

Nota Técnica 23770

Data de conclusão: 15/12/2020 08:55:53

Paciente

Idade: 70 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Serafina Corrêa/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

Tecnologia 23770

CID: C56 - Neoplasia maligna do ovário

Diagnóstico: Neoplasia maligna do ovário.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Olaparibe

Via de administração: ORAL

Posologia: Olaparibe 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) administrado duas vezes ao dia, via oral, por seis meses prorrogáveis.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 06 mês(es)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Olaparibe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Quimioterapia convencional.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Olaparibe

Laboratório: ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA

Marca Comercial: Lynparza®

Apresentação: Olaparibe 150 MG COM REV CT BL AL AL PVC X 56

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 11.396,68

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Olaparibe

Dose Diária Recomendada: 600mg/dia (4cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Olaparibe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O olaparibe é um inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase humanas (PARP-1, PARP-2 e PARP-3) em células tumorais deficientes em BRCA1/2. As PARP são enzimas importantes para o reparo eficiente da quebra de cadeia simples do DNA. 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 (8).

Uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de estimar a eficácia e a segurança de inibidores de polimerase humanas (PARP) no tratamento em pacientes com câncer de ovário. No grupo que comparou olaparibe, o medicamento prolongou a SLP quando associado à terapia convencional e como tratamento de manutenção em mulheres com câncer de ovário recorrente e sensíveis ao composto de platina (HR 0,42; IC95% 0,29-0,60; P<0,001; n=426), mas sem benefício na SG (HR 1,05; IC95% 0,79–1,39; P=0,74; n=426). A terapia foi associada a uma maior incidência de eventos adversos em graus 3 e 4 durante a fase de manutenção do tratamento, mas, de modo geral, apresenta um perfil de tolerabilidade aceitável (9).

Em estudo de fase II, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, foi avaliado o tratamento de manutenção com olaparibe em 265 pacientes com câncer de ovário, recidivado e sensível à platina, com ou sem mutação BRCA1/2, que receberam dois ou mais regimes à base de platina e tiveram uma resposta parcial ou completa ao seu regime à base de platina mais recente. Os pacientes foram randomizados para receber olaparibe, na dose de 400mg duas vezes ao dia, ou placebo. De acordo com os resultados, a SLP foi significativamente maior com olaparibe do que com placebo (8,4 vs. 4,8 meses; HR: 0,35; IC95%: 0,25-0,49; P <0,001). As análises estratificadas mostraram que, independentemente do subgrupo, com ou sem mutação BRCA1/2, os pacientes no grupo do olaparibe tiveram um risco menor de progressão. Contudo, a mediana da sobrevida global foi semelhante nos dois grupos de estudo (29,7 meses no grupo olaparibe e 29,9 meses no grupo placebo; HR:0,94; IC 95%:0,63-1,39; P = 0,75) (10).

Em análise atualizada do estudo anterior, de Ledermann e colaboradores (9), após cinco anos de acompanhamento, foi avaliado a SG dos pacientes em tratamento de manutenção com olaparibe para câncer de ovário, recidivado e sensível à platina. Como o estudo não foi desenvolvido para avaliar a SG, essa análise foi considerada descritiva e os valores de p são nominais. Conforme os resultados da SG, após 77% da maturidade dos dados, foi observada uma vantagem em todos os pacientes tratados com olaparibe de versus placebo (29,8 vs 27,8 meses; HR 0,73; IC95%: 0,55 - 0,96; p nominal = 0,025, que não atingiu o limite exigido para significância estatística [p <0,095]). Em contrapartida, quando a análise foi estratificada para os pacientes sem mutação BRCA, não foi observado benefício na SG para pacientes tratados com olaparibe em comparação ao placebo (24,5 vs 26,6 meses; HR 0,83; IC95%: 0,55 - 1,24; p nominal = 0,37)(11).

Em outro estudo, foi apresentado dados da análise final de SG dos estudos anteriores (10,11), com 79% de maturidade, confirmando os resultados da ausência de benefício na SG para pacientes com câncer de ovário, recidivado e sensível à platina, sem mutação BRCA 1/2, tratados com olaparibe em comparação ao placebo (24,5 vs 26,6 meses; HR 0,84; IC95%: 0,57 - 1,25; p nominal = 0,39)(12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: Olaparibe

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Os resultados apresentados são pouco robustos para comprovação dos benefícios da tecnologia na condição em tela, com evidências limitadas. Existe benefício em sobrevida livre de progressão. Entretanto, não foi demonstrado efeito em um desfecho mais robusto, como a sobrevida global em pacientes com neoplasia sem mutação BRCA1/2, como o caso em tela. Por fim, vale mencionar que o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. Lancet. 2009; 17;374(9698):1371-82.
2. American Cancer Society (ACS). [homepage na internet].Key Statistics for Ovarian Cancer. [acesso em 13 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/key-statistics.html>
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage na internet]. Estatísticas de Câncer no Brasil. [acesso em 13 de outubro de 2020]. Disponível em:<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
4. Derchain SFM, Duarte-Franco E, Sarian LO. Panorama atual e perspectivas em relação ao diagnóstico precoce do câncer de ovário. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009; 31(4): 159-63.
5. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. 2019 [acesso em 13 de outubro de 2020]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_NeoplasiaMalignaEpitelialdeOvario_2019.pdf
6. Estevez Diz MDE, Lago S, Azevedo CR et al.Ovário: tumores epiteliais e tumores de baixo potencial maligno. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes SBOC. 2020.[acesso em 13 de outubro de 2020]. Disponível em: https://www.s boc.org.br/images/diretrizes/lote-7/C/Diretrizes_SBOC_2020_-_Ov%C3%A

7. [National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practices Guidelines in Oncology \(NCCN Guidelines\): Ovarian Cancer. 2020](#) [acesso em 13 de outubro de 2020]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
8. UpToDate. Olaparib: Drug information [citado em 13 de outubro de 2020]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/olaparib-drug-information?search=olaparib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F26853183
9. Wiggins AJ, Cass GKS, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 20 (5):CD007929.
10. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1382-1392.
11. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1579–89.
12. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *British Journal of Cancer* 2018; 119:1075–1085.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Olaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer (TA620). Technology appraisal guidance [acesso em 13 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/chapter/1-Recommendations>

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico afirmando o diagnóstico de neoplasia de ovário. submetida a tratamento prévio com três linhas de quimioterapia e apresentou recidivas frequentes. Ainda, apresentou toxicidade importante aos quimioterápicos utilizados. Conforme informações presentes no laudo médico, a neoplasia da autora é platino-sensível, sem mutações nos genes BRCA 1 ou 2 e encontra-se em bom estado funcional (ECOG 0) na maior parte do tempo (exceto nos períodos iniciais após quimioterapia).

O câncer epitelial de ovário é a doença maligna ginecológica mais letal e a quinta causa mais comum de câncer em mulheres (1,2). No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima-se que, para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil

6.650 novos casos de câncer de ovário, com um risco estimado de 6,18 casos a cada 100 mil mulheres. O risco de uma mulher desenvolver câncer de ovário durante sua vida é de 1 em 78. A chance de uma mulher morrer de câncer de ovário é de cerca de 1 em 108. Esse tipo de câncer se desenvolve principalmente em mulheres mais idosas. Cerca de metade delas são diagnosticadas com câncer de ovário em torno de 63 anos ou mais, entretanto, 10% dos casos são síndromes hereditárias que, na maioria das vezes (65 a 75%), são decorrentes de mutações nos genes Breast Cancer 1 (BRCA1) e Breast Cancer 2 (BRCA2), nesses casos, o diagnóstico costuma ocorrer em idades menos avançadas (2-4).

O tratamento padrão de primeira linha do câncer de ovário avançado é feito com carboplatina e paclitaxel. A escolha do tratamento na recidiva depende basicamente da resposta ao tratamento prévio. Classificam-se as pacientes em sensíveis, resistentes ou refratárias à quimioterapia com composto de platina de acordo com o intervalo livre de progressão. Se a recidiva ocorrer em seis meses ou mais, as pacientes são consideradas sensíveis; se ocorrer em menos de seis meses, resistentes; e se não houver resposta ou se houver progressão tumoral durante a quimioterapia, refratárias. A resistência ao tratamento prévio com composto de platina é um importante fator prognóstico e preditivo (5).

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), publicadas pelo Ministério da Saúde em 2019, na doença recorrente sensível a composto de platina, semelhante ao caso em tela, a citorredução secundária, quando indicada, deve ser seguida de nova quimioterapia com esse quimioterápico. Estudos sugerem que, quanto mais distante do tratamento inicial, isto é, quanto maior o intervalo livre do composto de platina, maior a taxa de resposta com a reintrodução deste quimioterápico. As opções de quimioterapia são carboplatina e paclitaxel ou gencitabina ou carboplatina e doxorrubicina lipossomal peguilada. Na DDT, menciona-se que são necessários mais estudos para avaliação da efetividade na prática clínica do medicamento olaparibe (5). Em contrapartida, o olaparibe é recomendado pelas diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e diretrizes internacionais da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), para pacientes platino-refratários ou platino-resistentes e portadores de mutação BRCA1/2 (6,7).