

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LYNPARZA (OLAPARIB)

No tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração e mutações BRCA1/2 (germinativas e/ou somáticas) que progrediram após terapia prévia que incluía um novo agente hormonal

Avaliação do financiamento de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

22/01/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 16/01/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Olaparib

Nome do medicamento: Lynparza

Apresentações:

Lynparza - 56 unidades, comprimido revestido por película, doseados a 100 mg, registo n.º 5751029;

Lynparza - 56 unidades, comprimido revestido por película, doseados a 150 mg, registo n.º 5751037;

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Lynparza é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração e mutações BRCA1/2 (germinativas e/ou somáticas) que progrediram após terapia prévia que incluía um novo agente hormonal.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Lynparza (Olaparib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração e mutações BRCA1/2 (germinativas e/ou somáticas) que progrediram após terapia prévia que incluía um novo agente hormonal.

Concluiu-se por sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do olaparib face aos comparadores abiraterona ou enzalutamida.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Lynparza (Olaparib), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro da próstata é o tumor mais frequentemente diagnosticado no homem e representa a terceira causa de morte por cancro nos países desenvolvidos.

Em Portugal, segundo dados do Registo Oncológico Nacional, são diagnosticados 5140 novos casos por ano, o que corresponde a uma incidência de 50,1 casos por cada 100 000 habitantes. Em 2015 verificaram-se 1723 óbitos por cancro da próstata, correspondendo a uma taxa de mortalidade padronizada de 19,3 óbitos por 100 000 habitantes.

O cancro de próstata metastático resistente à castração é uma doença heterogénea. A presente indicação aplica-se ao subgrupo de doentes com cancro de próstata metastático resistente à castração, associado a alterações genéticas nos genes *BRCA 1/2*. Estes genes estão envolvidos no processo de reparação de dano de ADN por via da recombinação homóloga, e a existência de mutações nestes genes associa-se a um maior risco de desenvolvimento de cancro da próstata. Habitualmente, os casos de cancro de próstata associados a variantes patogénicas nos genes *BRCA 1 e 2*, são diagnosticados em idade mais jovem e com um comportamento mais agressivo.

O carcinoma da próstata metastático continua a ser um problema, pelo número de homens afetados e pelo impacto na sua qualidade de vida. O osso é a principal localização metastática do cancro da próstata. As metástases ósseas podem causar dor, limitação funcional e hipercalcemia, além de situações mais graves pela morbidade que acarretam, como fraturas patológicas ou compressão medular.

A doença atinge homens na sua maioria aposentados ou pré-aposentados. Esse peso reflete-se também nos cuidadores do doente e nos recursos que se torna necessário mobilizar. Embora inicialmente a doença possa ser assintomática, os doentes acabam por desenvolver complicações ligadas com a metastização óssea. A dor é a manifestação mais frequente. A dor crónica não controlada tem um impacto relevante na qualidade de vida do doente e da sua família.

A população de doentes com carcinoma da próstata metastático é muito heterogénea. Vários fatores prognósticos têm sido sugeridos. A localização e volume de doença são relevantes, mas não existe consenso quanto à sua definição. Nos ensaios clínicos o número e localização das metástases ósseas e a presença de doença visceral são os mais usados.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

No carcinoma da próstata metastático a abordagem clínica é dependente da resposta ao tratamento hormonal. A redução da produção testicular de testosterona é a principal abordagem terapêutica. Na maioria dos casos, esta é conseguida pela manipulação farmacológica do eixo hipotálamo-hipofisário por intermédio de análogos ou antagonistas da LHRH. O desenvolvimento de resistência à castração é um marcador de agravamento de doença, com efeito pejorativo sobre o prognóstico.

O cancro da próstata é conhecido como sendo sensível aos androgénios e responder à inibição da sinalização dos recetores de androgénios. Apesar dos baixos ou indetetáveis níveis séricos de androgénios, a sinalização dos recetores de androgénios continua a promover a progressão da doença. A estimulação do crescimento das células tumorais, através do recetor de androgénio, requer localização no núcleo e ligação ao ADN.

Olaparib é um inibidor potente das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP-1, PARP-2 e PARP-3) humanas e foi demonstrado que *in vitro* inibe o crescimento de linhas celulares tumorais selecionadas e *in vivo* o crescimento do tumor, seja como monoterapia ou em combinação com quimioterapias estabelecidas. As PARPs são necessárias para a reparação eficiente das quebras na cadeia simples do ADN e um aspeto importante na reparação induzida pelas PARP requer que, após a modificação da cromatina, a PARP se automodifique e se dissocie do ADN para facilitar o acesso às enzimas de reparação por excisão de bases (BER). Quando o olaparib se liga ao sítio ativo da PARP associada ao ADN, evita a dissociação da PARP e aprisionando-a no ADN, bloqueando a reparação. Esta situação produz, nas células em replicação quebras nas cadeias duplas (DSBs) do ADN quando os garfos de replicação alcançam o complexo PARP-ADN. Nas células normais, a via de reparação por recombinação homóloga (HRR), que requer os genes funcionais *BRCA1* e *2*, é eficaz a reparar estas quebras nas DSBs do ADN. Na ausência de *BRCA1* ou *2* funcionais, as DSBs do ADN não podem ser reparadas mediante HRR. No seu lugar, são ativadas vias alternativas e propensas a erros, como a via de união de extremos não-homólogos (NHEJ), que origina maior instabilidade genómica. Após várias rondas de replicação, a instabilidade genómica pode alcançar níveis intoleráveis e resultar na morte das células cancerosas, uma vez que as células cancerosas apresentam maior quantidade de ADN danificado relativamente às células normais. Em modelos *in vivo* BRCA-deficientes, a administração de olaparib após o tratamento com platina resultou num atraso na progressão do tumor e num aumento da sobrevivência global relativamente ao tratamento com platina isoladamente.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Foi analisado o benefício adicional do olaparib na indicação *“em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração e mutações BRCA1/2 (germinativas e/ou somáticas) que progrediram após terapia prévia que incluía um novo agente hormonal.”*

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Carcinoma da próstata metastático resistente à castração, com progressão após terapêutica prévia que inclua novo agente hormonal. (abiraterona ou enzalutamida)	Olaparib	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel • Cabazitaxel • Abiraterona • Enzalutamida

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Lynparza® (Olaparib) comprimidos revestidos por película de 100 mg e 150 mg</p> <p>Posologia: 300mg duas vezes ao dia, numa dose total diária de 600mg.</p> <p>Duração do tratamento: até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.</p> <p>Permitida redução de dose para 250 e 200mg.</p> <p>Associação terapêutica de privação androgénica, durante todo o período de tratamento.</p> <p>1) castração cirúrgica (orquidectomia bilateral)</p> <p>2) castração química:</p> <p>2.1 - Agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leuprorrelina 22,5 mg administração única subcutânea 3/3 meses; - Triptorrelina 3,75 mg administração intramuscular profunda 28/28 dias. - Goserrelina 3,6 mg administração subcutânea 28/28 dias; <p>2.2 - Antagonistas da LHRH</p> <ul style="list-style-type: none"> - Degarelix: dose inicial - 240 mg sob a forma de 2 injeções subcutâneas consecutivas de 120mg cada; dose de manutenção – administração mensal 80mg sob a forma de injeção subcutânea.
-----------------------------	---------------------------------	---

	Medicamento comparador	<p>- Terapêutica de privação androgénica:</p> <p>1) castração cirúrgica (orquidectomia bilateral)</p> <p>2) castração química:</p> <p>2.1 - Agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leuprorrelina 22,5 mg administração única subcutânea 3/3 meses; - Triptorrelina 3,75 mg administração intramuscular profunda 28/28 dias. - Goserrelina 3,6 mg administração subcutânea 28/28 dias; <p>2.2 - Antagonistas da LHRH - Degarelix: dose inicial - 240 mg sob a forma de 2 injeções subcutâneas consecutivas de 120mg cada; dose de manutenção – administração mensal 80mg sob a forma de injeção subcutânea.</p> <p>Em associação com:</p> <p>1) Abiraterona: a dose recomendada é de 1000 mg (quatro comprimidos de 250 mg) como dose única diária que não deve ser tomada com alimentos. É utilizado em associação com 10 mg de prednisona ou prednisolona por dia.</p> <p>2) Enzalutamida: cápsula ou comprimido de 40mg. Dose diária 160mg/dia.</p> <p>3) Cabazitaxel: a dose recomendada é de 25 mg/m² administrada em perfusão intravenosa de 1 hora, de 3 em 3 semanas, em associação com 10 mg de prednisona ou prednisolona administrada por via oral, diariamente, durante o tratamento. Deve ser realizada premedicação, pelo menos 30 minutos antes de cada administração com anti-histamínico (25 mg de difenidramina ou equivalente), glucocorticoide (8 mg de dexametasona ou equivalente), antagonista H2 (ranitidina ou equivalente) e antiemético à escolha do investigador.</p> <p>Docetaxel: A dose recomendada de docetaxel é 75 mg/m². Uma dose de 5 mg de prednisona ou prednisolona é administrada por via oral, duas vezes ao dia, continuamente.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Classificação da importância	Pontuação
Medidas de eficácia		
Sobrevivência livre de progressão	Importante	6
Sobrevivência global	Crítico	9
Qualidade de vida	Crítico	8
Tempo até à progressão sintomática	Importante	6
Medidas de Segurança		
Taxa de reações adversas graus 3 e 4	Crítico	8
Mortalidade relacionada com o tratamento	Crítico	9
Interrupção do tratamento por toxicidade	Crítico	8
Número de eventos adversos	Importante	6

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- **Estudo PROfound^{1,2}**: ensaio clínico de fase 3, aleatorizado que pretende avaliar a eficácia e segurança de olaparib *versus* enzalutamida ou abiraterona em doentes com cancro da próstata metastático resistente à castração que progrediram após tratamento com novo agente hormonal e apresentam mutações em genes com interferência no processo de reparação homóloga.
- **Revisão sistemática e *Matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) vs. cabazitaxel³**.

Estudos excluídos na avaliação:

- ***Matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) vs. cabazitaxel**: a realização de MAIC é considerada adequada quando não é possível a realização de outro método de comparação indireta mais robusto, como é o caso de uma meta análise em rede, e quando se trata de uma doença rara ou ultra-rara, para complementar os resultados de uma comparação indireta por *Simulated Treatment Comparison* (STC). Estes pressupostos não estão cumpridos, pelo que não foi incluída a MAIC na descrição da evidência relevante.

Estudos incluídos na avaliação:

Estudo PROfound^{1,2}

Desenho do estudo

Ensaio clínico de fase 3, aleatorizado e controlado, *open-label*, que avaliou a eficácia e segurança de olaparib *versus* terapêutica à escolha do investigador (enzalutamida ou abiraterona) em doentes com cancro da próstata metastático resistente à castração que progrediram após tratamento com novo agente hormonal e apresentam mutações em genes com interferência no processo de reparação homóloga.

O estudo foi conduzido em 206 centros em 20 países, e terminou a 4 de junho de 2019.

Na coorte A (245 doentes), foram incluídos doentes com mutações nos genes *BRCA 1*, *BRCA 2* e *ATM*. Na coorte B (142 doentes), foram incluídos doentes com mutações patogénicas num de 12 genes de um painel predefinido: *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*,

RAD51C, *RAD51D* e *RAD54L*. Não foram incluídos quaisquer doentes com mutações nos genes *FANCL* ou *RAD51C*.

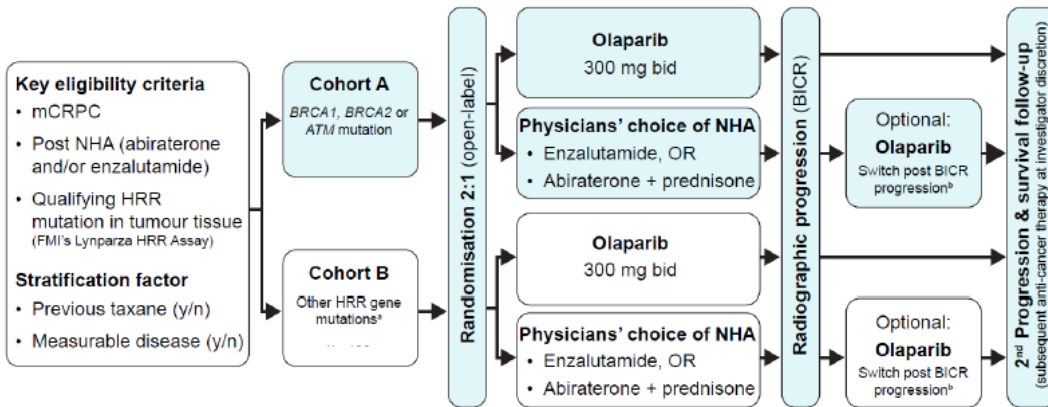


Figura 1 - Desenho do estudo (fonte: referência 1).

Crítérios de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão são os seguintes:

- Género masculino, ≥ 18 anos;
- Diagnóstico com confirmação histológica de carcinoma da próstata;
- Candidato a tratamento com enzalutamida ou abiraterona com documentação de carcinoma da próstata metastizado resistente à castração, com pelo menos uma lesão detetada por TAC /RMN. Doentes cuja disseminação da doença é locoregional (recidiva local ou ganglionar pélvica) não são elegíveis.
- Carcinoma da próstata metastizado ou CPRC com progressão de doença sob NAH (por ex: enzalutamida ou abiraterona).
- Níveis de testosterona ≤ 50 ng/dL ($\leq 1,75$ nmol/L) dentro dos 28 dias prévios à randomização.
- Doentes previamente não submetidos a castração cirúrgica devem estar sob análogos LHRH (agonista ou antagonista) durante a duração do estudo.

Lynparza (Olaparib)

- Progressão radiológica à data de entrada no estudo, sob terapêutica de privação androgénica ou após orquidectomia bilateral.
- Mutação no gene HRR no tecido tumoral.
- Doentes devem apresentar adequada função renal, hepática.
- *ECOG PS 0 -2*
- Utilização de método contraceptivo eficaz durante o estudo.

Critérios de Exclusão:

- Tratamento prévio com inibidor da PARP
- Tratamento prévio com agente citotóxico *DNA-damaging* (por exemplo cisplatina e mitoxantrona), exceto se noutra indicação que não cancro de próstata nos últimos 5 anos.
- Outro diagnóstico de neoplasia maligna nos últimos 5 anos exceto: cancro de pele não melanoma.
- Doentes com síndrome mielodisplásico/LMA.
- Patologia cardíaca não controlada, prolongamento de intervalo QT
- Doentes sob terapêutica anti-neoplásica (exceto radioterapia) nas 3 semanas anteriores ao estudo.
- Doentes com metastização cerebral conhecida
- Doentes com compressão medular, exceto se submetidos a tratamento definitivo e com doença estável.
- Cirurgia major nas 2 semanas anteriores ao início do estudo.
- Doentes imunocomprometidos, por exemplo com infeção VIH conhecida, infeção a VHB e/ou VHC
- Transplante medula alogénico.

Aleatorização e ocultação

Os doentes foram randomizados numa razão de 2:1 para o seguinte tratamento: olaparib 300mg po duas vezes por dia; ou tratamento à escolha do investigador: enzalutamida 160mg uma vez por dia ou acetato de abiraterona 1000mg oral com prednisolona 5mg duas vezes por dia.

A aleatorização foi estratificada com base em: tratamento anterior com taxano (sim/não); doença mensurável (sim/não).

A aleatorização foi realizada através de um sistema interativo de resposta (IVRS) ou sistema integrado de resposta Web. Não é claro se a aleatorização foi ocultada.

Os doentes e clínicos envolvidos no estudo não estavam ocultados em relação aos braços de tratamento (*open-label*). Os avaliadores de rPFS estavam ocultados em relação aos braços de tratamento.

Procedimentos

Todos os doentes teriam de ter uma mutação patogénica num gene com interferência direta ou indireta no processo de recombinação homóloga, avaliado pela Foundation Medicine Inc. (FMI) Clinical Trial Improvement Amendments (CLIA) HRR clinical trial assay (CTA). Os genes considerados foram *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* e *RAD54L*.

Na coorte A (245 doentes), foram incluídos doentes com mutações nos genes *BRCA 1*, *BRCA 2* e *ATM*. Na coorte B (142 doentes), foram incluídos doentes com mutações patogénicas num de 12 genes de um painel predefinido: *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* e *RAD54L*. Não foram incluídos quaisquer doentes com mutações nos genes *FANCL* ou *RAD51C*. A avaliação das variantes genéticas foi realizada de forma prospetiva e de forma centralizada no tecido tumoral.

Os doentes deveriam ter recebido um novo agente hormonal previamente (abiraterona e/ou enzalutamida) como tratamento para cancro de próstata metastático e/ou cancro de próstata

resistente à castração. Os doentes não submetidos previamente a castração cirúrgica, deveriam estar sob análogos de hormona luteinizante (agonista ou antagonista) durante o tratamento do estudo.

Os doentes receberam o tratamento proposto até progressão radiológica por RECIST 1.1 e *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group-3* (PCWG-3) aferido por BICR ou por avaliação do investigador.

Após a randomização os doentes tiveram visitas a cada 4 semanas nas primeiras 24 semanas de tratamento. A partir daí, a cada 8 semanas até verificação de progressão radiológica de doença por *RECIST 1.1* e *PCWG-3* por *BICR*.

Outcomes

O *endpoint* primário do estudo foi a sobrevivência livre de progressão radiológica (rPFS) (na coorte A), de acordo com *blinded independent central review* (BICR). A rPFS é definida tempo desde a randomização até à data de progressão de doença radiológica objetiva (por RECIST 1.1 e PGWG-3) ou morte (por qualquer causa na ausência de progressão), independentemente se houve suspensão de terapêutica do estudo ou recebeu outra terapêutica prévia à progressão.

Os *endpoints* secundários foram:

- Taxa de resposta objetiva (ORR) (na coorte A): ORR de olaparib *versus* escolha do investigador (enzalutamida ou abiraterona) em doentes com mCRPC com mutações BRCA 1, BRCA 2, ou ATM. A ORR é definida como o número de doentes com resposta completa (RC) e resposta parcial (RP) por BIRC dividido pelo nº de doentes no grupo de tratamento com doença mensurável na *baseline*.
- Sobrevivência livre de progressão radiológica (rPFS) (na coorte A+B).
- Tempo até progressão de dor (TTPP) (na coorte A): tempo desde a randomização até à data exata de agravamento de dor (baseado no BPI-SF – “pior dor” e utilização de opióides), para doentes assintomáticos e sintomáticos na *baseline*.
- Sobrevivência global (na coorte A), definida como o tempo desde a randomização até à morte devida a qualquer causa, independentemente se houve suspensão de terapêutica do estudo ou recebeu outra terapêutica prévia à progressão. Incluída análise interina pré-especificada.

Os objetivos secundários principais tiveram análises para a multiplicidade.

Os outros objetivos secundários (e que se referem a seguir os da coorte A) foram testados hierarquicamente, mas não tiveram ajustamentos para a multiplicidade.

Outros objetivos (exploratórios) consistiram em:

- Resposta PSA₅₀: proporção de doentes que atingem uma diminuição de valor de PSA $\geq 50\%$ desde a *baseline* até ao valor mais baixo de PSA *post-baseline*, confirmado por uma segunda determinação de PSA 3 semanas mais tarde.
- Taxa conversão de células tumorais circulantes (CTC): definido como a percentagem de doentes com uma diminuição no número de células tumorais ≥ 5 células por 7,5 ml de volume total de sangue na *baseline* para < 5 células por 7,5 ml após a *baseline*.
- Tempo até ao primeiro evento esquelético sintomático (SSRE): tempo desde a randomização até à primeira utilização de radioterapia para alívio de sintomas ósseos; fraturas ósseas patológicas sintomáticas; compressão medular e intervenção cirúrgica ortopédica sob metastização óssea.
- Duração de resposta (DoR): tempo desde a data de 1ª confirmação de resposta (por BIRC por RECIST 1.1 e PCWG-3) até à data de documentação de progressão por BIRC ou morte na ausência de progressão de doença.
- Tempo para utilização de analgésicos opióides: tempo desde a randomização até à data de utilização de opióides para dor relacionada com cancro em doentes que não recebiam opióides na *baseline*.
- Taxa de resposta em tecidos moles
- PFS2
- Qualidade de vida: tempo para a progressão na gravidade da dor (BPI-SF pain severity domain and opiate use), alteração desde a *baseline* no score BPI-SF, tempo para a deterioração e alteração desde a *baseline* no score FACT-P; alívio da dor (BPI-SF).

Análise estatística

Foi calculado que uma amostra de 240 doentes na coorte A, 143 eventos de progressão (aproximadamente 60% de maturidade), teria um poder estatístico de 95%, com nível de significância

5%, para mostrar diferenças significativas entre os 2 grupos de tratamento em relação ao objetivo primário (HR=0,53).

Na análise da variável primária, os valores de p foram calculados usando um teste de log *rank* estratificado. Se fosse atingida a significância estatística na variável primária (rPFS na Coorte A), procedia-se a análise hierarquizada sequencial para os objetivos secundários principais: taxa de resposta objetiva (ORR; Coorte A), rPFS (Coorte A+B), tempo para progressão da dor (TTPP; Coorte A) e OS (Coorte A).

Os dados de eficácia foram analisados numa base *intention-to-treat* e os dados de segurança reportados para todos os doentes que receberam pelo menos uma dose de tratamento do estudo.

Resultados

Foram incluídos no *screening* 4425 doentes, de 206 centros em 20 países. Destes, 4047, tinham tecido tumoral disponível para análise, sendo que 2792 amostras foram sequenciadas com sucesso (69%). Foi posteriormente identificada uma ou mais variantes patogénicas em pelo menos um dos 15 genes do painel predefinido, com papel direto ou indireto no processo de recombinação homóloga, em 778 dos 2792 doentes (28%). Destes doentes, apenas 387 (50%) preenchiam todos os critérios de elegibilidade e foram aleatorizados entre abril de 2017 e novembro de 2018.

Na coorte A, 162 doentes foram randomizados para o tratamento com olaparib e 83 para o tratamento com tratamento à escolha do investigador (245 doentes).

Não está disponível o fluxograma de disposição de doentes no estudo.

Características basais

As características basais dos participantes estavam equilibradas entre os grupos de tratamento.

Tabela 3 - Características basais dos participantes (fonte: referência 2).

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.^a

Characteristic	Cohort A		Cohorts A and B	
	Olaparib (N=162)	Control (N=83)	Olaparib (N=256)	Control (N=131)
Median age at randomization (range) — yr	68 (47–86)	67 (49–86)	69 (47–91)	69 (49–87)
Age ≥65 yr at randomization — no. (%)	108 (67)	60 (72)	174 (68)	97 (74)
Metastatic disease at initial diagnosis — no. (%)	38 (23)	19 (23)	66 (26)	25 (19)
Missing data	7 (4)	4 (5)	11 (4)	7 (5)
Gleason score ≥8 — no./total no. (%) †	105/157 (67)	54/80 (67)	183/251 (73)	95/127 (75)
Patients with alterations in a single gene — no. (%) ‡				
BRCA1	8 (5)	5 (6)	8 (3)	5 (4)
BRCA2	80 (49)	47 (57)	81 (32)	47 (36)
ATM	60 (37)	24 (29)	62 (24)	24 (18)
CDK12	NA	NA	61 (24)	28 (21)
Median PSA at baseline (IQR) — µg/liter	62.2 (21.9–280.4)	112.9 (34.3–317.1)	68.2 (24.1–294.4)	106.5 (37.2–326.6)
Measurable disease at baseline — no. (%) §	95 (59)	46 (55)	149 (58)	72 (55)
Metastases at baseline — no. (%) §				
Bone only	57 (35)	23 (28)	86 (34)	38 (29)
Visceral: lung or liver	46 (28)	32 (39)	68 (27)	44 (34)
Other	49 (30)	23 (28)	88 (34)	41 (31)
ECOG performance status — no. (%)				
0	84 (52)	34 (41)	131 (51)	55 (42)
1	67 (41)	46 (55)	112 (44)	71 (54)
2	11 (7)	3 (4)	13 (5)	4 (3)
Missing data	0	0	0	1 (1)
Previous new hormonal agent — no. (%) ¶				
Enzalutamide only	68 (42)	40 (48)	105 (41)	54 (41)
Abiraterone only	62 (38)	29 (35)	100 (39)	54 (41)
Enzalutamide and abiraterone	32 (20)	14 (17)	51 (20)	23 (18)
Previous taxane use — no. (%)	106 (65)	52 (63)	170 (66)	84 (64)
Docetaxel only	74 (46)	32 (39)	115 (45)	58 (44)
Cabazitaxel only	2 (1)	0	3 (1)	0
Docetaxel and cabazitaxel	29 (18)	20 (24)	51 (20)	26 (20)
Paclitaxel only	1 (<1)	0	1 (<1)	0

Eficácia

À data da análise a 4 de junho de 2019, ocorreram 174 eventos da variável primária (rSLP), com uma maior proporção no braço de NAH do que no grupo do olaparib.

Tabela 4 – Resultados de rPFS (FAS; Cohort A) (fonte: referência 1).

Progression status	Type of event	Number (%) of patients	
		Olaparib 300 mg bd (N=162)	Investigators choice of NHA (N=83)
Progression ^a	Total	106 (65.4)	68 (81.9)
	RECIST progression only	51 (31.5)	50 (60.2)
	Bone scan PCWG-3 criteria progression only	34 (21.0)	11 (13.3)
	RECIST and bone scan PCWG-3 progression ^b	6 (3.7)	1 (1.2)
	Death in the absence of progression	15 (9.3)	6 (7.2)
No progression	Total	56 (34.6)	15 (18.1)
	Censored progression ^c	1 (0.6)	0
	Censored death ^d	6 (3.7)	2 (2.4)
	Progression free at time of analysis ^e	40 (24.7)	9 (10.8)
	Lost to follow-up ^f	0	0
	Withdrawn consent ^f	9 (5.6)	4 (4.8)
	Discontinued study ^f	0	0
	No post-baseline assessment	0	0

^a Progression, as assessed by BICR, was defined by RECIST 1.1 and/or PCWG-3 or death (by any cause in the absence of progression) regardless of whether the patient withdrew from randomised therapy or received another anticancer therapy prior to progression.

^b Defined as RECIST and PCWG-3 progression at the same visit.

^c RECIST or bone scan PCWG-3 progression event occurred after 2 or more missed visits.

^d Includes patients who die after 2 or more missed visits.

^e Includes patients not known to have progressed at the time of analysis, but are ongoing study and at risk for future progression.

^f No progression at the last RECIST or bone scan assessment.

bd twice daily; BICR blinded independent central review; FAS full analysis set; NHA new hormonal agent; PCWG-3 Prostate Cancer Working Group 3; RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; rPFS radiological progression-free survival.

Verificou-se concordância entre o *BICR* e a análise do investigador na avaliação de rPFS. Essa concordância foi de 86% entre os grupos de tratamento. Houve uma tendência para o BICR declarar eventos de rPFS mais cedo do que o investigador.

Dos doentes do grupo de tratamento à escolha do investigador, em que foi verificada progressão de doença, 81% fizeram crossover para o grupo de olaparib, de acordo com decisão do investigador.

Variável primária

A mediana de sobrevivência livre de progressão radiológica (na coorte A; doentes com mutação BRCA1, BRCA2 ou ATM) foi mais longa no grupo de olaparib do que no grupo de tratamento à escolha do investigador. (7,4 meses vs 3,6 meses; HR para progressão ou morte 0,34; IC 95% 0,25 a 0,47; p<0,001).

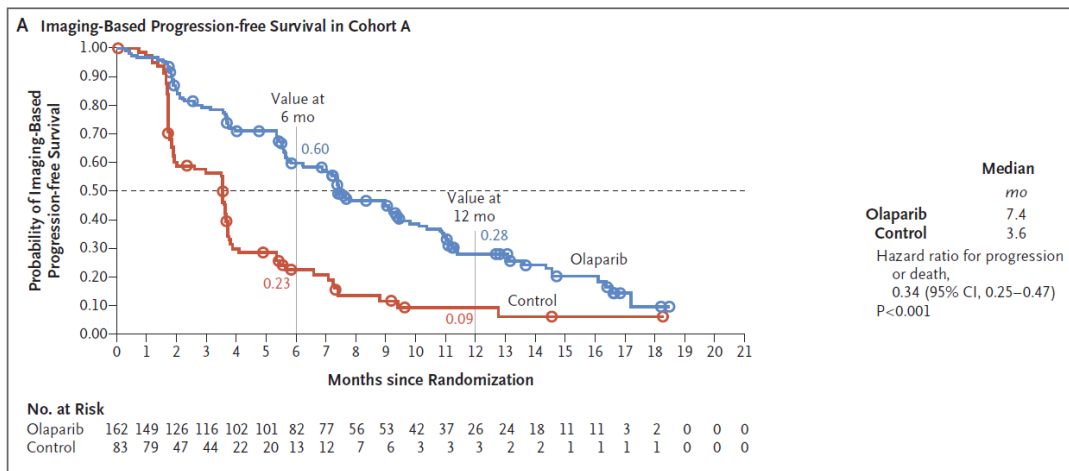


Figura 2 – Resultados de de rPFS (fonte: referência 1).

Variáveis secundárias principais

ORR (na coorte A): A taxa de resposta objetiva foi de 33% (28 dos 84 doentes) no grupo do olaparib e 2% (1 dos 43 doentes) no grupo de tratamento à escolha do investigador. (odds ratio para resposta objetiva, 20,86; IC 95%, 4,18 a 379,18, p<0,001)

TTPP (na coorte A): A mediana de tempo para a progressão de dor foi mais longa no grupo do olaparib do que no grupo de tratamento à escolha do investigador. (HR 0,44; IC 95%, 0,22 a 0,91; p=0,02). A análise de TTPP mostrou um benefício consistente para todos os doentes, independentemente da utilização de opioides na *baseline*. A mediana não foi obtida para o grupo do olaparib e foi de 9,92 meses para o grupo à escolha do investigador.

Tabela 5 – Resultados de tempo até progressão da dor (fonte: referência 1).

	Olaparib 300 mg bd (N=162)	Investigators' choice of NHA (N=83)
n (%) of events ^a	21 (13.0)	14 (16.9)
Treatment effect		
Median TTPP (95% CI) [months]	NC	9.92
HR (95% CI) ^b	0.44 (0.22, 0.91)	
2-sided p-value ^c	0.0192	
No pain progression at 6 months (%)	84.09	67.14
No pain progression at 12 months (%)	76.48	43.08

- ^a TTPP defined as time from randomisation to time point at which worsening in pain is observed for asymptomatic patients and symptomatic patients at baseline. Analgesic use defined by AQA score included in the definition. Pain was defined using BPI-SF worst pain (Item 3).
 - ^b The HR and CI were calculated using a Cox proportional hazards model adjusted for the variables selected in the primary pooling strategy (no variables in Cohort A). The Efron approach was used for handling ties. An HR <1 favours olaparib 300 mg bd.
 - ^c The analysis was performed using the log-rank test stratified by the variables selected in the primary pooling strategy (no variables in Cohort A) using the Breslow method for handling ties.
- AQA Analgesic Quantification Algorithm; bd twice daily; BPI-SF Brief Pain Inventory – Short Form; CI confidence interval; FAS full analysis set; HR hazard ratio; NC not calculable; NHA new hormonal agent; TTPP time to pain progression.

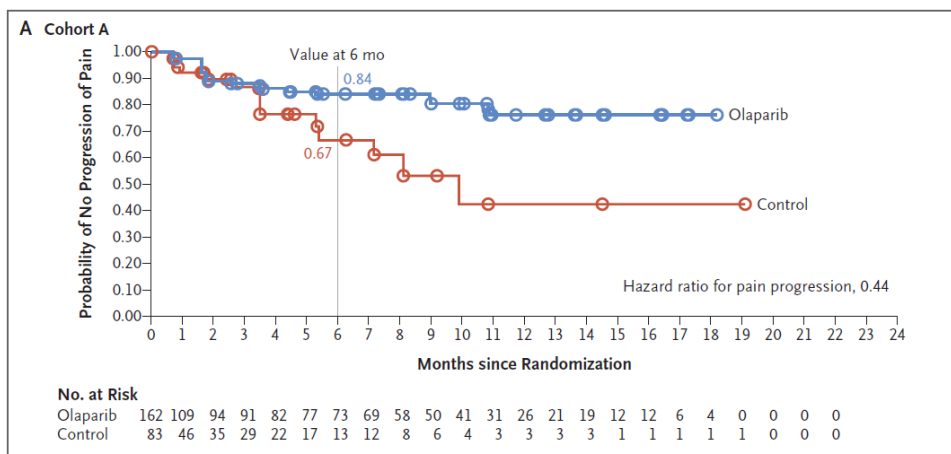
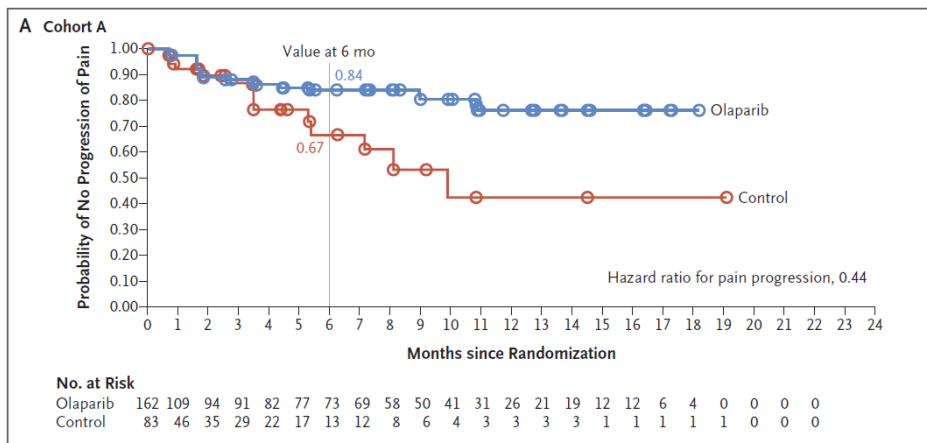


Figura 3 - Resultados de tempo até progressão da dor (fonte: referência2).

A mediana de rPFS (coorte A e coorte B) foi mais longa no grupo de olaparib (5,8 meses vs 3,5 meses).

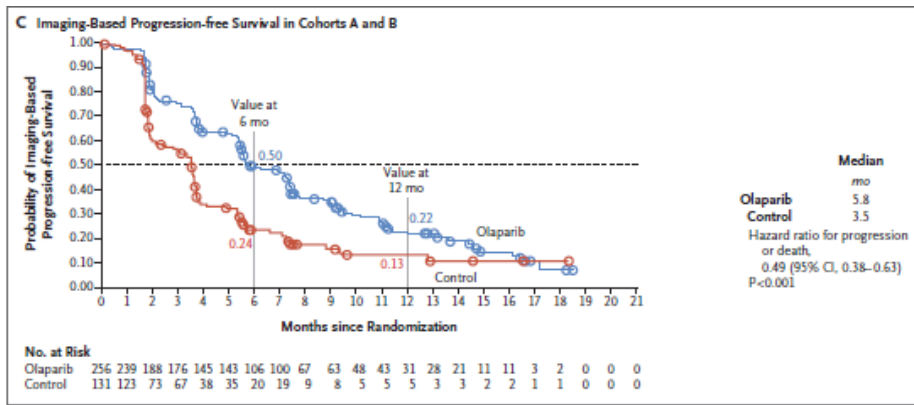


Figura 4 - Resultados de rPFS nas coortes A e B (fonte: referência 2).

A análise interina para a SG (na coorte A) foi conduzida quando 93 dos 245 doentes morreram (maturidade de dados 38%) com uma mediana de SG de 18,5 meses vs 15,1 meses no grupo de tratamento à escolha do investigador. (HR 0,64; IC 95%; 0,43 a 0,97; p=0,02) (fig. abaixo).

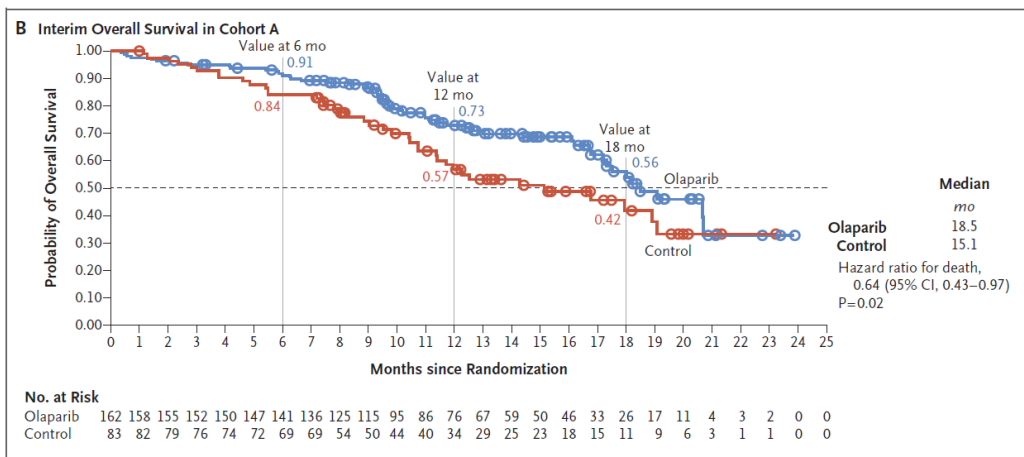


Figura 5 - Resultados de SG (fonte: referência 2).

A análise final da SG foi conduzida com uma maturidade de dados de 60.4% (coorte A), no grupo do olaparib a mediana foi de 19.09 meses (17.35, 23.43) e de 14.69 meses (11.93, 18.79) no grupo de tratamento à escolha do investigador (HR 0.69; 95%CI 0.50, 0.97; p= 0.02) (dados da EPAR).

Outras variáveis secundárias

As outras variáveis secundárias, em qualquer das coortes (A; A+B; B) não foram ajustadas para a multiplicidade, pelo que os valores p são interpretados como nominais neste contexto.

Em relação à resposta PSA₅₀, esta verificou-se em 43% (66 dos 152) dos doentes do grupo de olaparib e 8% (6 de 77) no grupo de tratamento à escolha do investigador.

A *clearance* de células tumorais circulantes foi observada em 30% (29 de 97) e 11% (5 de 44) dos doentes, no grupo do olaparib e no grupo de tratamento a escolha do investigador, respetivamente.

ORR: A taxa de resposta objetiva foi de 22% (30 de 138 doentes) no grupo de olaparib e 4% (3 de 67 doentes) no grupo controlo.

Sobrevivência global: À data de corte, 56,8% dos doentes no grupo do olaparib e 48,2% no grupo à escolha do investigador NAH estavam vivos. Os dados indicam uma tendência para benefício de SG no grupo de olaparib, com uma melhoria na sobrevivência global mediana de 3,4 meses no grupo olaparib *versus* grupo NAH.

No grupo A, dos 8 doentes no braço da escolha do investigador NAH, 62 doentes (74,7%) tinham progressão confirmada por BICR e eram elegíveis para *switch* para olaparib.

A mediana de duração de *follow up* foi semelhante entre os dois grupos.

A mediana de SG à data da análise interina foi de 17,5 meses no grupo de olaparib e 14,3 meses no grupo controlo.

Cerca de 82% dos doentes com progressão de doença radiológica fizeram *crossover* para o grupo de olaparib.

A resposta de PSA₅₀, 30% (73 de 243) no grupo do olaparib e 10% (12 de 123) no grupo controlo.

Duração de resposta: A mediana de duração de resposta foi de 5,9 meses e para o início de resposta objetiva foi 3,2 meses no grupo de olaparib. A duração de resposta para o doente respondedor no grupo NAH foi de 7,4 meses e o tempo para o início de resposta foi de 2,0 meses.

Terapêuticas subsequentes: foram recebidas por uma menor percentagem de doentes no grupo do olaparib (35,2%) comparativamente ao grupo de terapêutica à escolha do investigador NAH (63,4%). As terapêuticas mais frequentemente utilizadas incluíram hormonoterapia, quimioterapia (taxanos).

Tempo desde a randomização até ao primeiro evento esquelético sintomático: À data da análise, 25 doentes (15,4 %) no grupo de olaparib e 19 doentes (22,9%) no grupo de tratamento à escolha do investigador tiveram o primeiro evento esquelético sintomático.

Controlo de dor: O controlo de dor foi definido para doentes com a média de BPI-SF “pior dor” score ≥ 4 pontos na *baseline* e foi avaliado como a proporção de doentes com uma diminuição ≥ 2 pontos na BPI-SF “pior dor” às 12 semanas.

O benefício do olaparib verificou-se nos 8 subgrupos predefinidos na coorte A, com uma redução clinicamente significativa no risco de progressão de doença radiológica ou morte no grupo dos doentes tratados com olaparib (entre 39-75%).

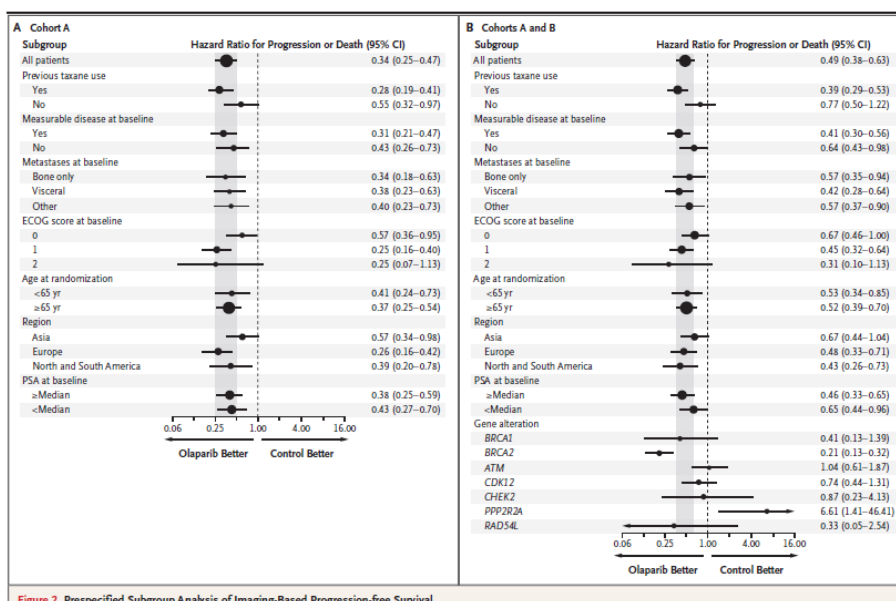


Figura 6 - Análises de subgrupos pre-especificados (fonte: referência 2).

Análise de dados de qualidade de vida

EuroQoL 5: não se verificaram diferenças entre o grupo do olaparib e o grupo de tratamento à escolha do investigador.

Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas nos scores do FACT-P Total e 3 subescalas (TOI, FAPSI-6, PCS). Contudo, nenhuma destas diferenças atingiu a diferença clínica minimamente significativa.

Tabela 1 – Resultados de FACT-P (fonte: referência 1).

FACT-P component	Summary statistic	Olaparib 300 mg bd	Investigators choice of NHA
FACT-P Total^a	n	95	44
	LS mean (standard deviation)	-6.23 (1.728)	12.44 (2.568)
	Difference in LS means (95% CI)	6.21 (0.12, 12.30)	
	p-value (2 sided) [nominal]	0.0456	
FACT-G Total^b	n	95	44
	LS mean (standard deviation)	-5.94 (1.286)	-9.74 (1.912)
	Difference in LS means (95% CI)	3.80 (-0.74, 8.34)	
	p-value (2 sided) [nominal]	0.0998	
TOI^c	n	95	44
	LS mean (standard deviation)	-3.77 (1.341)	-9.13 (1.997)
	Difference in LS means (95% CI)	5.35 (0.62, 10.08)	
	p-value (2 sided) [nominal]	0.0270	
PWB^d	n	95	44
	LS mean (standard deviation)	-2.00 (0.532)	-3.50 (0.794)
	Difference in LS means (95% CI)	1.50 (-0.39, 3.38)	
	p-value (2 sided) [nominal]	0.1185	
FWB^d	n	93	44
	LS mean (standard deviation)	-1.53 (0.467)	-3.06 (0.685)
	Difference in LS means (95% CI)	1.54 (-0.09, 3.17)	
	p-value (2 sided) [nominal]	0.0646	
PCS^d	n	95	44
	LS mean (standard deviation)	-0.28 (0.543)	-2.62 (0.815)
	Difference in LS means (95% CI)	2.34 (0.42, 4.27)	
	p-value (2 sided) [nominal]	0.0174	
FACT-P component	Summary statistic	Olaparib 300 mg bd	Investigators choice of NHA
FAPSI-6^d	n	95	44
	LS mean (standard deviation)	0.03 (0.408)	-1.92 (0.611)
	Difference in LS means (95% CI)	1.95 (0.50, 3.40)	
	p-value (2 sided) [nominal]	0.0086	

a - A change in LS mean score of ≥ 6 points was required to be considered clinically meaningful.

b - A change in LS mean score of ≥ 3 points was required to be considered clinically meaningful.

c - A change in LS mean score of ≥ 5 points was required to be considered clinically meaningful.

d - A change in LS mean score of ≥ 2 points was required to be considered clinically meaningful.

Tabela 7 – Resultados de BPI-SF de interferência da dor (fonte: referência 1).

Treatment group	N	LS mean	95% CI	Comparison between groups		
				Difference in LS means	95% CI	2-sided p-value
Olaparib 300 mg bd	122	-0.17	-0.42, 0.08	-0.85	-1.31, -0.39	0.0004
Investigators choice of NHA	61	0.67	0.28, 1.07			

Impacto da do crossover para olaparib na SG

Através do método de RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time Model) avaliou-se o impacto nos doentes do grupo à escolha do investigador e que fizeram crossover para olaparib, num total de 86 doentes (65.6%) (coorte A+B), sendo 56 doentes (67.5%) da coorte A e 30 doentes (62.5%) (dados da EPAR)

Tabela 8 - Efeito do crossover (fonte: referência 1).

	Hazard Ratio (95% Confidence Interval) ^a		
	Cohort A	Cohort B	Cohort A+B
FAS	0.69 (0.50, 0.97)	0.96 (0.63, 1.49)	0.79 (0.61, 1.03)
FAS - Treatment switch adjusted (re-censoring)	0.42 (0.19, 0.91)	0.83 (0.11, 5.98)	0.55 (0.29, 1.06)

Verifica-se vantagem na SG dos doentes que passaram a fazer olaparib na coorte A.

Análise de rPFS e SG no subgrupo da indicação aprovada

As análises previstas de subgrupo por alteração de gene apontaram para ausência de benefício nos subgrupos ATM, CDK12, CHEK2, PPP2R2A, RAD54L. O benefício foi sobretudo devido à vantagem nos subgrupos BCRA2 e BCRA1 (neste o número de doentes foi menor que no BCRA2).

Foram efetuadas análises para o subgrupo BRCA1/2 que se apresentam com base em dados da EPAR, mas que não foram controlados para a multiplicidade:

- rPFS: mediana de 9.8 (7.6, 11.3) no grupo do olaparib e de 3.0 (1.8, 3.6) no grupo de tratamento à escolha do investigador; HR 0.22 (95% CI 0.15, 0.32)
- SG: no grupo do olaparib a mediana foi de 20.1 meses (17.4, 26.8) e de 14.4 meses (10.7, 18.9) no grupo de tratamento à escolha do investigador (HR 0.63; 95%CI 0.42, 0.95) (dados da EPAR).

Conclusões relativas à avaliação de eficácia

Existiu uma melhoria na rSLP de acordo com a avaliação pelo BICR para os doentes tratados com olaparib comparativamente aos doentes tratados com terapêutica à escolha do investigador NAH. Verificou-se uma redução de risco em 66% de BICR- rPFS ou morte e um prolongamento no intervalo da mediana de PFS de 3,8 meses com olaparib vs escolha do investigador NAH. (HR=0,34; 95% CI 0,25, 0,47; p<0,0001; mediana rSLP 7,4 meses vs 3,6 meses, respetivamente).

No grupo A, a análise da rSLP realizada pelo investigador foi consistente com a análise realizada pelo BICR. (HR=0,24; 95% CI 0,17, 0,34 p< 0,0001).

O benefício do olaparib *versus* terapêutica escolha investigador NAH foi mantida nos 8 grupos pré-definidos, com redução de risco de progressão de doença radiológica.

Verificou-se uma melhoria na taxa de resposta global por *BICR*, no grupo de olaparib *versus* NAH (33,3% vs 2,3%, respetivamente; *odds ratio*=20,86; 95% CI 4.18 a 379,18; p<0,0001).

Houve uma melhoria na rSLP por *BICR* no grupo de olaparib *versus* grupo de tratamento à escolha do investigador NAH no grupo A+B, com uma redução de 51% no risco de progressão de doença radiológica ou morte e um prolongamento na mediana de intervalo livre de progressão de 2,3 meses com olaparib *versus* NAH (HR=0,49;95% CI 0,38, 0,63; p<0,0001; mediana de rSLP 5,8 meses vs 3,5 meses, respetivamente).

Relativamente à análise de subgrupos na rSLP por gene, o benefício de olaparib sobre a escolha de investigador NAH foi mantido para os doentes com mutação *BRCA 1* ou *BRCA 2* isolada. Verificou-se uma tendência de benefício de olaparib em relação a NAH para os doentes com mutação no gene *CDK12* isolada. Em relação aos genes *RAD54L*, *CHEK2* e *PPP2R2A* os resultados devem ser interpretados com

cautela, devido ao baixo número de eventos. Os eventos são também reduzidos nos subgrupos dos genes *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK1*, *PALB2*, *RAD51B* e *RAD51D*. Não existiram doentes incluídos com mutações *FANCL* ou *RAD51C*.

Verificou-se um atraso estatisticamente significativo no TTPP, baseado no BPI-SF “pior dor” e uso de opióides no grupo de olaparib comparativamente ao grupo de terapêutica à escolha do investigador NAH coorte A (HR=0,44, 95% CI 0,22, 0,1; p=0,0192; mediana não atingida vs 9,9 meses, respetivamente).

Na coorte A, a análise interina de SG mostrou 93 eventos em 245 doentes. Os dados sugerem uma tendência de benefício com o olaparib comparativamente ao grupo NAH (HR=0,64; 95% CI 0,43, 0,97; p=0,0173; mediana de SG 18,5 meses *versus* 15,1 meses, respetivamente).

Verificaram-se melhorias nas variáveis secundárias rPFS e SG na coorte B. Dois doentes (3,7%) no grupo olaparib e dois doentes (8,3%) no grupo NAH tiveram resposta radiológica objetiva.

Verificaram-se melhorias nas variáveis de eficácia secundárias de ORR, SG, tempo até SSRE, tempo até à utilização de opioide, ORR nos tecidos moles, resposta PSA50, PFS2 na coorte A+B. A mediana de duração de resposta foi de 5,9 meses e a mediana de tempo até ao início de resposta foi de 2,4 meses no grupo de olaparib (N=30). Devido ao baixo número de respondedores no grupo NAH (N=3), a mediana de duração de resposta (7,4 meses) e mediana de início de resposta (2,0 meses) deve ser interpretado com precaução.

A avaliação FACT-P não demonstrou melhoria clinicamente significativa na qualidade de vida com o olaparib comparativamente a NHA.

EQ-5D-5L demonstrou não demonstrou aumento de deterioração individual no grupo do olaparib vs NAH.

Avaliação de segurança

A mediana total de exposição a olaparib foi cerca de 1,9 meses mais longa no grupo de olaparib *versus* NAH.

Em ambos os grupos, o motivo mais frequente para interrupção de tratamento foi a ocorrência de eventos adversos (90 [35,2%] nos doentes tratados com olaparib vs 11 [8,5%] nos doentes tratados com NAH), reduções de dose (59 [23,0%] no grupo do olaparib vs 6 [4,6%] o grupo de NAH, e modificações de dose (99 [38,7] no grupo de olaparib vs 13 [10,0%] no grupo escolha do investigador NAH.

Os eventos adversos que levaram a descontinuação permanente de tratamento foram 46 [18,0%] no grupo de olaparib vs 11 [8,5%] no grupo NAH.

Eventos adversos

A tabela abaixo indicada apresenta os eventos adversos (EAs) durante o estudo. A maioria dos doentes apresentou pelo menos 1 EA durante o estudo. A incidência de EAs foi semelhante nos dois grupos de tratamento. Cerca de metade dos doentes no grupo de olaparib tiveram EAs grau ≥ 3 comparativamente com 37,7% no grupo de tratamento à escolha do investigador. A maioria dos EAs não conduziram à descontinuação de tratamento.

No grupo de olaparib, os EAs mais frequentemente reportados, de acordo com a classe de sistemas de órgãos, foram distúrbios gastrointestinais (66,4%), distúrbios gerais e local de administração (55,1%) e distúrbios de sangue e sistema linfático (51,6%). No grupo de tratamento à escolha do investigador NAH, os EAs mais frequentemente reportados foram distúrbios gerais e local de administração (44,6%), distúrbios gastrointestinais (39,2%) e distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo (39,2%).

No grupo do olaparib, os EAs mais comuns (reportados em $\geq 20\%$ dos doentes) foram anemia, náusea, anorexia, fadiga e diarreia. Outros eventos adversos comuns foram: tosse, dispneia, trombocitopenia, neutropenia, alteração do paladar e vômitos.

Lynparza (Olaparib)

No grupo do olaparib verificaram-se também, edema periférico (12,5% no grupo de olaparib vs 7,7% no grupo de tratamento à escolha do investigador) e embolia pulmonar (4,3% no grupo do olaparib vs 0,8% no grupo de tratamento à escolha do investigador). Todos os eventos adversos de edema periférico foram de grau 1 ou 2.

O Tromboembolismo pulmonar foi reportado em 11 (4,3%) doentes do grupo de olaparib, de grau ≥ 3 em 6 doentes (2,3%), e em 1 doente (0,8%) no grupo do tratamento à escolha do investigador (grau ≥ 3).

O olaparib foi interrompido em 2 doentes e num dos casos foi permanentemente descontinuado. Em 8 destes 11 doentes, o olaparib foi mantido sem alteração de dose. A maioria dos doentes (9 em 11) tinham ≥ 65 anos.

No grupo de tratamento à escolha do investigador, o doente com embolia pulmonar tinha 60 anos e o evento foi considerado não relacionado com o tratamento do estudo.

No grupo de NAH à escolha do investigador (reportados em $\geq 20\%$ dos doentes), o EA mais comum foi a fadiga. Não ocorreu nenhum EA no grupo de NAH com frequência $\geq 5\%$ em relação ao grupo do olaparib.

Tabela 9 - Resultados de EA (fonte: referência 2).

Table 2. Adverse Events in the Overall Population (Cohorts A and B). ^a				
Event	Olaparib (N= 256)		Control (N= 130)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
	number (percent)			
Adverse event				
Any	244 (95)	130 (51)	114 (88)	49 (38)
Anemia†	119 (46)	55 (21)	20 (15)	7 (5)
Nausea	106 (41)	3 (1)	25 (19)	0
Fatigue or asthenia	105 (41)	7 (3)	42 (32)	7 (5)
Decreased appetite	77 (30)	3 (1)	23 (18)	1 (<1)
Diarrhea	54 (21)	2 (<1)	9 (7)	0
Vomiting	47 (18)	6 (2)	16 (12)	1 (<1)
Constipation	45 (18)	0	19 (15)	0
Back pain	35 (14)	2 (<1)	15 (12)	2 (2)
Peripheral edema	32 (12)	0	10 (8)	0
Cough	28 (11)	0	3 (2)	0
Dyspnea	26 (10)	6 (2)	4 (3)	0
Arthralgia	24 (9)	1 (<1)	14 (11)	0
Urinary tract infection	18 (7)	4 (2)	15 (12)	5 (4)
Interruption of intervention due to adverse event	115 (45)	NA	24 (18)	NA
Dose reduction due to adverse event	57 (22)	NA	5 (4)	NA
Discontinuation of intervention due to adverse event	46 (18)	NA	11 (8)	NA
Death due to adverse event	10 (4)	NA	5 (4)	NA

* The table shows adverse events of any grade (≥10% of patients in either group) with corresponding adverse events of grade 3 or higher according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events and irrespective of attribution, dose modifications owing to adverse events, and dose discontinuations owing to adverse events.

† The anemia category includes anemia, decreased hemoglobin level, decreased red-cell count, decreased hematocrit level, erythropenia, macrocytic anemia, normochromic anemia, normochromic normocytic anemia, and normocytic anemia. Anemia was reported in 46% of the patients, and a decreased hemoglobin level was reported in less than 1%.

Eventos adversos relacionados com o tratamento

A percentagem de doentes com EAs relacionados com o tratamento foi superior no grupo do olaparib (80,5%) comparativamente ao grupo de tratamento à escolha do investigador (46,9%).

Os EAs relacionados com o tratamento do estudo foram na sua maioria distúrbios gastrintestinais (51,6%) no grupo do olaparib e distúrbios gerais e alterações no local de administração (22,3%) no grupo de tratamento à escolha do investigador.

No grupo do olaparib, os EAs reportados como relacionados com o tratamento foram anemia (37,1%), náuseas (35,2%), diminuição do apetite (22,3%) e fadiga (21,5%). Os EAs CTCAE ≥ 3 foram anemia (19,1%), neutropenia (3,1%) e trombocitopenia (3,1%).

No grupo do tratamento à escolha do investigador NAH os EAs mais frequentemente relatados como relacionados com o tratamento foram fadiga (11,5%), náuseas (9,2%), astenia (7,7%) e diminuição do apetite (6,2%).

Eventos adversos graves (CTCAE \geq 3)

Verificou-se uma maior proporção de doentes com EAs grau \geq 3 e SAEs no grupo do olaparib em relação ao grupo de tratamento à escolha do investigador. Em ambos os grupos, os EAs relacionaram-se com o grupo de distúrbios do sangue e sistema linfático e infecções.

Os SAEs mais frequentes em cada grupo foram, anemia (22 [8,6%] doentes do grupo do olaparib) e infecção do trato urinário (4 [3,1%] doentes no grupo de tratamento à escolha do investigador).

Serious adverse events by system organ class and preferred term
(>2 patients in either treatment arm) (SAS; Cohort A+B)

Tabela 10 - Resultados de EA graves (fonte: referência 1).

System organ class MedDRA preferred term	Number (%) of patients*	
	Olaparib 300 mg bd (N=256)	Investigators choice of NHA (N=130)
Patients with any SAE	91 (35.5)	36 (27.7) ^b
Blood and lymphatic system disorders	28 (10.9)	1 (0.8)
Anaemia	22 (8.6)	0
Thrombocytopenia	4 (1.6)	0
Neutropenia	3 (1.2)	0
Infections and infestations	22 (8.6)	11 (8.5)
Pneumonia	8 (3.1)	1 (0.8)
Urinary tract infection	5 (2.0)	4 (3.1)
Sepsis	3 (1.2)	3 (2.3)
Lung infection	3 (1.2)	1 (0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (6.6)	2 (1.5)
Pulmonary embolism	5 (2.0)	1 (0.8)
Dyspnoea	4 (1.6)	0
Pneumonia aspiration	3 (1.2)	0
Gastrointestinal disorders	13 (5.1)	3 (2.3)
Vomiting	4 (1.6)	1 (0.8)
General disorders and administration site conditions	11 (4.3)	5 (3.8)
Asthenia	4 (1.6)	1 (0.8)
Pyrexia	3 (1.2)	2 (1.5)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (4.3)	3 (2.3)
Femur fracture	3 (1.2)	0

Os EAs que levaram à descontinuação de tratamento ocorreram em 16,4% dos doentes no grupo do olaparib e em 8,5% dos doentes NAH. O evento que mais frequentemente levou à descontinuação de tratamento, no grupo do olaparib, foi a anemia (18 doentes [7%]) e no grupo NAH, a fadiga (2 doentes [1,5%]).

Os EAs que levaram a interrupções de tratamento e reduções de dose foram mais frequentes no grupo do olaparib, sendo sobretudo relacionados com anemia e trombocitopenia.

O número de mortes ocorridos no estudo é apresentado na seguinte tabela.

Tabela 11 - Resultados de mortalidade (fonte: referência 1).

Patient ID	Sex/age (years)	AE (MedDRA preferred term)	Time from start of treatment to AE onset (days)	Time from start of treatment to death (days)	Received treatment for AE	Reasonable possibility AE caused by study treatment*
Olaparib arm						
E0204016	Male/72	Pneumonia	114	125	Yes	No
E0306003	Male/79	Cardiopulmonary failure	282	282	Yes	No
E0402018	Male/73	Spinal stenosis	285	332	Yes	No
		Urinary retention	285		No	No
		Cardiopulmonary failure	330		No	No
E0408002	Male/71	Diverticulum intestinal	221	281	Yes	No
E0712001	Male/70	Septic shock	270	271	Yes	No
E2310090	Male/65	Sudden death	15	15	No	No
E4301012	Male/84	Budd-Chiari syndrome	120	126	Yes	No
E4318026	Male/64	Cardiac failure acute	80	80	No	No
E7602004	Male/56	Lung infection	3	9	Yes	Yes
		Neutropenia				
E7602078	Male/53	Lung infection	13	20	Yes	No
Investigators choice of NHA arm						
E2302006	Male/71	Arterial thrombosis	75	89	Yes	No
E7406005	Male/60	Pneumonia	138	138	No	No
E7602049	Male/56	Cardiac failure	148	175	Yes	No

Patient ID	Sex/age (years)	AE (MedDRA preferred term)	Time from start of treatment to AE onset (days)	Time from start of treatment to death (days)	Received treatment for AE	Reasonable possibility AE caused by study treatment*
E7606040	Male/67	Pleural effusion	194	220	Yes	Yes
E7857027	Male/72	Death	17	17	No	No

* As assessed by the investigator.

Em cerca de 15 doentes ocorreu um EA que levou à morte (10 doentes no grupo do olaparib e 5 doentes no grupo NAH).

Lynparza (Olaparib)

No grupo do olaparib, desses 5 doentes, 2 deles tiveram uma infecção pulmonar, outros 2 tiveram insuficiência cardíaca.

Outros eventos adversos

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA): Não se verificou nenhum evento de SMD/LMA em nenhum grupo do estudo durante toda a duração do estudo (20 de abril de 2017 até 4 junho 2019).

Segundos tumores malignos primários: Verificou-se a ocorrência de tumores malignos nos 2 grupos de tratamento em 4 doentes (1,6% no grupo do olaparib vs 3,1% no grupo de tratamento à escolha do investigador). Excluídos os casos de neoplasias benignas, verificou-se a ocorrência de tumor cerebral (glioma) num doente do grupo de olaparib e dois casos no grupo de tratamento à escolha do investigador NAH (um caso de cancro do estômago e carcinoma de células de transição).

Pneumonite: A ocorrência de pneumonite (termo de grupo: pneumonite, doença pulmonar intersticial e pneumonite de radiação) foi reportada em 5 doentes (2,0%) no grupo do olaparib e em 2 doentes (1,5%) no grupo de tratamento à escolha do investigador NAH. No grupo de doentes do olaparib, em 4 dos 5 doentes, a ocorrência de pneumonite foi possivelmente relacionada com o tratamento do estudo. Nos 2 doentes do grupo NAH, os eventos foram descritos como não relacionados com o tratamento do estudo (pneumonite de radiação).

Conclusões em relação à avaliação de segurança

A mediana de duração de exposição a olaparib foi superior no grupo de olaparib em relação com o grupo de tratamento à escolha do investigador (7,5 vs 3,9 meses).

Os eventos adversos mais comuns no grupo do olaparib foram anemia, náuseas, diminuição do apetite, fadiga e diarreia, correspondendo ao perfil de toxicidade já conhecido do olaparib, habitualmente manejável com modificações de dose. No grupo de tratamento à escolha do investigador o evento mais frequentemente reportado foi a fadiga ($\geq 20\%$ dos doentes).

Os eventos adversos que levaram a interrupção de tratamento ocorreram em 44,9% dos doentes no grupo do olaparib comparativamente a 18,5% dos doentes no grupo de tratamento NAH. OS EAs que mais frequentemente levaram a interrupções de tratamento no grupo do olaparib foram anemia (25%) e trombocitopenia (5,5%). Não existiram EAs reportados em $\geq 5\%$ dos doentes no grupo de tratamento à escolha do investigador.

Os eventos adversos que levaram a reduções de dose de tratamento ocorreram em 22,3% dos doentes no grupo do olaparib comparativamente a 3,8% dos doentes no grupo de tratamento à escolha do investigador NAH. O EA mais comum neste caso foi a anemia (reportado em $\geq 5\%$ dos doentes no grupo do olaparib).

Os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento do estudo ocorreram em 18,0% dos doentes no grupo do olaparib e 8,5% dos doentes no grupo de tratamento à escolha do investigador NAH. No grupo do olaparib, foi mais frequente a anemia (7,0%) e no grupo NAH foi a fadiga (1,5%).

A ocorrência de eventos adversos graves foi mais frequente no grupo do olaparib comparativamente ao grupo NAH (35,5% vs 27,7%, respectivamente). No grupo do olaparib, mais frequentemente a anemia 22 (8,6%) doentes. No grupo do tratamento à escolha do investigador-NAH, infecção do trato urinário (3,1%).

Ocorreram 15 eventos adversos fatais (10 doentes [3,9%] no grupo do olaparib e 5 doentes [3,8%] no grupo de tratamento à escolha do investigador NAH) no período de duração de tratamento do estudo ou no *follow up* de 30 dias após. No total, 160 doentes morreram durante o estudo; 97 (37,9%) no grupo do olaparib e 63 (48,1%) no grupo de tratamento à escolha do investigador. Em ambos os grupos de tratamento, a maioria das mortes ocorreram devido à doença.

Não se verificaram eventos de SMD/LMA em ambos os grupos de tratamento;

Não se verificaram eventos relacionados com distúrbios da função renal ou hepatobiliar, nem se verificaram dados adicionais em relação a alterações laboratoriais.

A incidência de edemas periféricos foi 12,5% no grupo do olaparib vs 7,7% no tratamento à escolha do investigador NHA.

A incidência de embolia pulmonar foi mais frequente no grupo do olaparib (4,3% no grupo do olaparib vs 0,8% no grupo de tratamento à escolha do investigador; grau ≥ 3 : 2,3% no grupo do olaparib vs 0,8% no grupo de tratamento à escolha do investigador). Na maioria destes casos, os doentes mantiveram a terapêutica do estudo.

Cerca de 72 doentes dos 130 doentes no grupo de tratamento à escolha do investigador NAH fizeram switch para o grupo do olaparib, após progressão de doença. A mediana de duração de tratamento de olaparib foi de 3,5 meses. Os dados de segurança/perfil de toxicidade nestes doentes foram semelhantes aos verificados nos doentes inicialmente randomizados para o grupo do olaparib.

No global, o perfil de segurança foi consistente com os dados anteriormente conhecidos do olaparib e aceitáveis, atendendo à população de doentes em questão.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevida global (crítica, 9)

Na coorte A, a análise interina de SG mostrou 93 eventos em 245 doentes. Os dados sugerem uma tendência de benefício com o olaparib comparativamente ao grupo NAH (HR=0,64; 95% CI 0,43, 0,97; $p=0,0173$; mediana de SG 18,5 meses versus 15,1 meses, respetivamente; maturidade dos dados 38%). Deve considerar-se, contudo, que 81% dos doentes do braço de controlo fizeram *cross-over* para olaparib após progressão da doença confirmada radiologicamente. No subgrupo de doentes com mutações BRCA 1 e 2, no grupo do olaparib a mediana foi de 20.1 meses (17.4, 26.8) e de 14.4 meses (10.7, 18.9) no grupo de tratamento à escolha do investigador (HR 0.63; 95%CI 0.42, 0.95).

Qualidade de vida (crítica, 9)

A variação média verificada desde a *baseline* no estado de saúde global/ QV não demonstrou diferenças clinicamente significativas, quer através da escala EQ-5D-5L ou da avaliação FACT-P e subdomínios entre o olaparib e o braço controlo.

Sobrevida livre de progressão (importante, 6)

Existiu uma melhoria na rSLP de acordo com a avaliação pelo BICR para os doentes tratados com olaparib comparativamente aos doentes tratados com terapêutica à escolha do investigador NAH. Verificou-se uma redução de risco em 66% de BICR- rPFS ou morte e um prolongamento no intervalo da mediana de PFS de 3,8 meses com olaparib vs escolha do investigador NAH. (HR=0,34; 95% CI 0,25, 0,47; $p < 0,0001$; mediana rSLP 7,4 meses vs 3,6 meses, respetivamente). No grupo A, a análise da rSLP realizada pelo investigador foi consistente com a análise realizada pelo BICR. (HR=0,24; 95% CI 0,17, 0,34 $p < 0,0001$). No subgrupo de doentes com mutações BRCA 1 e 2, a rPFS mediana foi de 9.8 (7.6, 11.3) no grupo do olaparib e de 3.0 (1.8, 3.6) no grupo de tratamento à escolha do investigador; HR 0.22 (95% CI 0.15, 0.32).

Tempo até à progressão sintomática (importante, 6)

A mediana de tempo para a progressão de dor foi mais longa no grupo do olaparib do que no grupo de tratamento à escolha do investigador. (HR 0,44; IC 95%, 0,22 a 0,91; $p=0,02$).

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítica, 8)

Os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento do estudo ocorreram em 18,0% dos doentes no grupo do olaparib e 8,5% dos doentes no grupo de tratamento à escolha do investigador NAH. No grupo do olaparib, foi mais frequente a anemia (7,0%) e no grupo NAH foi a fadiga (1,5%).

Taxa de eventos adversos graves (crítica, 8)

A ocorrência de eventos adversos graves foi mais frequente no grupo do olaparib comparativamente ao grupo NAH (35,5% vs 27,7%, respetivamente). No grupo do olaparib, mais frequentemente a anemia 22 (8,6%) doentes. No grupo do tratamento à escolha do investigador-NAH, infeção do trato urinário (3,1%).

Taxa de eventos adversos (importante, 6)

A mediana de duração de exposição a olaparib foi superior no grupo de olaparib em relação com o grupo de tratamento à escolha do investigador (7,5 vs 3,9 meses).

Verificaram-se EAs em 95% dos doentes no grupo sob olaparib e 88% no grupo de tratamento à escolha do investigador.

No grupo do olaparib, os EAs mais comuns (reportados em $\geq 20\%$ dos doentes) foram anemia, náusea, anorexia, fadiga e diarreia. Outros eventos adversos comuns foram: tosse, dispneia, trombocitopenia, neutropenia, alteração do paladar e vômitos.

No grupo do olaparib verificaram-se também, edema periférico (12,5% no grupo de olaparib vs 7,7% no grupo de tratamento à escolha do investigador) e embolia pulmonar (4,3% no grupo do olaparib vs 0,8% no grupo de tratamento à escolha do investigador). Todos os eventos adversos de edema periférico foram de grau 1 ou 2.

O tromboembolismo pulmonar foi reportado em 11 (4,3%) doentes do grupo de olaparib, de grau ≥ 3 em 6 doentes (2,3%), e em 1 doente (0,8%) no grupo do tratamento à escolha do investigador (grau ≥ 3).

Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica, 9)

Ocorreram 15 eventos adversos fatais (10 doentes [3,9%] no grupo do olaparib e 5 doentes [3,8%] no grupo de tratamento à escolha do investigador NAH) no período de duração de tratamento do estudo ou no *follow up* de 30 dias após. No total, 160 doentes morreram durante o estudo; 97 (37,9%) no grupo do olaparib e 63 (48,1%) no grupo de tratamento à escolha do investigador. Em ambos os grupos de tratamento, a maioria das mortes ocorreram devido à doença.

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés do ensaio analisado.

Tabela 12 - Avaliação do risco de viés dos ensaio PROfound.

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
PROfound	Incerto	Incerto	Não	Sim	Sim	<i>Outcomes secundários múltiplos não ajustados para erro tipo I</i>

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

Tabela 13 - Avaliação da qualidade da evidência

Outcomes	Risco de viés	Inconsistência	Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
Sobrevida global	Grave ^(a)	NA	Grave ^(b)	Não grave	Baixa	Crítico	1
Qualidade de vida	Muito grave ^(a)	NA	Grave ^(b)	Grave ^(c)	Muito baixa	Crítico	1
Sobrevida livre de progressão	Grave ^(a)	NA	Grave ^(b)	Não grave	Baixa	Importante	1
Tempo até progressão sintomática	Muito grave ^(a)	NA	Grave ^(b)	Não grave	Muito baixa	Importante	1
Mortalidade relacionada com medicamento	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(d)	Muito baixa	Crítico	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(d)	Muito baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos grau 3-4	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(d)	Muito baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos	Grave ^(a)	NA	Não grave	Grave ^(d)	Baixa	Importante	1

(a) Ver tabela acima; (b) coorte A inclui mutações ATM (c) IC 95% inclui valores acima e abaixo do valor nulo; (d) eventos raros

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do olaparib na indicação *“em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração e mutações BRCA1/2 (germinativas e/ou somáticas) que progrediram após terapia prévia que incluía um novo agente hormonal.”*

Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo PROfound.

Este estudo consistiu em duas coortes aleatorizadas para olaparib ou terapêutica à escolha do investigador (enzalutamida ou abiraterona) em doentes com cancro da próstata metastático resistente à castração que progrediram após tratamento com novo agente hormonal e apresentam mutações em genes com interferência no processo de reparação homóloga.

Na coorte A (245 doentes), foram incluídos doentes com mutações nos genes *BRCA 1*, *BRCA 2* (população de interesse) e mutações *ATM*.

No estudo PROfound, verificou-se superioridade relativamente à sobrevida global e sobrevida livre de progressão no braço de olaparib face ao controlo (enzalutamida ou abiraterona), tanto na coorte A global como no subgrupo de doentes com mutações apenas *BRCA 1* e *2*.

Relativamente à segurança, verificou-se um aumento de eventos adversos globais, graves, descontinuação por eventos adversos e mortes relacionadas com o tratamento no grupo de olaparib face ao grupo controlo.

Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do olaparib na indicação *“em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração e mutações BRCA1/2 (germinativas e/ou somáticas) que progrediram após terapia prévia que incluía um novo agente hormonal.”*

Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo PROfound.

Este estudo consistiu em duas coortes aleatorizadas para olaparib ou terapêutica à escolha do investigador (enzalutamida ou abiraterona) em doentes com cancro da próstata metastático resistente à castração que progrediram após tratamento com novo agente hormonal e apresentam mutações em genes com interferência no processo de reparação homóloga.

Na coorte A (245 doentes), foram incluídos doentes com mutações nos genes *BRCA 1*, *BRCA 2* (população de interesse) e mutações *ATM*.

No estudo PROfound, verificou-se superioridade relativamente à sobrevida global e sobrevida livre de progressão no braço de olaparib face ao controlo (enzalutamida ou abiraterona), tanto na coorte A global como no subgrupo de doentes com mutações apenas *BRCA 1* e *2*.

Relativamente à segurança, verificou-se um aumento de eventos adversos globais, graves, descontinuação por eventos adversos e mortes relacionadas com o tratamento no grupo de olaparib face ao grupo controlo.

Conclui-se assim por sugestão superioridade do olaparib face aos comparadores abiraterona ou enzalutamida.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- No estudo PROfound, na coorte A, a análise interina de SG mostrou 93 eventos em 245 doentes. Os dados sugerem uma tendência de benefício com o olaparib comparativamente ao grupo NAH (HR=0,64; 95% CI 0,43, 0,97; p=0,0173; mediana de SG 18,5 meses versus 15,1 meses, respetivamente; maturidade dos dados 38%). Deve considerar-se contudo que 81% dos doentes do braço de controlo fizeram *cross-over* para olaparib após progressão da doença confirmada radiologicamente. No subgrupo de doentes com mutações *BRCA 1* e *2*, no grupo do olaparib a mediana foi de 20.1 meses (17.4, 26.8) e de 14.4 meses (10.7, 18.9) no grupo de tratamento à escolha do investigador (HR 0.63; 95%CI 0.42, 0.95).

- Existiu uma melhoria na rSLP de acordo com a avaliação pelo BICR para os doentes tratados com olaparib comparativamente aos doentes tratados com terapêutica à escolha do investigador NAH. Verificou-se uma redução de risco em 66% de BICR- rPFS ou morte e um prolongamento no intervalo da mediana de PFS de 3,8 meses com olaparib vs escolha do investigador NAH. (HR=0,34; 95% CI 0,25, 0,47; $p < 0,0001$; mediana rSLP 7,4 meses vs 3,6 meses, respetivamente). No grupo A, a análise da rSLP realizada pelo investigador foi consistente com a análise realizada pelo BICR. (HR=0,24; 95% CI 0,17, 0,34 $p < 0,0001$). No subgrupo de doentes com mutações BRCA 1 e 2, a rPFS mediana foi de 9.8 (7.6, 11.3) no grupo do olaparib e de 3.0 (1.8, 3.6) no grupo de tratamento à escolha do investigador; HR 0.22 (95% CI 0.15, 0.32).
- A variação média verificada desde a *baseline* no estado de saúde global/ QV não demonstrou diferenças clinicamente significativas, quer através da escala EQ-5D-5L ou da avaliação FACT-P e subdomínios entre o olaparib e o braço controlo.
- Verificaram-se Eas em 95% dos doentes no grupo sob olaparib e 88% no grupo de tratamento à escolha do investigador.
- No grupo do olaparib, os EAs mais comuns (reportados em $\geq 20\%$ dos doentes) foram anemia, náusea, anorexia, fadiga e diarreia. Outros eventos adversos comuns foram: tosse, dispneia, trombocitopenia, neutropenia, alteração do paladar e vómitos.
- A ocorrência de eventos adversos graves foi mais frequente no grupo do olaparib comparativamente ao grupo NAH (35,5% vs 27,7%, respetivamente). No grupo do olaparib, mais frequentemente a anemia 22 (8,6%) doentes. No grupo do tratamento à escolha do investigador-NAH, infecção do trato urinário (3,1%).
- Os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento do estudo ocorreram em 18,0% dos doentes no grupo do olaparib e 8,5% dos doentes no grupo de tratamento à escolha do investigador NAH.
- Ocorreram 15 eventos adversos fatais (10 doentes [3,9%] no grupo do olaparib e 5 doentes [3,8%] no grupo de tratamento à escolha do investigador NAH) no período de duração de tratamento do estudo ou no *follow up* de 30 dias após. No total, 160 doentes morreram durante o estudo; 97 (37,9%) no grupo do olaparib e 63 (48,1%) no grupo de tratamento à escolha do investigador. Em ambos os grupos de tratamento, a maioria das mortes ocorreram devido à doença.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do olaparib na indicação *“em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração e mutações BRCA1/2 (germinativas e/ou somáticas) que progrediram após terapia prévia que incluía um novo agente hormonal.”*

Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo PROfound.

Este estudo consistiu em duas coortes aleatorizadas para olaparib ou terapêutica à escolha do investigador (enzalutamida ou abiraterona) em doentes com cancro da próstata metastático resistente à castração que progrediram após tratamento com novo agente hormonal e apresentam mutações em genes com interferência no processo de reparação homóloga.

Na coorte A (245 doentes), foram incluídos doentes com mutações nos genes *BRCA 1*, *BRCA 2* (população de interesse) e mutações *ATM*.

No estudo PROfound, verificou-se superioridade relativamente à sobrevida global e sobrevida livre de progressão no braço de olaparib face ao controlo (enzalutamida ou abiraterona), tanto na coorte A global como no subgrupo de doentes com mutações apenas BRCA 1 e 2.

Relativamente à segurança, verificou-se um aumento de eventos adversos globais, graves, descontinuação por eventos adversos e mortes relacionadas com o tratamento no grupo de olaparib face ao grupo controlo.

Conclui-se assim por sugestão de VTA não quantificável do olaparib face aos comparadores abiraterona ou enzalutamida.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- No estudo PROfound, na coorte A, a análise interina de SG mostrou 93 eventos em 245 doentes. Os dados sugerem uma tendência de benefício com o olaparib comparativamente ao grupo NAH (HR=0,64; 95% CI 0,43, 0,97; p=0,0173; mediana de SG 18,5 meses versus 15,1 meses, respetivamente; maturidade dos dados 38%). Deve considerar-se contudo que 81% dos doentes do braço de controlo fizeram *cross-over* para olaparib após progressão da doença confirmada radiologicamente. No subgrupo de doentes com mutações BRCA 1 e 2, no grupo do olaparib a mediana foi de 20.1 meses (17.4, 26.8) e de 14.4 meses (10.7, 18.9) no grupo de tratamento à escolha do investigador (HR 0.63; 95%CI 0.42, 0.95).
- Existiu uma melhoria na rSLP de acordo com a avaliação pelo BICR para os doentes tratados com olaparib comparativamente aos doentes tratados com terapêutica à escolha do investigador NAH. Verificou-se uma redução de risco em 66% de BICR- rPFS ou morte e um prolongamento no intervalo da mediana de PFS de 3,8 meses com olaparib vs escolha do investigador NAH. (HR=0,34; 95% CI 0,25, 0,47; p<0,0001; mediana rSLP 7,4 meses vs 3,6 meses, respetivamente). No grupo A, a análise da rSLP realizada pelo investigador foi consistente com a análise realizada pelo BICR. (HR=0,24; 95% CI 0,17, 0,34 p< 0,0001). No subgrupo de doentes com mutações BRCA 1 e 2, a rPFS mediana foi de 9.8 (7.6, 11.3) no grupo do olaparib e de 3.0 (1.8, 3.6) no grupo de tratamento à escolha do investigador; HR 0.22 (95% CI 0.15, 0.32).
- A variação média verificada desde a *baseline* no estado de saúde global/ QV não demonstrou diferenças clinicamente significativas, quer através da escala EQ-5D-5L ou da avaliação FACT-P e subdomínios entre o olaparib e o braço controlo.
- Verificaram-se EAs em 95% dos doentes no grupo sob olaparib e 88% no grupo de tratamento à escolha do investigador.
- No grupo do olaparib, os EAs mais comuns (reportados em $\geq 20\%$ dos doentes) foram anemia, náusea, anorexia, fadiga e diarreia. Outros eventos adversos comuns foram: tosse, dispneia, trombocitopenia, neutropenia, alteração do paladar e vómitos.
- A ocorrência de eventos adversos graves foi mais frequente no grupo do olaparib comparativamente ao grupo NAH (35,5% vs 27,7%, respetivamente). No grupo do olaparib, mais frequentemente a anemia 22 (8,6%) doentes. No grupo do tratamento à escolha do investigador-NAH, infecção do trato urinário (3,1%).

- Os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento do estudo ocorreram em 18,0% dos doentes no grupo do olaparib e 8,5% dos doentes no grupo de tratamento à escolha do investigador NAH.
- Ocorreram 15 eventos adversos fatais (10 doentes [3,9%] no grupo do olaparib e 5 doentes [3,8%] no grupo de tratamento à escolha do investigador NAH) no período de duração de tratamento do estudo ou no *follow up* de 30 dias após. No total, 160 doentes morreram durante o estudo; 97 (37,9%) no grupo do olaparib e 63 (48,1%) no grupo de tratamento à escolha do investigador. Em ambos os grupos de tratamento, a maioria das mortes ocorreram devido à doença.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento olaparib na indicação em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração e mutações BRCA1/2 (germinativas e/ou somáticas) que progrediram após terapia prévia que incluía um novo agente hormonal.

Foram considerados doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração e mutações BRCA 1/2 (germinativas e/ou somáticas) que progrediram após terapêutica prévia que incluía um novo agente hormonal. De notar que esta população corresponde à subpopulação designada por BRCAm avaliada no ensaio PROfound.

A recomendação farmacoterapêutica da CE-CATS indicou os comparadores relevantes como sendo docetaxel, cabazitaxel, abiraterona e enzalutamida. Os comparadores utilizados na análise económica apenas consideraram os medicamentos abiraterona e enzalutamida (NHA), de acordo com a conclusão da CE-CATS. Foram consideradas as proporções de cada medicamento do ensaio PROfound (55% e 45%, respetivamente).

Foi desenhado um modelo com 3 estádios de saúde: sobrevivência (radiográfica) livre de progressão (rPFS), sobrevivência pós-progressão (PPS) e estágio absorvente (morte). Todos os doentes iniciam o modelo no estado rPFS, depois podem transitar para o estado PPS e posteriormente para o estado morte ou diretamente do estágio rPFS para o estado morte. A sobrevivência global (OS) e a rPFS foram

usadas para desenvolver o modelo de sobrevivência particionado (PartSA). Foi incluída uma funcionalidade no modelo para assegurar que o risco de mortalidade específico da doença não é inferior ao risco de mortalidade da população portuguesa em geral. Como usual em modelos PartSA, este modelo estima a proporção de cada grupo de tratamento em cada estadio com base em curvas de sobrevivência paramétricas e não paramétricas (K-M), com funções de sobrevivência separadas para OS e rPFS. Quanto à duração do tratamento, o modelo considera em caso base que o tratamento seja continuado até progressão da doença subjacente ou toxicidade inaceitável.

No modelo, a OS e PFS observadas no ensaio clínico PROfound foram utilizadas para informar a proporção de doentes vivos e/ou sem progressão com olaparib e NHA. O modelo inclui eventos adversos (EA) de grau 3 ou superior que ocorreram em pelo menos em 2% dos doentes nos braços olaparib ou NHA do ensaio PROfound, com a probabilidade considerada nas duas coortes (população completa do ensaio), não sendo possível identificar os EA para subpopulação em avaliação.

Para a qualidade de vida em saúde, a avaliação económica utilizou os dados obtidos com EQ-5D-5L dos doentes no ensaio PROfound. Os valores de EQ-5D-5L foram valorizados pelas preferências da população portuguesa. Com a abordagem em caso base, foram definidos os seguintes valores de utilidade (media (SE)): estágio livre de progressão: 0.819 (0.228); estágio com progressão da doença: 0.785 (0.247). A abordagem alternativa, considerando os estádios de saúde com base no tempo até à morte, foi também considerada no modelo económico.

Foram considerados os seguintes tipos de custos: a) aquisição e administração de medicamentos; b) relacionados com terapêutica concomitante e subsequente; c) gestão de reações adversas; d) seguimento dos doentes; e e) relacionados com o fim de vida. A utilização de recursos foi retirada do ensaio clínico para tratamentos concomitantes e subsequentes (validados para a população portuguesa), o seguimento dos doentes foi retirado de um painel de peritos, e a duração dos tratamentos ativos e custos de fim de vida foram retirados da literatura

No seguimento desta recomendação pela CATS/ análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

O medicamento Lynparza (Olaparib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração e mutações BRCA1/2 (germinativas e/ou somáticas) que progrediram após terapia prévia que incluía um novo agente hormonal.

Concluiu-se por sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do olaparib face aos comparadores abiraterona ou enzalutamida.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

12.1. Estudo PROfound ((A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations), Clinical Study Report;

12.2. J. de Bono et al, Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer, NEJM; 382:2091-102, 2020;

12.3. Indirect treatment comparisons to assess the efficacy of olaparib vs. cabazitaxel and olaparib vs. radium-223 (Cohort A and BRCAm populations);

12.4. Systematic literature review of the clinical evaluations in prostate cancer;

12.5. EPAR;

12.6. Titular de AIM. Dossier de Valor Terapêutico. Olaparib em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração e mutações BRCA1/2

Lynparza (Olaparib)

(germinativas e/ou somáticas) que progrediram após terapia prévia que incluía um novo agente hormonal. Dezembro 2020.