

Nota Técnica 93965

Data de conclusão: 06/09/2022 14:00:49

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 93965

CID: C56 - Neoplasia maligna do ovário

Diagnóstico: Neoplasia maligna de ovário

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): biópsia

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: OLAPARIBE

Via de administração: VO

Posologia: olaparibe 150mg, tomar 2 comprimidos, VO, de 12/12 horas, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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? Sim

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? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: OLAPARIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: OLAPARIBE

Dose Diária Recomendada: -

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 (12). 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.

Para a presente nota técnica avaliou-se a utilização de olaparibe no tratamento de manutenção do adenocarcinoma de ovário recidivado e sensível a regimes baseados em platina. Pujade-Lauraine e colaboradores (2017) realizaram ensaio clínico randomizado, duplo-cego, internacional, multicêntrico de fase 3 (denominado SOLO2/ENGOT-Ov21), financiado pela empresa AstraZeneca (13). Nele, foram incluídas participantes com diagnóstico de câncer de ovário recidivado, sensível à platina, e portadores de mutação BRCA1/2, previamente tratadas com, pelo menos, duas linhas de quimioterapia (ECOG 0-1). As participantes (n=295) foram randomizadas em dois grupos (2:1): olaparibe (na dose de 300 mg ao dia) ou placebo. O tratamento com olaparibe prolongou a sobrevida livre de progressão da doença quando comparado ao placebo (19,1 vs. 5,5 meses; razão de riscos/HR de 0,30; IC95% 0,22 a 0,41; $P < 0,0001$) às custas de importantes eventos adversos. Os eventos adversos mais comuns foram anemia (19% vs. 2%), fadiga ou astenia (4% vs. 2%) e neutropenia (5% vs. 4%). Eventos adversos graves também foram mais frequentes no grupo tratado com olaparibe (18% vs. 8%) com destaque para anemia (4% dos pacientes tratados com olaparibe), dor abdominal (2%) e obstrução intestinal (2%). Um paciente no grupo de olaparibe teve um evento adverso relacionado ao tratamento (leucemia mieloide aguda) que resultou em óbito.

Poveda e colaboradores divulgaram resultados preliminares (na forma de resumo em congresso) acerca do impacto do tratamento de manutenção com olaparibe na sobrevida global dos pacientes incluídos no estudo SOLO2/ENGOT-Ov21 (14). Sobrevida global foi um desfecho secundário do estudo. Depois do acompanhamento médio de 65 meses, verificou-se que olaparibe, quando comparado ao placebo, prolongou sobrevida global (51,7 vs. 38,8 meses; HR de 0,74; IC95% de 0,54 a 1,00; $P = 0,0537$) de forma que 42,1% dos pacientes tratados com olaparibe, comparado a 33,2% dos pacientes que utilizaram placebo, estavam vivos no final do estudo. Ainda, é digno de nota que a terapia de manutenção com olaparibe não impactou, de forma negativa ou positiva, a qualidade de vida relacionada à saúde das participantes do estudo SOLO2/ENGOT-Ov21 (15).

Ledermann e colaboradores publicaram resultados de ensaio clínico randomizado com 300 mulheres também patrocinado pela farmacêutica Astrazeneca, que avaliou o uso de olaparibe como manutenção em mulheres que apresentaram recidiva de câncer de ovário de alto grau sensível à platina, com ou sem mutação BRCA (16). Esse estudo avaliou o tratamento de manutenção com olaparibe 400 mg por via oral duas vezes ao dia ou placebo. Como resultados, foi observado melhora na SLP (oito versus cinco meses; HR de 0,35; IC95% 0,25 a 0,49) para progressão ou morte. No entanto, na análise de SG, secundária no estudo, não foi encontrada nenhuma diferença entre o grupo que olaparibe e o grupo placebo: 30 meses para ambos (HR 0,94; IC95% 0,63 a 1,39). O acompanhamento mais longo com olaparibe evidenciou uma modesta diferença da SG: HR 0,73 (IC95% 0,55 a 0,95), sendo que nesta análise o limite da significância estatística predefinida pelo estudo não foi atingida (17).

Metanálise de ensaios clínicos randomizados, publicada em 2019, investigou o risco de anemia e fadiga em pacientes tratados com olaparibe. Foram incluídos nove ensaios clínicos randomizados, totalizando 2.074 pacientes com diagnóstico de câncer avançado de ovário, estômago, próstata, pulmão ou mama. Olaparibe, em comparação ao placebo, aumentou risco de fadiga tanto geral quanto incapacitante (risco relativo de 1,24; IC95% 1,10 a 1,39 e RR de 1,71; IC95% 1,06 a 2,77, respectivamente), bem como de anemia de todos os graus e de alto grau (RR de 2,10; IC95% 1,48 a 2,98 e RR de 3,15; IC95% 1,73 a 5,71, respectivamente) (18). Constatou-se que é improvável que o tratamento com olaparibe não traga prejuízos à qualidade de vida dos pacientes.

Wiggins e colaboradores (2015) conduziram uma revisão sistemática do grupo Cochrane, com o objetivo de estimar a eficácia e a segurança de inibidores de polimerase humanas (PARPi) no tratamento de pacientes com câncer de ovário recidivado e platino-sensível (19). Na época, foram encontrados quatro ensaios clínicos randomizados, totalizando 599 mulheres. O olaparibe, como terapia de manutenção, prolongou a sobrevida livre de progressão da doença (HR de 0,42; IC95% de 0,29 a 0,60; $P < 0,001$; $n=426$), mas sem benefício na sobrevida global (HR de 1,05; IC95% de 0,79 a 1,39; $P=0,74$; $n=426$). A terapia foi associada a maior incidência de eventos adversos moderados a graves mas, de modo geral, apresentou perfil de tolerabilidade aceitável.

Guo e colaboradores (2018) realizaram revisão sistemática e meta-análise acerca da utilização de olaparibe no tratamento de cânceres (20). Foram identificados oito ensaios clínicos randomizados, envolvendo um total de 1.957 pacientes. A análise combinada dos dados evidenciou aumento estatisticamente significativo em sobrevida livre de progressão da doença (HR de 0,62; IC95% de 0,47 a 0,82; $P=0,001$) e de sobrevida global (HR de 0,82; IC95% de 0,73 a 0,93; $P=0,001$) nos pacientes tratados com olaparibe quando comparado com a terapia sem olaparibe.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho em sobrevida livre da progressão e discreto ganho de sobrevida global, quando comparado ao placebo, no tratamento de manutenção de pacientes adultos com diagnóstico de câncer de ovário recidivado e platino-sensível.

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

Conclusão

Tecnologia: OLAPARIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A avaliação dos resultados das evidências clínicas do uso de olaparibe na manutenção de pacientes adultas com câncer de ovário recidivado e platino-sensível apontam que o fármaco aumenta a sobrevida livre de progressão, no entanto as evidências são limitadas e pouco robustas na comprovação da sobrevida global.

Ainda, é importante considerar que trata-se de fármaco de alto custo e com perfil de custo-efetividade desfavorável; embora inexistam avaliações para realidade brasileira, países de mais renda como o Canadá e a Inglaterra não consideraram a terapia custo-efetiva ou apenas permitiram sua incorporação após desconto de preço. 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. Hennesy 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. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. Nat Rev Dis Primers. 2016 Aug 25;2:16061.
7. Vitale SG, Marilli I, Lodato M, Tropea A, Cianci A. The role of cytoreductive surgery in advanced-stage ovarian cancer: a systematic review. Updat Surg. 2013 Dec;65(4):265-70.
8. 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.sbec.org.br/images/diretrizes/lote-7/C/Diretrizes_SBOC_2020_-_Ov%C3%A1rio_epitelial.pdf
9. 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
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Lynparza for Ovarian Cancer (Resubmission). [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_olaparib_lynparza_resub_fn_rec.pdf

11. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. [Internet]. Brasil; 2019. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2019/ddt_neoplasiamalignaepitelialdeovario_2019.pdf
12. UpToDate. Olaparib: Drug information [citado em 13 de outubro de 2020]. Disponível em em: <https://www.uptodate.com/contents/olaparib-drug-information> .
13. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Poveda A, Pignata S, Friedlander M, Colombo N, Harter P, Fujiwara K, Ray-Coquard I, Banerjee S, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Pautier P; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. 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. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):e510. PMID: 28754483.
14. Poveda, A., Floquet, A., Ledermann, J. A., Asher, R., Penson, R. T., Oza, A. M., ... & Pujade-Lauraine, E. (2020). Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation.
15. Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, Davies L, Bloomfield R, Hilpert F, et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1126–34.
16. 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.
17. 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. *Br J Cancer.* 2018;119:1075–1085.
18. Ruiz-Schutz VC, Gomes LM, Mariano RC, de Almeida DV, Pimenta JM, Dal Molin GZ, et al. Risk of fatigue and anemia in patients with advanced cancer treated with olaparib: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;141:163–73.
19. Wiggins AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5).
20. 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;10:2553.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Olaparib for maintenance treatment of

relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620>.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - LAUDO11) descrevendo ser portadora de carcinoma seroso de alto grau de ovário (CID10: C61) com doença em estágio clínico IV. Teve seu diagnóstico em 2008 quando realizou ooforectomia e quimioterapia adjuvante. Apresentou progressão de doença com carcinomatose peritoneal em 2021 sendo tratada com quimioterapia paliativa com paclitaxel por 6 ciclos. Apresenta mutação somática no gene BRCA (não especificado no laudo de mutação BRCA1 ou BRCA2). Nessa situação pleiteia tratamento paliativo com olaparibe.

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). Ao tratamento, as pacientes costumam ter boa resposta; todavia, é alto o índice de recidiva, que são mais frequentes entre o primeiro e o segundo ano após o tratamento. Estudos demonstram que na maior parte das vezes o padrão da falha terapêutica é loco-regional (6,7).

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, deve ser seguida de nova quimioterapia com esse quimioterápico (5). 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 doxorubicina lipossomal peguilada.

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 (8,9). Para o

tratamento de manutenção da recidiva, as pacientes devem receber, pelo menos, quatro ciclos de quimioterapia à base de platina antes de iniciar o tratamento com olaparibe, necessariamente iniciada dentro de oito semanas após a última dose de quimioterapia à base de platina (10).

Ainda, segundo as DDT, o tratamento hormonal é uma possibilidade em pacientes com doença em progressão e oligossintomáticas. Estudos observacionais com tamoxifeno demonstraram a atividade do medicamento, e uma revisão sistemática do grupo Cochrane mostrou resposta objetiva em 10% dos casos. Um estudo randomizado comparando tamoxifeno com quimioterapia na condição supracitada também demonstrou a atividade da hormonioterapia, cuja sobrevida livre de progressão foi menor, porém sem diferença em sobrevida global e com menor toxicidade relacionada. Estudos menores também já demonstraram atividade de inibidores de aromatase (5).