

NOTA TÉCNICA 4077**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

SOLICITANTE: MM. JUÍZ DE DIREITO Dr Carlos José Cordeiro

PROCESSO Nº.:50591158620228130702

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Uberlândia

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: AEPFM

IDADE:72 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Olaparibe (Lynparza)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): neoplasia de cólon recidivada

FINALIDADE / INDICAÇÃO: carcinomatose peritoneal

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM – 36491

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0004077

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

A patologia que acomete a autora se enquadra nos requisitos para fazer jus à cobertura do medicamento em questão?

R: Não

(ii) A autora atende à DUT 64 da ANS?

R: Não

(iii) Há comprovação de benefícios obtidos com o uso do medicamento Olaparibe para tratamento de carcinomatose peritoneal?

R: Não

(iv) O medicamento pode ser considerado off label (experimental)?

R: No caso de neoplasia de colon sim .

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Trata-se de 72 anos portadora de neoplasia de cólon recidivada metastática submetido a cirurgia 11/2019 seguido de quimioterapia. Em 09/2020 apresentou recidiva peritoneal da doença sendo submetida a peritonectomia + quimioterapia intraperitoneal hipertérmica . Em abril de 2021 apresentou recidiva pulmonar , abdominal , linfonodal. De abril de 2021 a agosto de 2022 foi submetida a três linhas de tratamento diferentes mostrando sinais de progressão da doença. Após avaliação especialista Dr Fernando Sabino prescrito olaparide. Após utilização do medicamento relata de estabilidade dos sítios tumorais e melhora clínica da paciente (relatórios médicos assinado pelo CRM -MG36491e CRM DF-13901). Nos documento enviados não consta nenhum exame imagem/bioquímico que comprove a melhora descrita no relatório médico após o uso da medicação solicitada. De acordo com relato da paciente o médico especialista forneceu duas caixas da medicação para que iniciasse o uso.

Evolução da paciente

11/2019- diagnostico tratada com cirurgia e quimioterapia.

09/2020 – recidiva com necessidade de nova cirurgia + quimioterapia.

04/2021- recidiva pulmonar, linfonodal, abdominal

04/2021/ 08/2022 primeira nova quimioterapia.

04/2021/ 08/2022 segunda nova quimioterapia.

04/2021/ 08/2022 terceira nova quimioterapia.

08/2022 – uso de Lynparza

Paciente encontra-se na sexta linha de tratamento sem controle da doença

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 efi-

ciente 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. Para a presente nota técnica avaliou-se a utilização de olaparibe no tratamento de manutenção do adenocarcinoma de ovário recidivo e sensível a regimes baseados em platina. PujadeLauraine e colaboradores (2017) realizaram ensaio clínico randomizado , duplo-cego, internacional, multicêntrico 2 e de fase 3 (denominado SOLO2/ENGOT-Ov21), **financiado pela empresa AstraZeneca** . Nele, foram incluídas participantes com diagnóstico de **câncer de ovário** recidivo, 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 . 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 .

Meta-análise de ensaios clínicos randomizados, publicada em 2019, investigou o risco de anemia e cansaço 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 com IC95% de 1,10 a 1,39 e RR de 1,71 com IC95% de 1,06 a 2,77, respectivamente), bem como de anemia de todos os graus e de alto grau (RR de 2,10 com IC95% de 1,48 a 2,98 e RR de 3,15 com IC95% de 1,73 a 5,71, respectivamente). 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 recidivo e platinossensível (15). 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. Mais recentemente, Guo e colaboradores (2018) realizaram revisão sistemática e meta-análise acerca da utilização de olaparibe no tratamento de cânceres . 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 com IC95% de 0,47 a 0,82; $P = 0,001$)

e de sobrevida global (HR de 0,82 com IC95% de 0,73 a 0,93; P=0,001) nos pacientes tratados com olaparibe quando comparado com a terapia sem olaparibe. .

Targeted agents in older patients with gastrointestinal cancers - An overview (dados compilados)

Agentes direcionados têm sido cada vez mais usados em diferentes malignidades e estão associados a melhores resultados de sobrevida, incluindo cânceres gastrointestinais. Seu uso no tratamento de pacientes idosos é atraente devido ao seu perfil de toxicidade favorável. Nos últimos anos, esse subgrupo de pacientes vem despertando interesse crescente pela representatividade e necessidades clínicas específicas. No entanto, a falta de dados sobre eficácia e segurança dos tratamentos padrão em pacientes idosos dificulta a tomada de decisão adequada baseada em evidências, deixando a maioria das recomendações terapêuticas extrapoladas a partir de ensaios de registro com baixa representação de pacientes idosos e frágeis. No entanto, mesmo que a maioria das decisões sobre o uso de agentes direcionados em pacientes idosos com câncer gastrointestinal permaneça guiada por subanálises de grandes estudos, **os dados de estudos recentes específicos para adultos mais velhos estão começando a surgir, particularmente no câncer color-retal**. Esta revisão tem como objetivo resumir as evidências existentes sobre o tratamento de pacientes idosos com carcinomas gastrointestinais (cólon e reto, estômago, esôfago, fígado e pâncreas) com agentes direcionados (cetuximabe, panitumumabe, bevacizumabe, ramucirumabe, aflibercept, regorafenibe, encorafenibe, trastuzumabe, sorafenibe, lenvatini-be, cabozantinibe, erlotinibe, olaparibe) e colocar as evidências em uma perspectiva de oncologia geriátrica.

Após os resultados do estudo POLO de fase III, o olaparibe foi

aprovado para o tratamento de manutenção do câncer pancreático metastático com mutação germinativa BRCA1/BRCA2 e ausência de progressão para quimioterapia de primeira linha à base de platina [97]. Neste estudo, pacientes ≥ 65 anos representaram 26,6% da população estudada. Neste subgrupo a taxa de sobrevida livre da doença de 2 anos favoreceu a manutenção do olaparibe em comparação com o placebo (21% versus 0%) [98]. Com relação à segurança, a incidência de efeitos colaterais foi consistente entre as faixas etárias, com colaterais de grau 3–4 ocorrendo ligeiramente mais frequentemente no grupo mais velho (43% versus 38%). **Não houve diferenças significativas nas medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde entre o olaparibe e placebo ou entre faixas etárias . Em conclusão, os dados em olaparibe neste cenário são relativamente recentes e limitados ao principal julgamento.** Apesar dos resultados encorajadores das análises de subgrupos da A.R. Monteiro, R. S. Conde, R. Basto e cols. *Jornal de Oncologia Geriátrica* xxx (xxxx) xxx10

No ensaio POLO, os números são pequenos, limitando a interpretação [99]. No entanto, olaparibe de manutenção deve ser considerado como uma opção para pacientes mais velhos

pacientes com mutação germinativa BRCA1/BRCA2 e que são considerados aptos o suficiente para continuar o tratamento após a quimioterapia inicial à base de platina. Certos efeitos colaterais como fadiga, anemia e diarreia podem ser preocupantes e devem ser avaliados rotineiramente.

Conclusão:

Apesar de uma consciência crescente da idade biológica como uma chave de decisão importante no manejo de pacientes com câncer, evidências sobre a eficácia e a **segurança de agentes direcionados em pacientes idosos com câncer gastrointestinal permanece limitada**. Nos últimos anos, foram apresentados os resultados de alguns ensaios clínicos com agentes direcionados em pacientes idosos. Esses são predomi-

nantemente de braço único, fase II, ensaios acadêmicos, principalmente limitado a pacientes com tumores colorretais metastáticos. Randomizado ensaios de fase III ainda são escassos. Além disso, apesar das diretrizes internacionais e recomendações, medições rotineiras de IG e qualidade de vida nãoa inda foi implementado rotineiramente e poucos ensaios clínicos integrados esses parâmetros no desenho do estudo . Dadas essas ressalvas, a clínica julgamento tem um papel importante na tomada de decisão e é freqüentemente baseado em dados extrapolados de pacientes mais jovens e aptos. Dados do mundo real, ainda a maioria das evidências existentes, pode abordar algumas das lacunas nas evidências dos ensaios e fornecer uma janela para o complexo processo de tratamento de pacientes idosos. Em comparação com a quimioterapia, a toxicidade de agentes visados tem um espectro diferente, mas não deve ser negligenciado e, ao contrário da quimioterapia, não há ferramentas para ajudar a prever o risco de eventos adversos de agentes-alvo. Esforços futuros devem se concentrar não apenas na inclusão de pacientes idosos em grandes estudos para melhor atender às necessidades clínicas e preferências pessoais dessa população, mas também no planejamento e na condução multicêntrica, estudos mais extensos e específicos de pacientes mais velhos que integram parâmetros de GA e abordam resultados geriátricos importantes, como conclusão do tratamento, adaptação da dose, toxicidades de todos os graus, manutenção da função

SOBRE A ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA NO SUS

É importante esclarecer, que a assistência oncológica no SUS não se constitui em assistência farmacêutica, a que, no geral e equivocadamente, se costuma resumir o tratamento do câncer. Ela não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápi-

cos e iodoterápicos). Para esse uso, eles são informados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIASUS); devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e são ressarcidos conforme o código da APAC. Para o tratamento do câncer é necessária a “assistência oncológica” (e não simplesmente a “assistência farmacêutica”), assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. **Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital.** Além do mais, os procedimentos que constam na tabela do SUS não se referem a medicamentos, mas, sim, a indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo informar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. **Ou seja, os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos.** Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integrados pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica está formada por

estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento. Essa assistência abrange sete modalidades integradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos. O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado.

(Conforme pode ser visto na página: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).

A guarda e aplicação de quimioterápicos são procedimentos de risco, para os doentes e profissionais, razão por que exige pessoal qualificado e experiente, sob supervisão médica, ambiente adequadamente construído e mobiliado para tal (a Farmácia Hospitalar e a Central de Quimioterapia) e procedimentos especificamente estabelecidos por normas operacionais e de segurança. A Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004, da ANVISA, é uma dessas regulamentações. O adequado fornecimento de medicamentos antineoplásicos deve ser feito diretamente pelo estabelecimento de saúde e por ciclo, dado que eles têm prazo de validade; são administrados ou tomados a intervalos regulares; exigem dispensação pós-avaliação médica periódica da resposta terapêutica, previamente à prescrição; podem ser suspensos por toxicidade ou progressão tumoral e requerem acondicionamento e guarda em ambiente de farmácia hospitalar, muitos deles exigindo condições específicas de temperatu-

ra, umidade e luminosidade, com risco de perda de sua ação terapêutica. Há de se atentar para isso, para que se evite um nítido desperdício de recursos públicos também pelo fornecimento de medicamentos a preços comerciais, mormente com indicação questionável, e ainda mais individualmente, sem duração de uso especificada, pois inexistente quimioterapia por tempo indefinido ou indeterminado em oncologia, devido toda quimioterapia, de qualquer finalidade, ter intervalos de tempo e duração previamente planejados, seja pelo estabelecido a partir do comportamento biológico do tumor, seja pelo prognóstico do caso. Assim, cabe às secretarias estaduais e municipais de Saúde organizar o atendimento dos pacientes na rede assistencial, definindo para que hospitais os pacientes, que precisam entrar no sistema público de saúde por meio da Rede de Atenção Básica, deverão ser encaminhados. Para acesso ao mapa relacionando todas as unidades credenciadas para o atendimento do câncer que integram a rede do SUS em cada estado, <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/>.

IV – CONCLUSÕES:

- ✓ Paciente encontra-se na sexta linha de tratamento para neoplasia de cólon recidivada
- ✓ Na literatura consultada não existem evidências para recomendar a medicação solicitada
- ✓ É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento oncológico pelo SUS, o mesmo deverá estar matriculado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na área de Alta Complexidade em Oncologia, na região onde reside e estar sendo acompanhado pela equipe médica, que prescreverá o tratamento conforme protocolos clínicos previamente padronizados.

- ✓ A instituição tem autonomia da prescrição e será ressarcida de acordo com tabela do SUS
- ✓ O Os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia,
- ✓ Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital
- ✓ Assim caso o Hospital que assiste o paciente não tenha incorporado o medicamento em seu estabelecimento, sugere-se ao médico prescritor, quanto à possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado. Uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado. Entretanto, para o tratamento de diversos tipos de câncer, existe uma gama de medicamentos antineoplásicos (quimioterápicos) que são fornecidos pelos hospitais credenciados (CACON e UNACON)
- ✓ É importante informar que cabe aos CACONS/UNACONS a elaboração do protocolo interno de padronização de medicamentos.
- ✓ A prescrição deverá ser encaminhada ao CACON, a prescrição é prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. No caso da instituição não ter adotado a incorporação do medicamento tem autonomia para solicitar.

V – REFERÊNCIAS:

- ✓ Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. [Internet]. Brasília – DF; 2014 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf

- ✓ Monteiro AR, Conde RS, Basto R, Sclafani F, Deleporte A, Hendlisch A, Dal Lago L. Targeted agents in older patients with gastrointestinal cancers - An overview. J Geriatr Oncol. 2021 Nov;12(8):1240-1252. doi: 10.1016/j.jgo.2021.06.013. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34226158

- ✓ Nota Técnica 60455 - CNJ

VI – DATA: 10 /07 /2023

NATJUS TJMG