

**Data: 11/08/2017**

**NT – 39/2016**

**Solicitante: Dr. Carlos José Cordeiro**

**IIª Vara Cível da Comarca de Uberlândia**

**Número do processo: 5018358-26.2017.8.13.0702**

**Autor: Ministério Público do Estado de Minas Gerais**

**Ré: RN Metropolitan**

|                     |          |
|---------------------|----------|
| <b>Medicamento</b>  | <b>X</b> |
| <b>Material</b>     |          |
| <b>Procedimento</b> |          |
| <b>Cobertura</b>    |          |

**TEMA: Uso de Olarapibe (Lynparza®) no tratamento do câncer de ovário metastático**

### **Sumário**

|   |   |
|---|---|
| 1. Demanda .....                            | 2 |
| 2. Contexto .....                           | 2 |
| 3. Pergunta estruturada .....               | 3 |
| 4. Descrição da tecnologia solicitada ..... | 3 |
| 5. Revisão da literatura.....               | 3 |
| 6. Disponibilidade na ANS/SUS.....          | 4 |
| 7. Recomendação .....                       | 4 |
| Referências .....                           | 5 |

## 1. Demanda

Segundo relatório médico, datado de 24/07/2017 e assinado pelo Dr. Rodolfo Gadia – CRM 36491 – a Sra. [...], 48 anos, é portadora de neoplasia maligna de ovário, com metástase para o peritônio. A doença foi primariamente diagnosticada em 2012, ocasião em que a paciente foi submetida a tratamento cirúrgico e à quimioterapia complementar. Houve recidiva da doença (sem especificação da data) e a paciente recebeu novamente tratamento por quimioterapia com boa resposta e alívio dos sintomas.

Diante disto, segundo o Dr. Rodolfo Gadia, há indicação do uso do medicamento Lynparza® (Olaparibe), uma vez que se trata de doença que se mostrou sensível à quimioterapia com platina e que manifesta mutação do gene BRCA. Ainda segundo o Dr. Rodolfo, o medicamento tem “indicação da ANVISA”, fundamentada em estudos clínicos randomizados. Informa, também, que se trata de “neoplasia maligna com evolução progressiva e prognóstico reservado” e que a paciente precisa da “medicação para melhor controle da doença e aumento na sua sobrevivência”. O médico assistente afirma, também, no referido relatório, que não há no mercado outra medicação que substitua o Lynparza® e que o atraso no início do mesmo pode implicar em progressão mais rápida da doença e colocar em risco a vida da paciente.

## 2. Contexto

O câncer de ovário representa a causa mais comum de morte por câncer ginecológico. Noventa e cinco por cento dos tumores malignos de ovário originam-se nas células epiteliais. Os carcinomas epiteliais serosos de ovário, tubas de Falopio e peritônio são considerados uma única entidade clínica, para a qual se reserva uma mesma estratégia de tratamento.<sup>1</sup> A abordagem cirúrgica é muito importante para o estadiamento da doença e representa a principal arma no tratamento da mesma. A cirurgia consiste na retirada do útero, dos ovários e tubas bilateralmente, além de linfonodos e de possíveis metástases (cirurgia citorrredutora). A cirurgia citorrredutora é complementada com uso de quimioterapia (quimioterapia adjuvante) quando a doença se encontra em estágios avançados (estágios III e IV). Os primeiros agentes quimioterápicos a serem empregados nestas situações (primeira linha) são os do grupo das platinas associados a outro do grupo dos taxanos. A maioria das pacientes evolui com remissão da doença após a quimioterapia de primeira linha. Entretanto, o risco de recidiva da doença é alto<sup>1</sup>. A recidiva da doença ocorre, de modo geral, em até 62% das mulheres com boa resposta ao tratamento inicial com cirurgia e quimioterapia de primeira linha, mas nos casos mais avançados (estágios III ou IV) o índice de recidiva atinge 80 a 85%.

O tratamento da recidiva depende do tempo transcorrido entre o uso do esquema de quimioterapia de primeira linha, sobretudo do uso de platina, e a recorrência do tumor. Tumores

que recorrem seis meses ou mais após o uso de platina, devem ser tratados novamente com este medicamento.

### **3. Pergunta estruturada**

**Paciente: portadora de neoplasia recivante e metastática de ovário, submetida à quimioterapia com boa resposta**

**Intervenção: uso de olaparibe (Lynparsa®)**

**Comparação: tratamento de suporte**

**Desfecho: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos.**

### **4. Descrição da tecnologia solicitada**

Olaparibe é uma droga tóxica para as células (ou, seja, citotóxica) cujo principal mecanismo de ação é a inibição de enzimas envolvidas no reparo das cadeias de DNA. O processo de reparo do DNA nuclear parece estar muito alterado nas células cancerosas e o Olaparibe atua inibindo este processo e levando à morte das células malignas. As enzimas inibidas pelo Olaparibe são reconhecidas pela sigla PARP (polimerase da ribose difosfato de adenosina).

Foi autorizada nos EEUU e, mais recentemente, no Brasil, para ser usada em monoterapia e de forma contínua em portadoras de câncer epitelial de ovário, sensível ao tratamento com platina, que já tenha sido empregada por duas vezes e cujo tumor manifeste mutação do antígeno BRCA.

### **5. Revisão da literatura**

Foi feita uma busca no Uptodate, na revista Prescrire e no PubMed (Medline).

Foi encontrado um ensaio clínico randomizado<sup>2</sup> duplo cego, publicado em 2012, que incluiu 265 mulheres portadoras de tumor epitelial de ovário ou trompas, tratadas por duas vezes (primeira e segunda linhas) com platina e cujo tumor albergava mutação do gene BRCA. As mulheres foram randomizadas para receberem olaparibe (Lynparsa®) ou placebo. O período de acompanhamento foi em média 37 meses.

Após este período, ficou demonstrado que os dois grupos, ou seja o que recebeu olaparibe e o que recebeu placebo, apresentaram o mesmo tempo de sobrevida (média de 29 meses), não tendo havido, portanto, benefício do olaparibe no sentido de reduzir a mortalidade por este tipo de câncer. O tempo de progressão radiológica, ou seja, tempo transcorrido do início das observações até que surgissem alterações em exames radiológicos sugerindo progressão da doença, foi significativamente maior no grupo de mulheres que recebeu olaparibe em relação àquelas que receberam placebo (8,4 meses X 4,8 meses;  $p < 0,001$ ). Este suposto benefício não teve impacto sobre o tempo de vida das pacientes<sup>3</sup>.

Numa análise após o término do estudo (post hoc) com muita possibilidade de vieses, os autores concluíram que o uso de olaparibe pode aumentar o tempo de duração da remissão da doença, até que a mulher venha necessitar de novo ciclo de quimioterapia. Entretanto, esta evidência se mostra muito frágil, em função dos vieses acima citados. E, como já afirmado, não teve impacto sobre a sobrevida global das pacientes.

O uso do olaparibe associa-se a efeitos colaterais e a eventos adversos. Pode ocorrer náuseas, vômitos, diarreia e mucosites. Eventos adversos graves ocorreram em 18% das pacientes que usaram olaparibe contra 9% entre as que usaram placebo. O olaparibe associa-se a aumento do risco de displasia de medula óssea, que pode ser fatal.

## 6. Disponibilidade na ANS/SUS

O Olaparibe (Lynparsa®) foi liberado no Brasil para ser usado em portadoras de câncer avanado de ovário ou trompas em janeiro/2017.

O medicamento não consta no rol de procedimentos de cobertura obrigatória da ANS.

O Olaparibe não foi estudado ainda pela CONITEC e não é liberado para tratamento do câncer avançado de ovário, no âmbito do SUS.

## 7. Considerações/Recomendação

Há evidências de que o uso de Olaparibe **não se associa a benefício clinicamente relevante em portadoras de tumor epitelial avançado de ovário ou trompas**. Não aumenta a sobrevida global. O aumento do tempo livre de progressão radiológica é um desfecho substituto, sem impacto sobre a mortalidade geral.

Além de não ter demonstrado mais eficácia do que o placebo em promover aumento do tempo de sobrevida global, o olaparibe está associado a riscos consideráveis de eventos adversos, alguns bastante graves como a aplasia de medula.

### **O NATS não recomenda.**

Enfatiza-se a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado paliativo, com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, a independência e autonomia do paciente, além de prevenir possíveis eventos colaterais fúteis.

## Referências

- 1) Herzog TJ, Armstrong DK. First-line chemotherapy for advanced (stage III or IV) epithelial ovarian, fallopian tubal, and peritoneal cancer. Literature review current through: Jul 2017. This topic last updated: Aug 09, 2016. Disponível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- 2) Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. N Engl J Med 2012;366:1382-92.
- 3) Olaparib (Lynparsa) Prescrire 2016; 36 (392): 406-410.

## Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al

