal; SLP2=tempo desde a randomização até a segunda progressão da doença ou morte; PSA=antígeno específico da próstata; SSRE= evento esquelético sintomático;

Todas as análises descritas na Tabela 14 eram exploratórias.

Figura 12 **Coorte A: Gráfico de Kaplan-Meier para SLPr (pelo BICR)**



Número de pacientes em risco

Olaparibe 300mg bd

162 149 126 116 102 101 82 77 56 53 42 37 26 24 18 11 11 3 2 0

NHA escolhido pelos investigadores

83 79 47 44 22 20 13 12 7 6 3 3 3 2 2 1 1 1 1 0

O benefício do olaparibe sobre o NHA de escolha do investigador foi mantido sobre todos os subgrupos pré especificados, com reduções clinicamente significativas no risco de progressão da doença ou morte nos pacientes tratados com olaparibe (variando de 39% a 75% na Coorte A).

O olaparibe favoreceu a diferença média ajustada na variação em relação à pontuação inicial (baseada em modelo misto de análises de mensuração repetidas) da HRQoL (pontuação total da avaliação funcional da terapia para câncer de próstata [FACT-P], pontuação total da avaliação funcional da terapia para câncer em geral [FACT-Geral], índice dos resultados do estudo), e funcionamento (bem estar físico e bem estar funcional) e sintomas do câncer de próstata (Subescala do câncer de próstata [PCS], avaliação funcional da terapia para sintomas do câncer de próstata avançado – Índice 6), comparado ao NHA de escolha do investigador durante o tratamento, demonstrando que pacientes do grupo olaparibe vivenciaram melhora na HRQoL, no funcionamento e sintomas do câncer de próstata comparados aos pacientes do grupo de tratamento com NHA de escolha do investigador na Coorte A.

A diferença na média ajustada dos níveis basais (baseada em modelo misto de análises de mensuração repetidas) para o olaparibe comparado ao NHA de escolha dos investigadores foi: HRQoL geral (avaliados usando a pontuação FACT-P Total; diferença média entre os grupos: 6,21; IC 95%: 0,12–12,30), funcionamento (usando a pontuação FACT-P de bem-estar físico [PWB]; diferença média entre os braços: 1,50; IC 95%: -0,39–3,38) e sintomas de câncer de próstata (usando a avaliação funcional da terapia para sintomas do câncer de próstata avançado – Índice 6 [FAPSI-6]; 1,95; IC 95%: 0,50 –3,40) na Coorte A.

Durante o período de tratamento, uma proporção maior de pacientes apresentou melhora clinicamente significativa (≥ 10 , ≥ 3 e ≥ 3 pontos aumentados do basal para FACT-P total, PWB e FAPSI-6, respectivamente) no braço do olaparibe do que no o braço comparador para HRQoL geral (9,9% vs 1,3%; OR: 8,32, IC 95% 1,64-151,84), funcionalidade (bem estar físico e bem estar funcional - 8,6% vs 2,6%; OR: 3,51, IC 95% 0,94-22,80) e sintomas do câncer de próstata (15,1% vs 3,9%; OR: 4,40, IC 95% 1,47-18,98) na Coorte A.

Câncer de próstata metastático resistente à castração

A eficácia do **LYNPARZA** no tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (CPRCm) foi investigada em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo em

primeira linha de tratamento (PROpel) e em pacientes que receberam terapia prévia com taxano (Estudo 8). Em ambos estudos, **LYNPARZA** foi administrado em combinação com abiraterona e prednisona ou prednisolona.

Estudo PROpel em primeira linha para CPRCm

O PROpel foi um estudo de Fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico que comparou a eficácia do tratamento com **LYNPARZA** [300 mg (2 x 150 mg comprimidos) duas vezes ao dia] em combinação com abiraterona [1000 mg (2 x 500 mg comprimidos) uma vez ao dia] com a eficácia do tratamento de placebo em combinação com abiraterona em pacientes com CPRCm. Os pacientes em ambos os braços também receberam prednisona ou prednisolona 5 mg duas vezes ao dia. Antes do estágio CPRCm, foi permitido o tratamento com NHAs (exceto abiraterona) sem que houvesse progressão (clínica ou radiológica) do antígeno específico da próstata (PSA) durante o tratamento, e desde que o tratamento fosse interrompido pelo menos 12 meses antes da randomização. Também foi permitido o tratamento com agentes antiandrogênicos de primeira geração (por exemplo, bicalutamida, nilutamida, flutamida), desde que houvesse um período de 4 semanas sem uso destas medicações antes da entrada no estudo (período de *washout*). O uso de docetaxel foi permitido durante o tratamento neoadjuvante/adjuvante para câncer de próstata localizado e no estágio de câncer de próstata metastático hormônio-sensível (HSPCm), desde que não ocorressem sinais de progressão da doença durante ou imediatamente após esse tratamento. Todos os pacientes continuaram com o uso de um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) ou tiveram orquiectomia bilateral prévia.

O estudo randomizou 796 pacientes (randomização 1:1; 399 olaparibe/abiraterona: 397 placebo/abiraterona) que apresentavam evidência de adenocarcinoma de próstata histologicamente confirmado e status metastático definido como pelo menos uma lesão metastática documentada óssea ou tomografia computadorizada/ressonância magnética (TC/RM). Os pacientes foram estratificados por metástases (somente metástases ósseas, viscerais ou outras) e tratamento com docetaxel no estágio HSPCm (sim ou não). O tratamento foi continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

As características demográficas e basais foram bem equilibradas entre os dois braços de tratamento. A idade mediana dos pacientes foi de 69 anos, e a maioria (71%) dos pacientes estava na faixa etária ≥ 65 anos. Vinte e um (21) (3%) pacientes receberam tratamento prévio com docetaxel durante o tratamento neoadjuvante/adjuvante para câncer de próstata localizado e 189 (24%) pacientes receberam tratamento prévio com docetaxel no estágio HSPCm. . No total, 434 (55%) dos pacientes tiveram metástase óssea (metástase no osso e em nenhum outro local

à distância), 105 (13%) pacientes tiveram metástase visceral (metástase em órgãos de tecidos moles distantes, por exemplo, fígado e pulmão) e 257 (32%) pacientes tiveram outras metástases (que podem incluir, por exemplo, pacientes com metástase no osso e linfonodos distantes ou pacientes com a doença presente apenas nos linfonodos distantes). A maioria dos pacientes em ambos os braços tinha status de desempenho ECOG 0 (70%)

O status da mutação do gene HRR foi avaliado retrospectivamente por ctDNA e testes de tecido tumoral. Dos pacientes testados, 198 e 118 eram HRRm, conforme determinado por ctDNA e tecido tumoral, respectivamente. A distribuição dos pacientes HRRm foi bem equilibrada entre os dois braços.

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão radiológica (SLPr), definido como o tempo desde a randomização até a progressão determinado pela avaliação do investigador com base nos critérios RECIST 1.1 e PCWG-3 (osso). O desfecho secundário de eficácia foi a sobrevida global (SG). Os desfechos secundários adicionais incluíram tempo desde a randomização até a segunda progressão ou óbito (SLP2), tempo desde a randomização até o início da terapia subsequente ou óbito (TFST) e qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL).

No momento da análise interina da SLPr, houve uma melhora estatisticamente e clinicamente significativa no risco de progressão radiológica da doença ou morte no grupo olaparibe/abiraterona em comparação com o grupo placebo/abiraterona, conforme avaliado pelo investigador. A análise de sensibilidade da SLPr pelo BICR foi consistente com a análise baseada no investigador com HR 0,61; 95% CI 0,49, 0,74; $p < 0,0001$; SLPr mediana 27,6 meses no grupo olaparibe/abiraterona vs 16,4 meses no grupo placebo/abiraterona, respectivamente.

A análise de subgrupo mostrou melhora da SLPr no grupo olaparibe/abiraterona em comparação com o grupo placebo/abiraterona em todos os subgrupos pré-definidos, incluindo pacientes com ou sem taxano prévio no HSPCm, pacientes com doença metastática diferente no início do estudo (somente óssea vs visceral vs outros) e pacientes com ou sem HRRm.

Houve melhoras na SLP2 e TFST no grupo olaparibe/abiraterona em comparação ao grupo placebo/abiraterona.

Na segunda análise interina, a porcentagem de pacientes vivos no tempo de 36 meses no grupo olaparibe/abiraterona e no braço placebo/abiraterona foi de 57% e 51%, respectivamente.

Tabela 15 **Resumo dos principais achados de eficácia em CPRCm em primeira linha no estudo PROpel**

	Olaparibe/abiraterona N = 399	Placebo/abiraterona N = 397
SLPr (avaliada pelo investigador) (50% de maturidade) (30/Julho/2021)		
Número de eventos/Número total de pacientes (%)	168/399 (42,1)	226/397 (56,9)
Mediana (95% CI) (meses) ^d	24.8 (20.5, 27,6)	16.6 (13.9, 19,2)
HR (95% CI) ^a	0,66 (0,54, 0,81)	
Valor de p ^b	<0,0001	
SG interina (40% maturidade) (14/Março/2022)		
Número de eventos/Número total de pacientes (%)	148/399 (37,1)	171/397 (43,1)
Mediana (95% CI) (meses) ^d	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
HR (95% CI) ^a	0,83 (0,66, 1,03)	
Valor de p ^b	p=0,1126	
SLP2 (21% de maturidade) (30/Julho/2021)		
Número de eventos/Número total de pacientes (%)	70/399 (17,5)	94/397 (23,7)
Mediana (95% CI) (meses) ^d	NC (NC, NC)	NC (NC,NC)
HR (95% CI) ^a	0,69 (0,51, 0,94)	
Valor de p ^{b,c}	p=0,0184	
TFST (51% de maturidade) (30/Julho/2021)		
Número de eventos/Número total de pacientes (%)	183/399 (45,9)	221/397 (55,7)
Mediana (95% CI) (meses) ^d	25,0 (22,2, NC)	19,9 (17,1, 22,0)
HR (95% CI) ^a	0,74 (0,61, 0,90)	
Valor de p ^{b,c}	p=0,0040	

a O HR e o CI foram calculados usando um modelo de risco proporcional de Cox ajustado para as variáveis selecionadas na estratégia de agrupamento primário: metástases, tratamento com docetaxel no estágio HSPCm. A abordagem Efron foi usada por questão do tempo. Um HR <1 favorece olaparibe 300 mg bd.

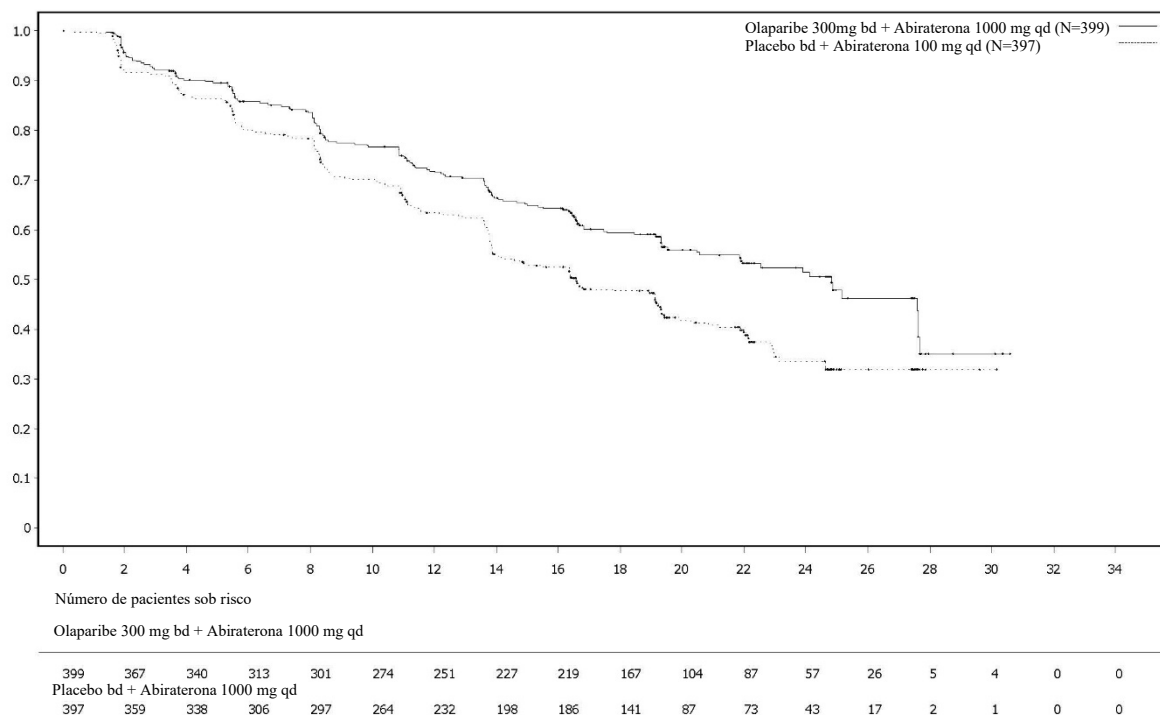
b O valor de p bilateral foi calculado usando o teste log-rank estratificado pelas mesmas variáveis selecionadas na estratégia de agrupamento primário.

c O valor de p apresentado é nominal, pois o desfecho não é controlado por alfa.

d Calculado pela técnica de Kaplan-Meier.

NC = não calculável

Figura 13 PROpel: gráfico de Kaplan-Meier da SLPr



Os resultados das medidas de análises PRO, incluindo a alteração do basal para a pontuação total FACT-P, a gravidade da dor BPI-SF e as pontuações de interferência da dor, não mostraram nenhum prejuízo geral no grupo olaparibe/abiraterona em comparação com o grupo placebo/abiraterona. Achados semelhantes foram geralmente observados com pontuações da subescala FACT-P.

Estudo 8 feito em pacientes com CPRCm que receberam terapia prévia com taxano

O estudo 8 foi um estudo feito em duas partes. A Parte A foi um estudo aberto de segurança para avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do olaparibe quando administrado em adição a 1.000 mg de abiraterona uma vez ao dia. A Parte B foi um estudo multicêntrico de Fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que comparou a eficácia do tratamento com **LYNPARZA** (300 mg [2 x 150 mg comprimidos] duas vezes ao dia) em combinação com abiraterona (1000 mg [2 x 500 mg comprimidos] uma vez ao dia) com a eficácia do tratamento com placebo em combinação com abiraterona em pacientes com CPRCm que receberam até duas linhas de quimioterapia prévia, incluindo docetaxel, mas sem exposição prévia ao NHA. Os pacientes em ambos os

grupos também receberam prednisona ou prednisolona 5 mg duas vezes ao dia. Os pacientes que descontinuaram o docetaxel por motivos de toxicidade ou que não completaram o ciclo completo ainda eram elegíveis para entrar neste estudo, desde que recebessem pelo menos 2 ciclos de quimioterapia. Todos os pacientes continuaram com um análogo de GnRH ou tiveram orquiectomia bilateral. Dos 171 pacientes inscritos na Parte B do estudo, 142 foram randomizados (randomização 1:1; 71 olaparibe/abiraterona: 71 placebo/abiraterona). Todos os pacientes randomizados receberam pelo menos uma dose de tratamento do estudo.

O desfecho primário do estudo (Parte B) foi SLPr determinada pelo investigador usando RECIST 1.1 (tecido mole) e PCWG-2 (osso). Os desfechos secundários incluíam SLP2, OS e TFST.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente e clinicamente significativa na SLPr no grupo olaparibe/abiraterona avaliado pelo investigador em comparação ao grupo placebo/abiraterona.

As análises de subgrupo para subgrupos de pacientes com base em características demográficas, basais e subgrupos de biomarcadores pré-definidos mostraram reduções geralmente consistentes no risco de progressão radiológica ou morte em pacientes tratados com olaparibe/abiraterona em todos os subgrupos, em pacientes com ou sem HRRm.

Os resultados dos desfechos secundários, incluindo SLP2, TFST e SG também favoreceram o braço olaparibe/abiraterona.

Tabela 16 **Resumo dos principais achados de eficácia em pacientes mCRPC que receberam terapia prévia com taxano no Estudo 8**

	Olaparibe/abiraterona N=71	Placebo/abiraterona N=71
SLPr (avaliada pelo investigador)		
Número de eventos/Número total de pacientes (%)	47/71 (65)	54/71 (76.1)
Mediana (meses)	14	8,2
HR (95% CI)	0,65 (0,44, 0,97)	
Valor de p (bilateral)	p=0,034	
OS (62% de maturidade)		
Número de eventos/Número total de pacientes (%)	43/71 (60,6)	45/71 (63,4)
Mediana (meses)	23	21

Tabela 16 **Resumo dos principais achados de eficácia em pacientes mCRPC que receberam terapia prévia com taxano no Estudo 8**

	Olaparibe/abiraterona N=71	Placebo/abiraterona N=71
HR (95% CI)	0,91 (0,60, 1,38)	
Valor de p (bilateral)	p=0,662	
SLP2		
Número de eventos/Número total de pacientes (%)	37/71 (52,1)	45/71 (63,4)
Mediana (meses)	23,3	18,5
HR (95% CI)	0,79 (0,51, 1,22)	
Valor de p (bilateral)	p=0,280	
TFST		
Número de eventos/Número total de pacientes (%)	57/71 (80,3)	58/71 (81,7)
Mediana (meses)	13,5	9,7
HR (95% CI)	0,78 (0,54, 1,13)	
Valor de p (bilateral)	p=0,189	

A alteração média do basal nas análises das medidas PRO (pontuação total FACT-P, pontuação da pior dor e pior dor óssea BPI-SF) não mostrou prejuízo no grupo olaparibe/abiraterona em comparação ao grupo placebo/abiraterona.

Efeito no intervalo QT

Não há efeito clinicamente relevante de olaparibe na repolarização cardíaca (conforme avaliado por um efeito no intervalo QT), após administração múltipla de 300 mg de olaparibe, duas vezes ao dia.

Referências bibliográficas

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 Sep;18(9):1274-1284. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2. Epub 2017 Jul 25.

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 Apr 12;366(15):1382-92. doi: 10.1056/NEJMoa1105535. Epub 2012 Mar 27.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):852-61. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1. Epub 2014 May 31.

Ledermann J, Harter P, Gourley C. Correction to *Lancet Oncol* 2014; 15: 856. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):e158. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70153-1.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2016 Nov 22;115(11):1313-1320. doi: 10.1038/bjc.2016.348. Epub 2016 Nov 8.

Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek S, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte PF. Olaparib for metastatic germline BRCA-mutated breast cancer (OlympiAD). *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4

Robson M, et al. OlympiAD final overall survival: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice (TPC) in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline *BRCA* mutation (g*BRCA*m). AACR 2018, 2018 Apr 18; <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4562/presentation/11138>.

Moore K, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Oct 21; DOI: 10.1056/NEJMoa1810858.

Ray-Coquard I, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19; DOI: 10.1056/NEJMoa1911361.

Ray-Coquard, I. L. et al. Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev. *Annals of Oncology*, v. 30, p. v894-v895, 2019.

M. Hussain, et al PROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Annals of Oncology*, V. 30, Supplement 5, 2019, p. v881-v882, ISSN 0923-7534.

Johann S, et al. PROfound: A randomized Phase III trial evaluating olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and a deleterious homologous recombination DNA repair aberration. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, TPS5091-TPS5091

Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1 or BRCA2 mutated breast cancer. *N Eng J Med* 2021;384:2394-405.

Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredó E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evidence* 2022:1-16 CRA.

Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, Gonzalez-Martin A, Bogner G, Yoshida H, Vergote I, Colombo N, Maenpaa J, Selle F, Schmalfeldt B, Scambia G, Guerra Alia EM, Lefeuvre-Plesse C, Belau A, Lorthary A, Gropp-Meier M, Pujade-Lauraine E, Harter P. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC): final overall survival (OS) results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2022;33(suppl_7):abstr LBA29.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O olaparibe é um potente inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase 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 ou novos agentes hormonais (NHA).

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 células cancerosas com deficiência de reparação por recombinação homóloga, a reparação da fita dupla de DNA é prejudicada. As células cancerosas podem se tornar deficientes na reparação por recombinação devido à inativação de genes com papel direto ou indireto na reparação por recombinação homóloga, como por exemplo o BRCA1 ou 2. 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 das células cancerosas possuírem maior acúmulo de dano no DNA quando comparado às células normais. Na ausência de mutações de deleção nos genes de reparação por recombinação homóloga, 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.

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 sobrevida global quando comparado ao tratamento apenas com platina, o que se correlaciona com o período do tratamento de manutenção com olaparibe.

Estudos pré-clínicos em modelos de câncer de próstata demonstraram um efeito antitumoral quando os inibidores da PARP são administrados em combinação com novos agentes hormonais (NHA). A PARP está envolvida na correção positiva da sinalização de receptor de androgênio (RA), que leva ao

aumento da supressão do gene alvo de receptor de androgênio quando a sinalização PARP/RA é co-inibida. Outros estudos pré-clínicos demonstraram que o tratamento com NHA inibe a transcrição de alguns genes HRR, portanto, induzem a deficiência de HRR e aumentam a sensibilidade aos inibidores da PARP via mecanismos não genéticos.

Propriedades Farmacocinéticas

Geral

A farmacocinética de olaparibe na dose de 300 mg em comprimidos é caracterizada por uma depuração plasmática aparente de aproximadamente 7 L/h, um volume de distribuição aparente de aproximadamente 158 L e uma meia-vida terminal de 15 horas. Com administração múltipla, uma razão de acúmulo de AUC de 1,8 foi observada e o PK pareceu ser dependente do tempo em pequena extensão.

Absorção

Após a administração oral de olaparibe via formulação em comprimido (2 x 150 mg), a absorção é rápida com pico de concentrações plasmáticas tipicamente obtido 1,5 horas após a administração.

A administração concomitante com alimento diminuiu a taxa (t_{max} com atraso em 2,5 horas e C_{max} reduzida em aproximadamente 21%), mas não afetou significativamente a extensão da absorção de olaparibe (razão de AUC do tratamento 1,08; IC 90%: 1,01, 1,16). Consequentemente, pacientes devem tomar **LYNPARZA COMPRIMIDOS** independente da refeição (ver seção Posologia e Modo de Usar).

Distribuição

A ligação in vitro de olaparibe às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 82% em 10 µg/mL, a qual é aproximadamente a $C_{máx}$.

In vitro, a ligação às proteínas plasmáticas em humanos de olaparibe foi dependente da dose; a fração ligada foi de aproximadamente 91% em 1 µg/mL, reduzindo para 82% em 10 µg/mL e para 70% em 40 µg/mL. Em soluções de proteínas purificadas, a fração de olaparibe ligado à albumina foi aproximadamente 56%, independentemente

das concentrações de olaparibe. Usando o mesmo ensaio, a fração ligada à glicoproteína ácida alfa-1 foi 29% em 10 µg/mL, com uma tendência de ligação diminuída em concentrações maiores.

Metabolismo

In vitro, foi demonstrado que as CYP3A4/5 são as principais enzimas responsáveis pelo metabolismo de olaparibe.

Após a administração de ¹⁴C-olaparibe em pacientes do sexo feminino, o olaparibe na forma inalterada demonstrou ser responsável pela maior parte da radioatividade circulante no plasma (70%) e foi o principal componente encontrado na urina e nas fezes (15% e 6% da dose, respectivamente). O metabolismo do olaparibe ocorre extensivamente pela estrutura do anel fluorobenzilo e piperazina, sendo este o principal local de metabolismo. Grande parte do metabolismo é atribuído a reações de oxidação com uma série de componentes produzidos submetidos à subsequente glucuronidação ou conjugação com sulfato. Cerca de 20, 37 e 20 metabólitos foram detectados no plasma, urina e fezes, respectivamente, e a maioria deles representa <1% do material dosado. Uma fração do anel piperazin-3-ol aberto e dois metabólitos mono-oxigenados (aproximadamente 10% cada) foram os principais componentes circulantes, com um dos metabólitos mono-oxigenados também sendo o principal metabólito excretado (6% e 5% da radioatividade urinária e fecal, respectivamente).

Eliminação

Após uma única dose de ¹⁴C-olaparibe, aproximadamente 86% da radioatividade dosada foi recuperada dentro de um período de coleta de 7 dias, cerca de 44% pela urina e 42% pelas fezes. A maior parte do material foi excretada na forma de metabólitos.

Populações especiais

Em análises de farmacocinética baseadas na população, idade, gênero, peso corporal ou etnia (incluindo pacientes brancos e japoneses) dos pacientes não foram covariáveis significativas.

Efeito na insuficiência renal

Após uma dose oral única de 300 mg de olaparibe à pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina: 51 a 80 mL/min), estas apresentaram um aumento da AUC de 24% e da Cmax de 15%, em comparação com pacientes com função renal normal.

Não é necessário ajuste da dose de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** para pacientes com insuficiência renal leve.

Após uma dose oral única de 300 mg de olaparibe à pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina: 31 a 50 mL/min), estas apresentaram um aumento da AUC de 44% e da Cmax de 26% em comparação com as pacientes com função renal normal. Recomenda-se o ajuste da dose de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** em pacientes com insuficiência renal moderada (ver seção Posologia e Modo de Usar).

Olaparibe não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal terminal (depuração de creatinina ≤ 30 mL/min).

Efeito na insuficiência hepática

Após uma dose oral única de 300 mg de olaparibe, pacientes com insuficiência hepática leve (classificação de Child-Pugh A), apresentaram um aumento da AUC de 15% e da Cmax de 13% e pacientes com insuficiência hepática moderada (classificação de Child-Pugh B) apresentaram um aumento da AUC de 8% e diminuição da Cmax de 13%, em comparação com pacientes com função hepática normal. Não é necessário ajuste da dose de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (ver seção Posologia e Modo de Usar).

Olaparibe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (classificação de Child-Pugh C).

Dados de segurança pré-clínica

Mutagenicidade

O olaparibe não demonstrou potencial mutagênico *in vitro*, mas foi clastogênico em células mamíferas. Quando administrado oralmente em ratos, o olaparibe induziu micronúcleos na medula óssea. Esta clastogenicidade é consistente com a farmacologia conhecida do olaparibe e pode ser potencialmente genotóxico em humanos.

Toxicidade em doses repetidas

Em estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos e cachorros por até 6 meses de duração, doses orais de olaparibe foram bem toleradas. O principal órgão alvo da toxicidade em ambas as espécies foi a medula óssea, associada com alterações de parâmetros hematológicos periféricos. Estes achados ocorreram com exposições inferiores às observadas clinicamente e foram em maior parte reversíveis dentro de 4 semanas após a interrupção da administração. Estudos *ex vivo* utilizando células de medula óssea humana também confirmaram que olaparibe é citotóxico para células de medula óssea humana.

Toxicologia reprodutiva

O olaparibe não teve efeito sobre a fertilidade de ratos machos. Em um estudo de fertilidade em fêmeas, embora tenha sido observado estro prolongado em alguns animais, o acasalamento e a fertilidade não foram afetados. A sobrevida embriofetal foi reduzida neste estudo.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, o olaparibe reduziu a sobrevida embriofetal, reduziu o peso do feto e levou ao desenvolvimento de anomalias fetais (incluindo alterações em vísceras, anormalidades esqueléticas e malformações graves dos olhos e vértebra/costela) em níveis de dose que não induziram toxicidade materna significativa.

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com olaparibe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao olaparibe ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Toxicidade hematológica

Foi relatada toxicidade hematológica em pacientes tratados com **LYNPARZA**, incluindo diagnósticos clínicos e/ou achados laboratoriais, em geral, anemia, neutropenia, trombocitopenia e linfopenia de forma leve a moderada (CTCAE grau 1 ou 2). Pacientes não devem iniciar o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** até que tenham se recuperado da toxicidade hematológica causada pela terapia antineoplásica prévia (os níveis de hemoglobina, plaqueta e neutrófilos devem ser $\leq$ CTCAE grau 1). Recomenda-se exames iniciais, acompanhados de monitoramento mensal da contagem sanguínea completa durante os primeiros 12 meses de tratamento e periodicamente após este tempo, para monitorar alterações clinicamente significativas em qualquer parâmetro durante o tratamento (ver seção Reações Adversas).

Se o paciente desenvolver toxicidade hematológica grave ou necessitar de transfusão de sangue, o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** deve ser interrompido, e um exame hematológico apropriado deve ser realizado. Se os parâmetros sanguíneos continuarem clinicamente anormais por até 4 semanas após a interrupção da administração de **LYNPARZA COMPRIMIDOS**, é recomendada a análise da medula óssea e/ou análise citogenética do sangue.

Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda

A incidência de Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) foi $<1,5\%$ em pacientes tratados em monoterapia com **LYNPARZA** nos estudos clínicos, incluindo o acompanhamento da sobrevida a longo prazo, com incidência mais elevada em pacientes com câncer de ovário recidivado sensível à platina *BRCAm* que receberam pelo menos duas linhas anteriores de

quimioterapia com platina e foram acompanhadas durante 5 anos (ver seção Reações Adversas). A maioria dos eventos teve desfecho fatal. A duração da terapia com **LYNPARZA** em pacientes que desenvolveram SMD/LMA variou de < 6 meses a > 4 anos. Todos os pacientes tinham fatores potenciais de contribuição para o desenvolvimento de SMD/LMA e receberam quimioterapias prévias à base de platina. Muitos receberam também outros tratamentos que danificam o DNA. A maioria dos relatos foram em pacientes com mutação germinativa do gene BRCA (*gBRCAm*) e alguns dos pacientes tinham histórico de mais de uma malignidade primária ou de displasia de medula óssea. Se a SMD e/ou LMA forem confirmadas durante o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS**, é recomendado que **LYNPARZA COMPRIMIDOS** seja descontinuado e que os pacientes sejam tratados adequadamente.

Pneumonite

Pneumonite foi relatada em < 1,0 % dos pacientes tratados em monoterapia com **LYNPARZA** nos estudos clínicos. Relatos de pneumonite não tinham um padrão clínico consistente e foram confundidos com inúmeros fatores de pré-disposição (câncer e/ou metástase nos pulmões, doença pulmonar subjacente, histórico de tabagismo, e/ou quimioterapia e radioterapia prévias). Ocorreram eventos com desfecho fatal quando **LYNPARZA** foi usado em combinação com outras terapias nos estudos clínicos. Se os pacientes apresentarem um novo sintoma respiratório como dispneia, tosse e febre, ou piora dos mesmos ou se for observado um achado anormal na radiologia peitoral, o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** deve ser interrompido e uma investigação deve ser iniciada imediatamente. Se a pneumonite for confirmada, o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** deve ser descontinuado e o paciente deve ser tratado adequadamente.

Tromboembolismo venoso (TEV)

O tromboembolismo venoso, incluindo a embolia pulmonar, ocorreu em pacientes com CPRCm tratados com **LYNPARZA COMPRIMIDOS**, sem padrão clínico consistente observado. Foi observada uma incidência maior de TEV em pacientes com CPRCm que receberam tratamento combinado com terapia de privação androgênica, em comparação às outras indicações aprovadas (vide seção 9. Reações Adversas). É recomendado monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de tromboembolismo venoso e embolia pulmonar e trata-los de maneira clinicamente apropriada.

Interação com outros medicamentos

A coadministração de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** com inibidores fortes ou moderados da CYP3A não é recomendada (ver seção Interações Medicamentosas). Se for necessário coadministrar um inibidor forte ou moderado da CYP3A, a dose de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** deve ser reduzida (ver seção Posologia e Modo de Usar).

A coadministração de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** com indutores fortes ou moderados da CYP3A não é recomendada. No caso de uma paciente que já recebe **LYNPARZA COMPRIMIDOS** necessitar de tratamento com um indutor forte ou moderado da CYP3A, o médico deve estar ciente de que a eficácia de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** pode ser substancialmente reduzida (ver seção Interações Medicamentosas).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: não foram conduzidos estudos para estabelecer os efeitos do olaparibe sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, durante o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** foram relatadas astenia, fadiga e tontura e os pacientes que apresentarem estes sintomas devem ter cuidado ao dirigir e operar máquinas.

Uso durante a gravidez e a lactação

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

O olaparibe não deve ser utilizado durante a gravidez devido ao seu potencial papel teratogênico e genotóxico. As parceiras de pacientes do sexo masculino que estejam tomando **LYNPARZA COMPRIMIDOS** também devem evitar a gravidez. Não foram conduzidos estudos em mulheres grávidas.

Se uma paciente ou uma parceira de paciente do sexo masculino que esteja recebendo **LYNPARZA COMPRIMIDOS** engravidar, ela deve ser informada do potencial risco ao feto ou potencial risco de perda da gravidez.

Toxicidade Embriofetal

Com base no mecanismo de ação (inibição de PARP), **LYNPARZA COMPRIMIDOS** pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas. Estudos não-clínicos em ratos demonstraram que olaparibe causa efeitos adversos sobre a sobrevivência embriofetal e induz expressivas malformações do feto quando exposto a doses abaixo da dose humana de 300 mg duas vezes ao dia.

LYNPARZA COMPRIMIDOS não deve ser utilizado durante a gravidez. Se a paciente engravidar durante o tratamento, ela deve ser informada do potencial risco ao feto. Mulheres com potencial para engravidar devem ser orientadas para o uso de contraceptivo efetivo durante o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** e por até 6 meses após receberem a última dose do medicamento. Pacientes do sexo masculino e suas parceiras com potencial para engravidar, devem ser aconselhados a sempre utilizar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** e por até 3 meses após receber a última dose do medicamento.

Contracepção e teste de gravidez

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceptivo efetivo durante a terapia com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** e por até 6 meses após receber a última dose do medicamento. Um teste de gravidez deve ser realizado antes do tratamento em todas as mulheres com potencial para engravidar, e testes de gravidez devem ser realizados em intervalos regulares durante o tratamento e por até 6 meses após receber a última dose do medicamento.

Não é conhecido se o olaparibe ou seus metabólitos são encontrados no líquido seminal. Pacientes do sexo masculino devem usar preservativos durante o tratamento e por 3 meses após receberem a última dose de **LYNPARZA COMPRIMIDOS**, quando tiverem relações sexuais com mulheres grávidas ou com potencial para engravidar. Parceiras de pacientes do sexo masculino também devem utilizar métodos contraceptivos efetivos se tiverem potencial para engravidar. Pacientes do sexo masculino não devem doar esperma durante o tratamento e por 3 meses após receberem a última dose de **LYNPARZA COMPRIMIDOS**.

Amamentação

Não há dados sobre o uso de **LYNPARZA** em mulheres durante a amamentação. A excreção de olaparibe no leite não foi estudada em animais ou em mães que estivessem amamentando. O risco aos recém-nascidos em amamentação não deve ser excluído. Aconselha-se que as mães em período de amamentação, não amamentem durante o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** e por até um mês após receberem a última dose do medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos clínicos de olaparibe em combinação com outros medicamentos antineoplásicos, incluindo agentes que danificam o DNA, indicam uma potencialização e prolongamento da toxicidade mielossupressiva. A dose recomendada para monoterapia com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** não é adequada para a associação com medicamentos antineoplásicos mielossupressores.

Efeito de outros medicamentos no olaparibe

Inibidores fortes e moderados da CYP3A

As CYP3A4/5 são as isoenzimas predominantemente responsáveis pela depuração metabólica do olaparibe. A coadministração de olaparibe com um inibidor forte da CYP3A (itraconazol) aumentou a C_{max} de olaparibe em 42% e aumentou a AUC em 170%. Portanto, a utilização concomitante de itraconazol, bem como outros inibidores fortes da CYP3A, tais como, mas não limitados a telitromicina, claritromicina, inibidores da protease potenciados com ritonavir ou cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir e telaprevir com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** não é recomendada (ver seção Advertências e Precauções).

O modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK) mostrou que os inibidores moderados irão alterar a depuração do olaparibe e, portanto, o uso concomitante de inibidores moderados da CYP3A, tais como,

mas não limitados a ciprofloxacino, eritromicina, diltiazem, fluconazol e verapamil com **LYNPARZA COMPRIMIDOS**, não é recomendado (ver seção Advertências e Precauções).

Se inibidores fortes ou moderados da CYP3A tiverem de ser coadministrados, a dose de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** deve ser reduzida.

Também não é recomendado o consumo de suco de toranja (*grapefruit*) durante o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS**, uma vez que o mesmo é um inibidor da CYP3A.

Indutores fortes e moderados da CYP3A

A coadministração de olaparibe com um indutor forte da CYP3A (rifampicina) diminuiu a C_{max} de olaparibe em 71% e a AUC em 87%. Portanto, é possível que os indutores da CYP3A possam diminuir substancialmente a eficácia clínica de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** e, portanto, a utilização concomitante de indutores fortes, tais como, mas não limitados a fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital e Erva de São João (*Hypericum perforatum*) com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** não é recomendada (ver seção Advertências e Precauções).

O modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK) demonstrou que os indutores moderados da CYP3A diminuem a AUC do olaparibe em aproximadamente 60% e, portanto, não é recomendado o uso concomitante de indutores moderados da CYP3A, tais como, mas não limitados a bosentana, efavirenz, etravirina, modafinila e nafcilina com **LYNPARZA COMPRIMIDOS**. Se for necessário coadministrar um indutor moderado da CYP3A, o médico deve estar ciente de uma potencial diminuição da eficácia do **LYNPARZA COMPRIMIDOS** (ver seção Advertências e Precauções).

Efeito de olaparibe em outros medicamentos

Interações CYP

Tanto a indução como a inibição da CYP3A4 foram demonstradas *in vitro*, no entanto, as simulações de PBPK e os dados clínicos sugerem que o efeito conclusivo do olaparibe *in vivo* é a fraca inibição da CYP3A. Portanto, deve-se ter cautela quando substratos sensíveis da CYP3A ou substratos com uma

estreita faixa terapêutica (por exemplo, sinvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides de ergot, fentanila, pimozida, sirolimus, tacrolimus e quetiapina), são combinados com **LYNPARZA COMPRIMIDOS**. É recomendado o monitoramento clínico adequado para as pacientes que recebem substratos da CYP3A com uma faixa terapêutica estreita concomitantemente com **LYNPARZA COMPRIMIDOS**.

A indução da CYP1A2 e 2B6 foi demonstrada *in vitro* sendo a CYP2B6 mais provável de ser induzida a uma extensão clinicamente relevante. Dessa forma, a coadministração com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** pode reduzir a exposição a substratos destas enzimas metabólicas.

O olaparibe produziu pouca/nenhuma inibição das UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, ou das CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 *in vitro*, e não é esperado que seja um inibidor tempo dependente clinicamente significativo de qualquer uma dessas enzimas CYP. O olaparibe inibiu UGT1A1 *in vitro*, no entanto, simulações de modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK) sugerem que isso não é de importância clínica. Com base na avaliação usando atividade enzimática, o olaparibe não foi um indutor da CYP2C9 ou 2C19.

Interações com transportador de fármacos

O olaparibe também demonstrou ser um inibidor de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 e MATE2K *in vitro*. A relevância clínica destes achados é desconhecida, entretanto, não pode ser excluída a possibilidade de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** aumentar a exposição aos substratos de OATP1B1 (por exemplo, bosentana, glibenclamida, repaglinida, estatinas e valsartana), OCT1 (por exemplo metformina), OCT2 (por exemplo creatinina sérica), OAT3 (por exemplo, furosemida e metotrexato), MATE1 (por exemplo, metformina e cisplatina) e MATE2K (por exemplo metformina). Em particular, devem ser tomadas precauções se **LYNPARZA COMPRIMIDOS** for administrado em combinação com qualquer estatina.

O olaparibe *in vitro* é um substrato e inibe o transportador de efluxo P-gp ($IC_{50} = 76 \mu M$), no entanto, é pouco provável que seja de significância clínica. Os dados *in vitro* também mostram que o olaparibe não é um substrato para OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ou MRP2, é um inibidor fraco de BCRP e não é um inibidor de OATP1B3, OAT1 ou MRP2.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LYNPARZA COMPRIMIDOS deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C a 30°C). Manter na embalagem original para proteger da umidade.

LYNPARZA COMPRIMIDOS tem validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de **LYNPARZA COMPRIMIDOS 150 mg** são verdes a verdes acinzentados, ovais, biconvexos, gravados com “OP150” em um lado e plano no outro lado.

Os comprimidos de **LYNPARZA COMPRIMIDOS 100 mg** são amarelos a amarelos escuros, ovais, biconvexos, gravados com “OP100” em um lado e plano no outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** deve ser iniciado sob o acompanhamento de um médico experiente no uso de medicamentos antineoplásicos.

Deteção de mutações no gene BRCA

O status da mutação no gene BRCA deve ser determinado por um laboratório experiente, utilizando um método validado.

Tratamento de manutenção em monoterapia de câncer de ovário avançado com mutação no gene BRCA recentemente diagnosticado

As pacientes devem ter a confirmação da mutação (identificada por um teste germinativo ou tumoral) no gene de susceptibilidade ao câncer de mama (BRCA), antes do tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** ser iniciado.

Tratamento adjuvante de câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo com mutação BRCA

Os pacientes devem ter a confirmação de uma mutação BRCA (identificada por teste de linha germinativa ou tumor) antes de iniciar o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS**

Câncer de mama metastático HER2 negativo

Os pacientes devem ter a confirmação (identificada por um teste germinativo) da mutação no gene BRCA, antes de iniciar o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS**.

Tratamento de manutenção de adenocarcinoma de pâncreas metastático em primeira linha

Os pacientes devem ter a confirmação da mutação no gene BRCA (identificada por um teste germinativo), antes de iniciar o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS**.

Tratamento em monoterapia para câncer de próstata metastático resistente à castração (CRPCm) e com mutação de genes envolvidos na via de recombinação homóloga (HRR) do DNA

Os pacientes devem ter a confirmação da mutação nos genes de reparo por recombinação homóloga do DNA (HRR) BRCA1/2 e/ou ATM (usando DNA do tumor obtido de amostra do tecido, DNA do tumor circulante (ctDNA) obtido de amostra plasmática ou DNA germinativo obtido do sangue ou outra amostra não tumoral) antes de iniciar o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS**.

Os pacientes com CPRCm que receberam **LYNPARZA COMPRIMIDOS** também receberam concomitantemente um análogo ao hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) ou tinham cirurgia prévia de orquiectomia bilateral.

Modo de usar

VIA ORAL

Este medicamento deve ser engolido inteiro, não deve ser partido, aberto ou mastigado.

LYNPARZA COMPRIMIDOS pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Posologia

Adultos

LYNPARZA COMPRIMIDOS está disponível como comprimidos de 100 mg e 150 mg.

A dose recomendada de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** em monoterapia, em combinação com bevacizumabe para o tratamento de câncer de ovário ou em combinação com abiraterona e prednisona ou prednisolona para o tratamento de câncer de próstata é 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) administrada duas vezes ao dia, equivalente a uma dose diária total de 600 mg. Os comprimidos de 100 mg estão disponíveis para redução de dose.

Duração do tratamento

Tratamento de manutenção em monoterapia de câncer de ovário com mutação no gene BRCA avançado recentemente diagnosticado:

Pacientes podem manter o tratamento por 2 anos ou até a progressão da doença. Pacientes com uma resposta completa (sem evidência radiológica da doença) aos 2 anos devem parar o tratamento. Pacientes com evidência da doença aos 2 anos, as quais, na opinião do médico responsável pelo tratamento, podem obter mais benefícios com o tratamento contínuo, podem ser tratadas além dos 2 anos.

Câncer de ovário recorrente sensível à platina:

É recomendado que o tratamento continue até a progressão da doença de base.

Tratamento de manutenção em combinação com bevacizumabe de câncer de ovário avançado recém diagnosticado:

Pacientes podem manter o tratamento por 2 anos ou até a progressão da doença. Pacientes com uma resposta completa (sem evidência radiológica da doença) aos 2 anos devem parar o tratamento. Pacientes com evidência da doença aos 2 anos e que na opinião do médico responsável pelo tratamento, podem obter mais benefícios com o tratamento contínuo de **LYNPARZA COMPRIMIDOS**, podem ser tratadas além dos 2 anos. Quando o **LYNPARZA COMPRIMIDOS** é usado em combinação com bevacizumabe, consulte a bula de bevacizumabe para informações da dose recomendada.

Câncer de mama metastático HER2 negativo:

É recomendado que o tratamento continue até a progressão da doença de base.

Tratamento adjuvante do câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo com mutação de BRCA

É recomendado que os pacientes sejam tratados por um total de 1 ano ou até a recorrência da doença, o que ocorrer primeiro. Pacientes com câncer de mama com receptor hormonal positivo devem continuar o tratamento concomitante com terapia endócrina de acordo com as diretrizes locais.

Tratamento de manutenção de adenocarcinoma de pâncreas metastático em primeira linha:

É recomendado que o tratamento continue até a progressão da doença de base.

Tratamento em monoterapia para câncer de próstata metastático resistente à castração e com mutação de genes:

É recomendado que o tratamento continue até a progressão da doença de base.

Tratamento em combinação com abiraterona e prednisona ou prednisolona para câncer de próstata metastático resistente à castração:

É recomendado que o tratamento continue até a progressão da doença de base. Quando o **LYNPARZA COMPRIMIDOS** é usado em combinação com **abiraterona**, consulte a bula da **abiraterona** para informações da dose recomendada.

Dose esquecida

Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de **LYNPARZA COMPRIMIDOS**, deve tomar a próxima dose normalmente, dentro do horário programado.

Ajuste de dose

Relacionado à Reações Adversas

O tratamento pode ser interrompido para tratar reações adversas e uma redução da dose pode ser considerada.

A redução de dose recomendada é de 250 mg (um comprimido de 150 mg e um comprimido de 100 mg), duas vezes ao dia (equivalente a um total diário de 500 mg).

Se uma redução adicional de dose for necessária, recomenda-se uma redução para 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), duas vezes ao dia (equivalente a um total diário de 400 mg).

Coadministração com inibidores da CYP3A

A utilização concomitante de inibidores fortes ou moderados da CYP3A não é recomendada, e o uso de agentes alternativos deve ser considerado. Se for necessário coadministrar um inibidor forte da CYP3A, a redução de dose recomendada de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** é de 100 mg (um comprimido de 100 mg), duas vezes por dia (equivalente a uma dose diária total de 200 mg). Se for necessário coadministrar um inibidor moderado da CYP3A, a redução de dose recomendada de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** é de 150 mg (um comprimido de 150 mg), duas vezes por dia (equivalente a uma dose diária total de 300 mg) (ver seções Interações Medicamentosas e Advertências e Precauções).

Populações especiais

Crianças ou adolescentes: LYNPARZA COMPRIMIDOS não é indicado para uso em pacientes pediátricos, pois a segurança e a eficácia de LYNPARZA COMPRIMIDOS em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.

Idosos (> 65 anos): não é requerido ajuste da dose inicial para pacientes idosos. Os dados clínicos em pacientes com 75 anos ou mais são limitados.

Insuficiência Renal: para pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina 31 - 50 mL/min), a dose recomendada de LYNPARZA COMPRIMIDOS é de 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), duas vezes ao dia (equivalente a uma dose diária total de 400 mg). LYNPARZA COMPRIMIDOS não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal terminal (depuração da creatinina $\leq$ 30 mL/min), pois a segurança e farmacocinética não foram estudadas nesses pacientes. LYNPARZA COMPRIMIDOS pode ser administrado em pacientes com insuficiência renal leve (depuração da creatinina 51 - 80 mL/min) sem ajuste de dose (ver seção Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência Hepática: LYNPARZA COMPRIMIDOS pode ser administrado em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (classificação de Child-Pugh A ou B) sem ajuste de dose (ver seção Propriedades Farmacocinéticas). LYNPARZA COMPRIMIDOS não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave (classificação de Child-Pugh C), pois a segurança e farmacocinética não foram estudadas nesses pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo geral das reações adversas ao medicamento

LYNPARZA foi associado com achados laboratoriais e/ou diagnósticos clínicos de gravidade geralmente leve ou moderada (grau CTCAE 1 ou 2) e de um modo geral, a descontinuação do tratamento não foi necessária.

Lista tabulada de reações adversas ao medicamento durante os estudos clínicos

O perfil de segurança é baseado em dados agrupados de 4098 pacientes com tumores sólidos tratados em monoterapia com **LYNPARZA** e 535 pacientes tratadas com **LYNPARZA** em combinação com bevacizumabe e 469 pacientes tratados com **LYNPARZA** em combinação com abiraterona e prednisona ou prednisolona nos estudos clínicos, na dose recomendada.

Quando **LYNPARZA COMPRIMIDOS** é usado em combinação com bevacizumabe para câncer de ovário ou em combinação com abiraterona e prednisona ou prednisolona para câncer de próstata, o perfil de segurança é, de modo geral, consistente com o das terapias individuais.

As seguintes reações adversas foram identificadas nos estudos clínicos completos em pacientes recebendo monoterapia com **LYNPARZA**, onde a exposição dos pacientes é conhecida. As Reações Adversas ao Medicamento estão organizadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA (CSO MedDRA) e então pelo seu termo MedDRA preferencial, na **Tabela 17**. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, os termos preferencias são classificados em ordem decrescente de frequência, e então, em ordem decrescente de gravidade. As frequências da ocorrência de reações adversas são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 17. Reações Adversas ao Medicamento reportadas nos estudos clínicos com Lynparza em monoterapia

Sistema de Classificação de Órgãos MedDRA (SOC MedDRA)	Termo MedDRA	Descrição CIOMS / Frequência Geral (todos os graus CTCAE)	Frequência CTCAE de grau 3 e acima
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Síndrome mielodisplásica/ Leucemia mieloide aguda ^a	Incomum	Incomum

Sistema de Classificação de Órgãos MedDRA (SOC MedDRA)	Termo MedDRA	Descrição CIOMS / Frequência Geral (todos os graus CTCAE)	Frequência CTCAE de grau 3 e acima
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia ^a	Muito comum	Muito comum
	Neutropenia ^a	Muito comum	Comum
	Leucopenia ^a	Muito comum	Comum
	Trombocitopenia ^a	Comum	Comum
	Linfopenia ^a	Comum	Comum
Doenças do sistema imune	Hipersensibilidade ^a	Incomum	Rara
	Angioedema [*]	Rara	-
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Muito comum	Incomum
Doenças do sistema nervoso	Tontura	Muito comum	Incomum
	Cefaleia	Muito comum	Incomum
	Disgeusia ^a	Muito comum	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse ^a	Muito comum	Incomum
	Dispneia ^a	Muito comum	Comum
Doenças gastrointestinais	Vômito	Muito comum	Comum
	Diarreia	Muito comum	Incomum
	Náuseas	Muito comum	Comum
	Dispepsia	Muito comum	Rara
	Estomatite ^a	Comum	Incomum
	Dor abdominal superior	Comum	Rara
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ^a	Comum	Incomum
	Dermatite ^a	Incomum	Rara
	Eritema nodoso	Rara	-
Doenças gerais	Fadiga (incluindo astenia)	Muito comum	Comum

Sistema de Classificação de Órgãos MedDRA (SOC MedDRA)	Termo MedDRA	Descrição CIOMS / Frequência Geral (todos os graus CTCAE)	Frequência CTCAE de grau 3 e acima
Investigações	Creatinina sanguínea aumentada	Comum	Rara
		Incomum	-
	Volume celular médio aumentado		
Doenças vasculares	Tromboembolismo venoso ^a	Comum	Comum

^a SDM/AML inclui termos preferenciais (TPs) de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide. Anemia inclui TPs de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, diminuição do hematócrito, diminuição da hemoglobina, anemia normocítica e diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, Neutropenia inclui TPs de neutropenia febril, neutropenia, infecção neutropênica, sepse neutropênica e contagem de neutrófilos diminuída,; Leucopenia inclui TPs de leucopenia e diminuição da contagem de glóbulos brancos; Trombocitopenia inclui TPs de diminuição da contagem de plaquetas e trombocitopenia. Linfopenia inclui TPs de contagem de linfócito diminuída e linfopenia. Hipersensibilidade inclui TPs de hipersensibilidade a fármacos e hipersensibilidade. Tosse inclui TPs de tosse e tosse produtiva; Dispneia inclui TPs de dispneia e dispneia de esforço. Disgeusia inclui TPs de disgeusia e distúrbio do paladar. Estomatite inclui TPs de úlcera aftosa, ulceração bucal e estomatite. Erupção cutânea inclui TPs de eritema, erupção cutânea exfoliativa, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular e erupção cutânea pruriginosa. Dermatite inclui TPs de dermatite e dermatite alérgica.

Tromboembolismo (venoso) inclui TP de embolismo, embolia pulmonar, trombose, trombose venosa profunda, trombose na veia cava e trombose venosa.

* Conforme observado no ambiente pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda

Em estudos clínicos, em todas as indicações, SDM/AML ocorreu incomumente em pacientes em tratamento e durante o acompanhamento de segurança de 30 dias, e < 1,5% em qualquer momento após o início do olaparibe, incluindo casos ativamente solicitados durante o acompanhamento a longo prazo para a sobrevida global.

Em pacientes com câncer de ovário recidivado sensível à platina *BRCAm*, que receberam pelo menos duas linhas anteriores de quimioterapia com platina e receberam tratamento em estudo até à progressão da doença (estudo SOLO2, com tratamento com olaparibe por ≥ 2 anos em 45% dos pacientes), a incidência de SDM/AML foi de 8% nos pacientes tratados com olaparibe e 4% nos pacientes tratados com placebo no acompanhamento de 5 anos. No braço do olaparibe, 9 dos 16 casos de SDM/AML ocorreram após a interrupção do olaparibe durante o acompanhamento da sobrevida. A incidência de SDM/AML foi observada no contexto da sobrevida global prolongada no braço do olaparibe e do início tardio da SDM/AML. O risco de SDM/AML permanece $< 1,5\%$ nos 5 anos de acompanhamento no contexto da primeira linha quando o tratamento de manutenção do olaparibe é administrado após uma linha de quimioterapia com platina durante uma duração de 2 anos.

Toxicidade hematológica

Anemia e outras toxicidades hematológicas são geralmente de baixo grau (grau 1 ou 2 CTCAE), entretanto, há relatos de eventos grau 3 CTCAE e superiores. A anemia foi a reação adversa de grau ≥ 3 CTCAE mais comumente relatada nos estudos clínicos com o primeiro aparecimento geralmente relatado nos primeiros 3 meses de tratamento. Foi demonstrada uma relação exposição-resposta entre olaparibe e diminuição de hemoglobina. Em estudos clínicos com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** em monoterapia, a incidência de deslocamentos de graus ≥ 2 CTCAE (diminuição) em relação à linha de base em hemoglobina foi 21%, neutrófilos absolutos 17%, plaquetas 5%, linfócitos 26% e leucócitos 19% (todas % aproximadas).

A incidência de elevações no volume corpuscular médio de baixo para normal na linha de base para acima do limite superior normal foi de aproximadamente 51%. Os níveis pareciam voltar ao normal após a interrupção do tratamento e não pareceram ter quaisquer consequências clínicas.

É recomendado o teste basal, seguido pelo monitoramento mensal da contagem sanguínea completa durante os primeiros 12 meses de tratamento e periodicamente após este período, para monitorar as alterações clinicamente significativas em qualquer parâmetro durante o tratamento que possam exigir interrupção ou redução da dose e/ou tratamento posterior (ver seções Advertências e Precauções e Posologia).

Outros Achados laboratoriais

Nos estudos clínicos com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** em monoterapia, a incidência de deslocamentos de grau ≥ 2 CTCAE (elevações) em relação à linha de base foi de aproximadamente 11% para a creatinina sanguínea. Os dados de um estudo duplo-cego controlado por placebo mostraram um aumento médio de até 23% em relação à linha de base, permanecendo consistente ao longo do tempo e voltando à linha de base após a descontinuação do tratamento, sem sequelas clínicas aparentes. 90% das pacientes tinham valores de creatinina com grau 0 CTCAE na linha de base e 10% com grau 1 CTCAE na linha de base.

Náusea e vômito

A náusea foi relatada geralmente muito cedo, iniciando dentro do primeiro mês do tratamento com **LYNPARZA** na maioria das pacientes. O vômito foi relatado cedo, com início nos primeiros dois meses do tratamento com **LYNPARZA** na maioria das pacientes. Ambos náuseas e vômitos foram relatados como intermitentes para a maioria das pacientes.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há tratamento específico para casos de superdosagem com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** e os seus sintomas não foram estabelecidos. No caso de superdosagem, os médicos devem seguir as medidas gerais de suporte e tratamento dos sintomas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618. 0268

Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante - CRF-SP nº 28.847

Fabricado por: AbbVie Ltd. – Barceloneta – Porto Rico

Ou

Fabricado por: AstraZeneca AB - Gärtunavägen - Suécia

Embalado por: AstraZeneca UK Limited – Macclesfield – Cheshire - Reino Unido

Ou

Embalado por: AstraZeneca AB - Gärtunavägen - Suécia

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

LYN_COM025a

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/03/2023.





SAC

@ASTRAZENECA.COM

0800 014 5578



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/03/2019	0222265/19-5	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2017	2033147/17-9	1456 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	29/10/2018	Bula inicial	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg
			30/11/2018	1135435/18-6	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	18/02/2019	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg
11/06/2019	0518083/19-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/05/2019	0437915/19-2	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	16/05/2019	Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg
03/12/2020	4276998201	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/12/2020	4276998201	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/12/2020	6. Interações medicamentosas	VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg

21/01/2021	0273413213	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/02/2020	046678120 6	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	04/01/2021	1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e modo de usar	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg
08/04/2021	1345392211	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/04/2021	1345392211	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/04/2021	2. Resultados de eficácia 9. Reações Adversas	VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg
11/06/2021	2255751/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/04/2021	1555260218	11132 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de fabricação do medicamento	23/04/2021	Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg
			06/03/2020	0711056201	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	17/05/2021	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	

25/08/2021	3345082217	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/08/2021	3345082217	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/08/2021	2. Resultados de eficácia	VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg
26/08/2021	3367382213	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/08/2021	3367382213	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/08/2021	2. Resultados de eficácia - retificação de conteúdo	VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg
03/09/2021	478034213	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/09/2021	478034213	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/09/2021	2. Resultados de eficácia	VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg
17/02;2022	0579823229	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/01/2022	0274441224	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	21/01/2022	6. Como devo usar este medicamento? Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg

20/07/2022	4452360/22-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/11/2021	4724560/21- 3	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	18/07/2022	1. Indicação/1. Para que este medicamento é indicado? 2. Resultados de eficácia 8. Posologia e modo de usar/6. Como devo usar este medicamento? 9. Reações Adversas/8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg
03/08/2022	7157902022	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/08/2022	7157902022	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/08/2022	2. Resultados de eficácia	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg
12/12/2022	5043063220	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/12/2022	5043063220	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/12/2022	2. Resultados de eficácia	VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg
23/01/2023	0068989237	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/02/2022	0698495229	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	23/01/2022	1. Indicação/1. Para que este medicamento é indicado? 2. Resultados de eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções/4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Posologia e modo de usar/6. Como devo usar este medicamento? 9. Reações Adversas/8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg

--	--	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	--	--	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	--	2. Resultados de eficácia	VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg e 150 mg
----	----	--	----	----	--	----	---------------------------	-----	---

Documento Principal - Dossie - SOLO1 CONITEC - 16_NOVEMBRO - Completo

Relatório de auditoria final

2023-11-17

Criado em:	2023-11-17 (Fuso horário do Uruguai)
Por:	Gustavo Aragão (gustavo.aragao@astrazeneca.com)
Status:	Assinado
ID da transação:	CBJCHBCAABAAAnJV0hIExnKKKUVhmKTKkfC7In_Rga2P

Histórico de "Documento Principal - Dossie - SOLO1 CONITEC - 16_NOVEMBRO - Completo"

 Documento criado por Gustavo Aragão (gustavo.aragao@astrazeneca.com)
2023-11-17 - 9:42:42 GMT-3

 Documento enviado por email para Thiago Gonçalves (thiago.goncalves@astrazeneca.com) para assinatura
2023-11-17 - 9:45:16 GMT-3

 Email visualizado por Thiago Gonçalves (thiago.goncalves@astrazeneca.com)
2023-11-17 - 10:01:42 GMT-3

 Documento assinado eletronicamente por Thiago Gonçalves (thiago.goncalves@astrazeneca.com)
Data da assinatura: 2023-11-17 - 10:04:07 GMT-3 - Fonte da hora: servidor

 Contrato finalizado.
2023-11-17 - 10:04:07 GMT-3