

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LYNPARZA (OLAPARIB)

Lynparza é indicado em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração (CPmRC) nos quais a quimioterapia não está clinicamente indicada.

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

05/12/2024

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO DO PEDIDO DE DESISTÊNCIA SOLICITADO PELO
TITULAR DE AIM: 21/11/2024**

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): olaparib

Nome do medicamento: Lynparza

Apresentação(ões):

- 56 comprimidos revestidos por película, doseados a 100 mg, n.º registo 5751029;
- 56 comprimidos revestidos por película, doseados a 150 mg, n.º registo 5751037.

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA AVALIADA: Lynparza é indicado em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração (CPmRC) nos quais a quimioterapia não está clinicamente indicada.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Lynparza (olaparib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Lynparza é indicado em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração (CPmRC) nos quais a quimioterapia não está clinicamente indicada.*

Face ao comparador abiraterona e prednisona (ou prednisolona) o medicamento olaparib em associação com abiraterona e prednisona (ou prednisolona) apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável. Não foi demonstrado benefício adicional de olaparib em associação com abiraterona e prednisona (ou prednisolona), em relação a enzalutamida.

Após conclusão da fase de avaliação farmacoterapêutica, o titular de autorização de mercado solicitou a desistência do pedido de avaliação prévia hospitalar, que foi deferido nos termos da Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Cancro da Próstata afeta principalmente homens com mais de 65 anos e é o tipo de cancro mais comum entre os homens. A incidência do carcinoma da próstata em homens com idade superior a 50 anos é maior que 30%, aumentando progressivamente até aproximadamente 80% aos 80 anos.

A maioria dos casos iniciais são assintomáticos, desenvolvendo sintomas de hematúria, nictúria, disfunção erétil, sintomas do aparelho urinário inferior e/ou dor óssea se doença metastizada ao osso.

O Global Burden of Disease 2019 estima que a prevalência e a incidência de cancro da próstata sejam de 632.72 e 79.33 por 100 000 habitantes, respetivamente. Relativamente ao peso social desta doença, o mesmo estudo aponta para uma taxa de anos vividos com incapacidade de 52.62 por 100 000 habitantes e 384.61 nos anos de vida ajustados pela incapacidade. A taxa de mortalidade foi estimada em 25.14 por 100 000.

Os principais fatores de risco descritos para o desenvolvimento de neoplasia da próstata são a idade avançada (principal fator de risco), a etnia e a predisposição familiar. Os afro-americanos têm incidências de dez a quarenta vezes maiores que os asiáticos. A magnitude estimada do risco relativo em parentes de primeiro grau de afetados não parece diferir significativamente entre os grupos raciais (africanos, caucasianos e asiáticos) embora, ocorram grandes diferenças na incidência da doença entre estes grupos. Parentes de primeiro grau de pacientes com carcinoma da próstata apresentam risco aumentado de duas a três vezes, quando comparado a homens na população geral. Entre outros fatores de risco, encontram-se a dieta altamente calórica e as hormonas masculinas

As principais complicações incluem obstrução urinária, metastização óssea com potencial colapso vertebral, e compressão nervosa ou fracturas patológicas, e a morte. A sobrevivência aos 5 anos estimada nos EUA é de 98% para todos os estádios, >99% para a doença localizada, >99% na doença regional, cerca de 31% aquando de metastização à distancia.

O Cancro da Próstata Resistente à Castração (CPRC) é definido como progressão de doença apesar de testosterona sérica inferior a < 50 ng/mL. Um estudo efetuado em França estimou a incidência de CPRC metastático em 21 casos por 100 000 habitantes. (Thurin, 2020)

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O 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.

O olaparib bloqueia a ação das enzimas denominadas poli (ADP- ribose) polimerases (PARP) humanas, que ajudam a reparar o ADN danificado nas células (tanto nas células normais como nas cancerosas) durante a O 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.

O olaparib bloqueia a ação das enzimas denominadas poli (ADP- ribose) polimerases (PARP) humanas, que ajudam a reparar o ADN danificado nas células (tanto nas células normais como nas cancerosas) durante a divisão celular. As células cancerosas que apresentam as mutações BRCA1 ou BRCA2 dependem mais das PARP para reparar o ADN e continuar a dividir-se. Por conseguinte, quando as PARP são bloqueadas, o ADN danificado nas células cancerosas não pode ser reparado, o que conduz à morte das células cancerosas.

Em RCM está 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. Recomenda-se que o tratamento seja continuado até progressão da doença subjacente ou toxicidade inaceitável.

As alternativas terapêuticas são o olaparib em monoterapia em doentes que apresentam as mutações BRCA1 ou BRCA2

A primeira linha comparticipada para doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração (CPmRC) nos quais a quimioterapia não está clinicamente indicada é a enzalutamida 160 mg/dia ou a abiraterona 1000 mg/dia com prednisolona 10 mg/dia. Estas são hormonoterapias de segunda geração.

A enzalutamida é um inibidor potente da sinalização dos recetores de androgénios que bloqueia vários passos da via de sinalização destes recetores. A enzalutamida inibe de forma competitiva a ligação dos androgénios aos recetores de androgénios, inibe a translocação nuclear dos recetores ativados e inibe a associação dos recetores de androgénios ativados ao ADN, mesmo no caso de sobre-expressão dos recetores de androgénios e nas células cancerosas prostáticas resistentes aos anti-androgénios. O tratamento com a enzalutamida diminui o crescimento das células cancerosas prostáticas e pode induzir a morte das células cancerosas e regressão tumoral.

O acetato de abiraterona é convertido in vivo em abiraterona, um inibidor da biossíntese de androgénios. A abiraterona, especificamente, inibe seletivamente a enzima 17 α -hidroxilase-C17,20-liase (CYP17). Esta enzima é expressa e necessária para a biossíntese androgénica nos tecidos testicular, suprarrenal e tumoral prostático. A CYP17 catalisa a conversão de pregnenolona e progesterona em precursores da testosterona, DHEA e androstenediona, respetivamente, por 17 α - hidroxilação e clivagem da ligação C17,20. A inibição da CYP17 também resulta no aumento da produção de mineralocorticoides pelas glândulas suprarrenais. O carcinoma prostático sensível aos androgénios responde ao tratamento que reduz os níveis de androgénios.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de olaparib “em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração (CPmRC) nos quais a quimioterapia não está clinicamente indicada”.

A Tabela 1 mostra as populações, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de olaparib.

Tabela 1: Populações, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração em que a quimioterapia não está clinicamente indicada	Olaparib mais abiraterona e prednisona ou prednisolona	Abiraterona mais prednisolona ou prednisona Enzalutamida monoterapia

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Olaparib com abiraterona 1000 mg/dia, oral e prednisolona ou prednisona 10 mg/dia, oral; O olaparib na associação é administrado na dose de 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) tomada duas vezes por dia, equivalente a uma dose total diária de 600 mg.
	Medicamento comparador	Abiraterona 1000 mg/dia, oral e prednisolona ou prednisona 10 mg/dia, oral; A dose recomendada é de 160 mg de enzalutamida (quatro cápsulas moles de 40 mg), numa única dose diária, por via oral, em monoterapia.;
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 (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. As *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítico
Qualidade de vida por escala validada	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta do PSAt	5	Importante
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Descontinuação por eventos adversos	8	Crítica
Taxa de eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) de um único estudo (D081SC00001 - PROpel). O estudo D081SC00001 - PROpel²⁻⁴ foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 142 centros, de 17 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 796 doentes, com 18 ou mais anos, com adenocarcinoma da próstata, resistente à castração, com pelo menos uma lesão metastática documentada, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem olaparib em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona (n= 399), ou placebo em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona (n= 397), e avaliou a sobrevivência livre de progressão. Este estudo foi considerado relevante para informar a comparação de olaparib em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona com abiraterona mais prednisona ou prednisolona.

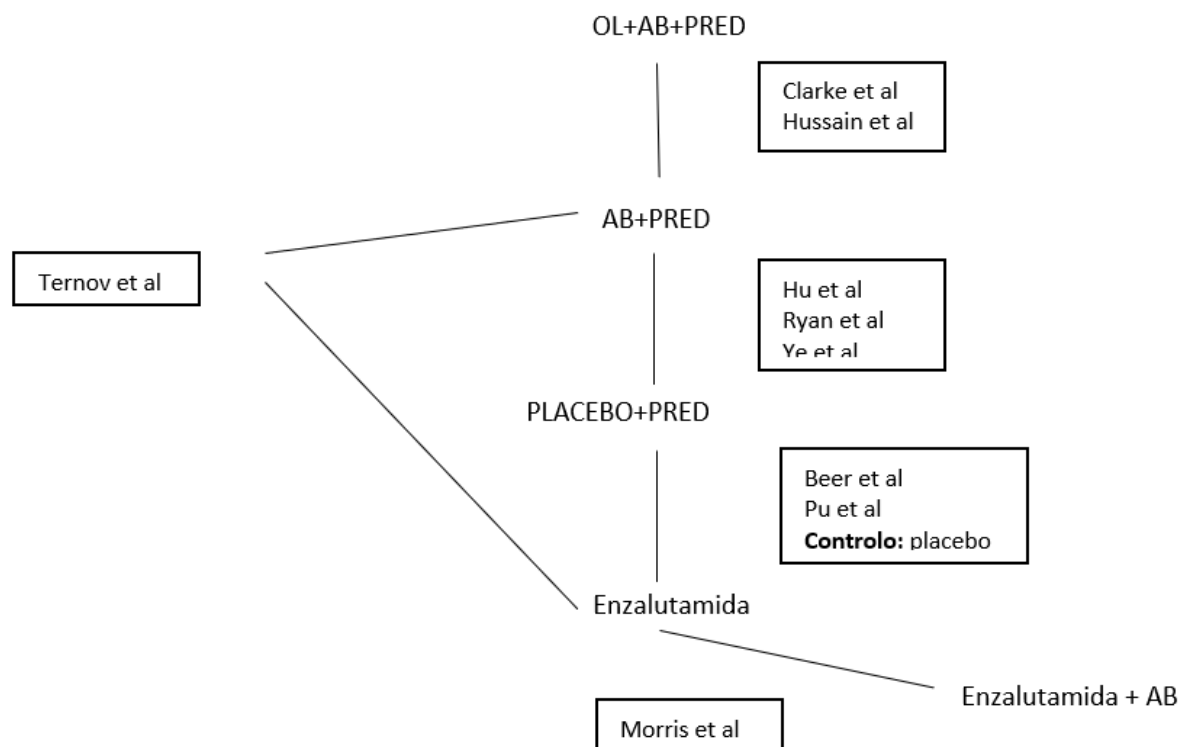
O TAIM submeteu também uma revisão sistemática da literatura (RSL)⁵ para identificar a evidência disponível relativa à eficácia clínica, segurança e qualidade de vida dos tratamentos de cancro de próstata metastático e resistente à castração. Nesta RSL, não foram identificados estudos que comparassem diretamente o tratamento em avaliação (olaparib mais abiraterona e prednisolona ou prednisolona) com enzalutamida em monoterapia. Foram identificados 37 estudos, dos quais 10 incluíam os comparadores de interesse: 3 estudos comparando abiraterona com placebo (Hu et al 2020⁶; Ryan et al 2013⁷; Ye et al 2017⁸), dois estudos comparando enzalutamida com placebo (Beer et al 2014⁹; Pu et al 2022¹⁰), três estudos comparando enzalutamida com abiraterona (Khalaf et al 2019¹¹; Morris et al 2019¹²; Ternov et al 2022¹³), e dois estudos comparando olaparib mais abiraterona com placebo mais abiraterona (Clarke et al 2022¹⁴; Hussain et al 2022¹⁵). Destes 10 estudos, 2 estudos não eram diretamente relevantes: o estudo de Morris et al 2019 comparava enzalutamida com enzalutamida mais abiraterona e não acrescentava nenhuma informação às comparações de interesse; e o estudo de Khalaf et al 2019 avaliava o efeito da sequência terapêutica (enzalutamida – abiraterona mais prednisona; e abiraterona mais prednisona – enzalutamida). Contudo, para a rede de evidência incluir os outros 8 estudos, era necessário aceitar o pressuposto de que placebo é equivalente a placebo mais prednisona, uma vez que os estudos de Hu et al 2020, Ryan et al 2013 (COU-AA-302), e Ye et al 2017, tinham como controlo placebo mais prednisona (estes estudos faziam a ligação entre os estudos de Clarke et al 2022 e Hussain et al 2022 - olaparib mais abiraterona

mais prednisona, e os estudos de Beer et al 2014 e de Pu et al 2022 - enzalutamida), enquanto os estudos de Beer et al 2014, e Pu et al 2022, tinham como controlo apenas placebo (ver rede de evidência abaixo). Considerou-se este pressuposto (de que prednisona mais placebo é equivalente a placebo) é aceitável. Contudo, o TAIM considerou este pressuposto não aceitável, e considerou que não era exequível efetuar uma meta-análise em rede para comparar olaparib em combinação com abiraterona mais prednisona com enzalutamida. De salientar, que mesmo excluindo estes cinco estudos, a rede não ficava desconetada, uma vez que o estudo de Ternov et al 2022 (HEAT) comparava enzalutamida com abiraterona mais prednisona, e permitindo assim a ligação aos estudos de olaparib mais abiraterona mais prednisona (Clarke et al 2022 e Hussain et al 2022).

O TAIM considera depois que enzalutamida é equivalente a abiraterona mais prednisona, e que os resultados dos estudos de comparação entre olaparib em combinação com abiraterona e prednisona, e abiraterona mais prednisona, são extrapoláveis para a comparação entre olaparib e abiraterona mais prednisona e enzalutamida. No entanto, considerou-se que este pressuposto é mais forte (e menos aceitável), do que o pressuposto de equivalência entre placebo mais prednisona e placebo isoladamente.

Assim, o TAIM não submeteu nenhuma evidência que permitisse a comparação entre olaparib mais abiraterona mais prednisona e enzalutamida, pelo que não foi possível avaliar como é que olaparib mais abiraterona mais prednisona se compara com enzalutamida, na população de interesse. A rede de evidência disponível pode ser observada na Figura 1.

Figura 1: Rede de evidência



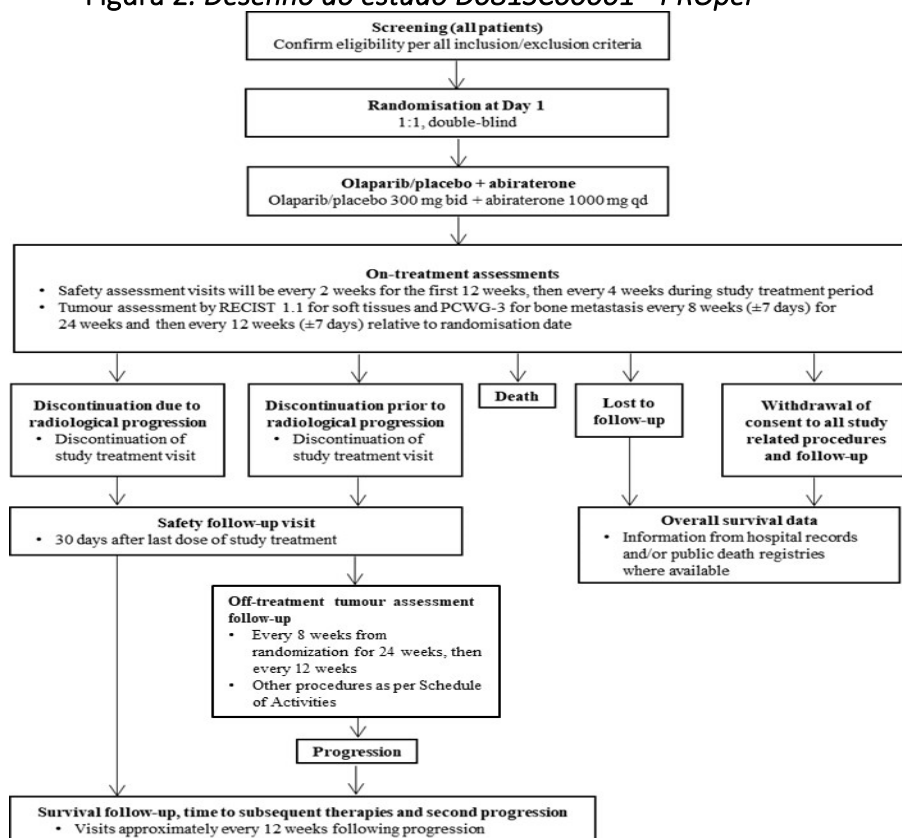
Estudo D081SC00001 - PROpel¹⁻³

Desenho de estudo

O estudo D081SC00001 - PROpel²⁻⁴ foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 142 centros, de 17 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 796 doentes, com 18 ou mais anos, com adenocarcinoma da próstata, resistente à castração, com pelo menos uma lesão metastática documentada, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem olaparib em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona (n= 399), ou placebo em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona (n= 397), e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

O desenho do estudo D081SC00001 - PROpel está representado na Figura 2.

Figura 2: Desenho do estudo D081SC00001 - PROpel



Fonte: Extraído de referência 1

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com adenocarcinoma da próstata confirmado histologicamente ou citologicamente, resistente à castração, com pelo menos uma lesão metastática documentada numa cintigrafia óssea, ou tomografia axial computadorizada, ou ressonância magnética. Excetuando terapêutica de depleção androgénica e agentes anti-androgéneos de primeira geração (p.e. bicalutamida) após um período de interrupção de 4 semanas, os doentes não podiam ter recebido previamente tratamento sistémico (quimioterapia citotóxica, novos agentes hormonais como enzalutamida ou abiraterona, ou outros). Foi permitido o tratamento com docetaxel em contexto adjuvante/neoadjuvante. Para serem incluídos, os doentes tinham de estar a receber tratamento de privação androgénica com agonistas da hormona libertadora de gonadotrofina (p.e. buserelina, goserrelina) ou orquidectomia bilateral, e apresentar níveis de testosterona sérica inferior a 50 ng/dL nos 28 dias prévios à aleatorização. Foram incluídos doentes com estado funcional ECOG de 0 ou 1, e com uma expectativa de vida de pelo menos 6 meses.

Podiam ser incluídos doentes sintomáticos ou assintomáticos.

Foram excluídos os doentes que apresentavam metástases viscerais.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

Os doentes foram aleatorizados (aleatorização gerada por computador), numa relação de 1:1, para receberem olaparib em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona (n= 399), ou placebo em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona (n= 397), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização.

A aleatorização foi estratificada por tipo de metástases à distância (só óssea vs. visceral vs. outros), e tratamento com docetaxel no estadio hormono-sensível da doença (sim vs. não). O estudo teve um desenho em dupla ocultação, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

Procedimentos

Até à semana 13, as visitas foram realizadas nos dias 1, 15, 29, 43, 57, 71, e 85. A partir da semana 13 as visitas foram realizadas a cada 4 semanas.

Durante o estudo, foram realizados exames tumorais com TAC/RMN/cintigrafias ósseas a cada 8 semanas até à semana 24, e depois a cada 12 semanas.

Os doentes alocados ao grupo olaparib receberam olaparib, por via oral, na dose de 300 mg bid, em combinação com abiraterona, por via oral, na dose de 1000 mg qd, e prednisona ou prednisolona, por via oral, na dose de 5 mg bid; os doentes alocados ao grupo controlo, receberam placebo, em combinação com abiraterona, por via oral, na dose de 1000 mg qd, e prednisona ou prednisolona, por via oral, na dose d 5 mg bid.

Os procedimentos efetuados durante o estudo encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: *Procedimentos do estudo PROpel*

Visit number	1	2	3	4	5	6	7	8+	Study treatment discontinuation (+ 7 days of last study drug dose)	30-day follow-up after last dose of study medication (+7 days)	Survival follow-up (±14 days every 12 weeks)	Details in CSP Section or Appendix
Week (visit window ± 3 days except visit 2)	Week -4 to day 0 (28 days)	1 day 1	3 day 15	5 day 29	7 day 43	9 day 57	11 day 71	13+ Every 4 weeks (starting week 13)				
Informed consent	X											Section 5.1; Appendix C
Inclusion/exclusion criteria	X											Sections 5.1 and 5.2
Routine clinical procedures												
Demography	X											
Family history of cancer	X											
Medical and surgical history	X											Section 5.1
Prior cancer therapies (including radiotherapy, surgery, ADT, chemotherapy)	X											Section 5.1
History of blood transfusion ^a	X											Section 5.1
ECOG performance status ^b	X	X ^c						X	X	X		Appendix B
Physical examination ^d	X	X ^c		X ^e		X ^e		X ^{e+}				Section 8.2.2
Vital signs (includes BP, pulse rate, body temperature) ^d	X	X ^c		X		X		X	X	X		Section 8.2.3
Weight	X	X		X		X		X	X	X		Section 8.2.3
Electrocardiogram ^{d,f}	X	Every 12 weeks							X	X		Section 8.2.4
Cardiac function (by ECHO or MUGA) ^g	X	As clinically indicated ^g										Section 8.2.5
Concomitant medication (including blood transfusions)	X	At every visit and could be conducted by phone if not tied to a scheduled visit							X	X		Section 6.5

SSRE assessment ^h		At every visit from randomisation up to and including treatment discontinuation visit (patients who discontinued study treatment and continued in the study were to be followed for SSREs at every visit until disease progression) ⁱ			Section 8.4.4.4
------------------------------	--	--	--	--	--------------------

Visit number	1	2	3	4	5	6	7	8+	Study treatment discontinuation (+ 7 days of last study drug dose)	30-day follow-up after last dose of study medication (+7 days)	Survival follow-up (±14 days every 12 weeks)	Details in CSP Section or Appendix
Week (visit window ± 3 days except visit 2)	Week -4 to day 0 (28 days)	1 day 1	3 day 15	5 day 29	7 day 43	9 day 57	11 day 71	13+ Every 4 weeks (starting week 13)				
Blood sample for central ctDNA analysis of HRR genes		X ^o										Section 8.7.1
CTC blood sample		X						X (Visit 8) ^p	X To be collected upon radiological progression ^q			Section 8.8
Blood samples for longitudinal assessment of biomarkers (eg, ctDNA) and blood sample for progression biomarkers (eg, ctDNA)	X	X ^o		X		X		X (Visit 8 and aligned to tumour imaging CT/MRI and bone scan schedule thereafter)	X Progression biomarker sample to be collected upon radiological progression ^q			Section 8.8
Tumour biopsy (optional)		X (radiological progression)										Section 8.8
NT-proBNP ^r	X	At Visit 8, and as clinically indicated at other visits										Section 8.8
Pharmacogenetic sampling (optional) ^s												
Blood sample for pharmacogenomics (optional)		X										Section 8.7.2
Pharmacokinetic measurements												
Blood sample for pharmacokinetic analysis (subset of patients)		At visit 4, samples to be collected at the following times: Pre-dose (- 30 min ± 15 min), and post-dose at 30 min ± 15 min, 2 h ± 0.5 h, 3 h ± 0.5 h, 5 h ± 0.5 h, and 8 h ± 1 h ^t										Section 8.5
Efficacy measurements												
BPI-SF, analgesic log (captured on ePRO device)	X ^u	To be completed by patient daily for 7 consecutive days every 4 weeks (not required to be at site), with Day 1 as the baseline visit date ^v										Section 8.1.3.1
EQ-5D-5L		Every 8 weeks from Day 1, at Week 52, then every 8 weeks; and at treatment discontinuation visit ^v										Section 8.1.3.5

Visit number	1	2	3	4	5	6	7	8+	Study treatment discontinuation (+ 7 days of last study drug dose)	30-day follow-up after last dose of study medication (+7 days)	Survival follow-up (±14 days every 12 weeks)	Details in CSP Section or Appendix	
Week (visit window ± 3 days except visit 2)	Week -4 to day 0 (28 days)	1 day 1	3 day 15	5 day 29	7 day 43	9 day 57	11 day 71	13+ Every 4 weeks (starting week 13)					
FACT-P		Every 4 weeks from Day 1 until Week 52, at Week 52, then every 8 weeks; and at treatment discontinuation visit ^v										Section 8.1.3.4	
Healthcare resource use (HOSPAD)		From Visit 2 onwards, to be completed by site staff at each hospitalisation and unscheduled visit										Section 8.9.1	
Opiate use	X	X		X		X		X	X	X		Section 8.1.3.3	
Prostate-specific antigen	X	X		X		X		X	X			Section 8.2.1	
Tumour imaging CT/MRI and bone scan ^w	X	Every 8 weeks (±7 days) for the first 24 weeks, then every 12 weeks (±7 days) relative to the date of randomisation ^x										Section 8.1.1	
Subsequent cancer therapy following discontinuation of study treatment ^y										X	X	Section 6.5	
Survival ^z and second progression (PFS2) follow-up ^{aa}											X	Sections 8.1.4.2 and 8.1.4.3	
Study treatment administration													
Randomisation		X											Section 6.3
Study drug dispensed/ returned (daily dosing)		X		X		X		X	X	X		Sections 6.1, 6.2	

Fonte: Extraído de referência 1

Medidas de resultado

A medida de eficácia primária foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador.

A medida de eficácia secundária principal foi a sobrevivência global.

A sobrevivência livre de progressão foi definida pelo tempo desde a aleatorização até à data de progressão da doença documentada ou morte de qualquer causa. A progressão da doença foi avaliada, no caso dos tecidos moles, pela progressão radiográfica, de acordo com o RECIST 1.1. e, no caso do osso, pelos critérios PCWG-3. A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a aleatorização até à morte. Nos doentes sem documentação de morte, a sobrevivência global foi censurada à última data em que se sabia que o doente estava vivo.

Análise estatística

Para as análises de eficácia foi utilizada a população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados. Os doentes foram analisados no grupo a que foram alocados. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. As populações incluídas nas várias análises encontram-se na Tabela 5. De salientar, 475/796 doentes (59,7%) não tinham doença mensurável no basal, e foram excluídos das análises de progressão radiográfica da doença.

Tabela 5: *Populações utilizadas nas análises*

	Number (%) of patients		
	Olaparib 300 mg bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 399)	Placebo bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 397)	Total (N = 796)
Patients randomised	399	397	796
Patients included in full analysis set	399	397	796
Patients included in safety analysis set	398	396	794
Patients excluded from safety analysis set	1	1	2
Did not receive treatment	1	1	2
Patients included in evaluable for response analysis set (investigator)	161	160	321
Patients excluded from evaluable for response analysis set (investigator)	238	237	475
Did not have measurable disease at baseline	238	237	475
Patients included in evaluable for response analysis set (BICR)	162	149	311
Patients excluded from evaluable for response analysis set (BICR)	237	248	485
Did not have measurable disease at baseline	237	248	485
Patients included in PK analysis set	66	58	124
Patients excluded from the PK analysis set	333	339	672
Did not receive treatment	1	1	2
No post-dose analysable plasma sample	24	28	52
Major protocol deviations/adverse event	6	2	8
Patient not selected for PK analysis	302	308	610

Full analysis set: All randomised patients with treatment groups assigned in accordance with the randomisation, regardless of the treatment actually received. Safety analysis set: All patients who received at least one dose of randomised study treatment or received study treatment in error at any time. Evaluable for response set - subset of the full analysis set including patients who have measurable disease at baseline as per the RECIST 1.1 criteria (investigator and BICR assessment defined separately). PK analysis set - all patients who received ≥ 1 dose of study medication and provided ≥ 1 post-dose analysable plasma sample. An individual patient could have been excluded for any important protocol deviation or adverse event that may impact all their PK data.

bd, twice daily; BICR, Blinded independent central review; PK, pharmacokinetics; qd, once daily.

Fonte: Extraído de referência 1

Estimou-se que seriam necessários 796 doentes, e 379 eventos PFS, para o estudo ter um poder de 94,1%, a um nível de alfa de 0,014 (unilateral), para detetar uma razão de riscos de 0,68 na sobrevivência livre de progressão, assumindo uma mediana de sobrevivência livre de progressão radiológica (rPFS) de 16,5 meses no grupo placebo, e de 24,3 meses no grupo olaparib.

O estudo incluiu duas análises interinas e uma análise final. A primeira análise interina correspondeu à análise interina de sobrevivência livre de progressão, e primeira análise interina de sobrevivência global, e estava planeada ter lugar quando tivessem ocorrido 379 eventos PFS (47,9% dos doentes com um evento PFS – maturidade), e forneceria um poder de 94,1% para mostrar uma diferença na PFS com significado estatístico. Estava previsto que a primeira análise interina teria lugar 31 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado. A segunda análise interina correspondeu à análise final de sobrevivência livre de progressão, e segunda análise interina de sobrevivência global, e estava planeada ter lugar quando tivessem ocorrido 453 eventos PFS (56,9% dos doentes com um evento PFS – maturidade), e forneceria um poder de 98,2% para mostrar uma diferença na PFS com significado estatístico. Estava previsto que a segunda análise interina teria lugar 39 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado. A análise final correspondeu à análise final de sobrevivência global, que estava prevista ocorrer 48 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado, e quando se observava um tempo de seguimento mínimo de 32 meses, e estava planeada ter lugar quando tivessem ocorrido 360 mortes. Estes dados podem ser observados na Tabela 6.

Tabela 6: Análises planeadas para cada data de corte

	DCO1	DCO2	DCO3
Time after first subject randomised	~ 31 months	~ 39 months	~ 48 months
rPFS (overall alpha = 0.025)			
Power (%)	94.1	98.2	Not applicable
Events	379	453	
Information fraction	83.7	100	
Individual alpha	0.014	0.021	
Critical HR/delta (month)	0.799 / 4.2	0.826 / 3.5	
OS (overall alpha = 0.025 ^a)			
Events	230	295	360
Information fraction	63.9	81.9	100.0
Individual alpha	0.00050	0.01295	0.02135
Critical HR/delta (month)	0.648 / 19.6	0.772 / 10.7	0.808 / 8.6

- ^a Overall alpha based on recycling from primary analysis hypothesis test. Assumes median of 36.0 months in the control arm. The alpha spend for the 3 analyses of OS was adjusted in a protocol amendment to control the overall type I error rate at 2.5%, 1-sided.

Alpha presented 1-sided.

DCO, data cut-off; HR, hazard ratio; OS, overall survival; rPFS, radiological progression-free survival.

Fonte: Extraído de referência 1

Para controlar o erro global de tipo I para 0,025 (unilateral), foi utilizado um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, para a medida de resultado primária e medida de resultado secundária principal. Se a análise da medida de resultado primária mostrasse significado estatístico, seria testada a medida de resultado secundária. Para controlar o erro global de tipo I para 0,025 (unilateral), o nível de significância foi ajustado para as duas análises interinas, usando a função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com os limiares de O'Brien-Fleming, tendo sido alocado um alfa de 0,0005 à primeira análise interina de sobrevivência global, um alfa de 0,01295 à segunda análise interina de sobrevivência global, e um alfa de 0,02135 à análise final de sobrevivência global.

Resultados

O estudo iniciou-se a 31 de Outubro de 2018, e a análise final de sobrevivência global teve data de corte a 12 de Outubro de 2022.

Fluxo de doentes

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem olaparib em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona (n= 399), ou placebo em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona (n= 397). Um doente no grupo placebo, e um doente no grupo olaparib, não recebeu a medicação de estudo.

Descontinuaram precocemente o tratamento de estudo, 288/398 doentes (72,4%) alocados ao grupo olaparib, 317/396 doentes (80,1%) no grupo placebo. Os motivos de

descontinuação de olaparib/placebo foram, nos grupos olaparib e placebo, respetivamente, progressão da doença (31,4% vs. 47,0%), eventos adversos (15,3% vs. 7,3%), decisão do doente (7,3% vs. 4,8%), e outros não especificados (17,6% vs. 19,9%). Os motivos de descontinuação de abiraterona foram, nos grupos olaparib e placebo, respetivamente, progressão da doença (34,4% vs. 46,2%), eventos adversos (9,3% vs. 7,6%), decisão do doente (7,5% vs. 5,6%), e outros não especificados (20,1% vs. 19,7%).

Estes dados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Fluxo de doentes

	Number (%) of patients		
	Olaparib 300 mg bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 399)	Placebo bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 397)	Total
Patients enrolled ^a			1103
Patients randomised	399 (100)	397 (100)	796 (100)
Patients who were not randomised			307
Screen failure			284
Patient decision			20
Incorrect enrolment			2
Other			1
Full analysis set	399 (100)	397 (100)	796 (100)
Patients who received treatment	398 (99.7)	396 (99.7)	794 (99.7)
Patients who did not receive treatment	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Failure to meet randomisation criteria	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Screen failure	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Patients ongoing treatment at DCO3 ^b	110 (27.6)	79 (19.9)	189 (23.8)
Patients ongoing both olaparib/placebo and abiraterone ^b	103 (25.9)	77 (19.4)	180 (22.7)
Patients who discontinued olaparib/placebo alone ^b	7 (1.8)	2 (0.5)	9 (1.1)
Patient decision	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Adverse event	6 (1.5)	2 (0.5)	8 (1.0)
Due to COVID-19 pandemic	0	0	0
Patients who discontinued treatment ^b	288 (72.4)	317 (80.1)	605 (76.2)
Olaparib/Placebo ^b			
Patient decision	29 (7.3)	19 (4.8)	48 (6.0)
Adverse event	61 (15.3)	29 (7.3)	90 (11.3)
Severe non-compliance to protocol	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (0.8)
Objective disease progression	125 (31.4)	186 (47.0)	311 (39.2)
Patient lost to follow-up	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Other ^c	70 (17.6)	79 (19.9)	149 (18.8)
Due to COVID-19 pandemic	0	0	0
Abiraterone ^b			
Patient decision	30 (7.5)	22 (5.6)	52 (6.5)
Adverse event	37 (9.3)	30 (7.6)	67 (8.4)
Severe non-compliance to protocol	4 (1.0)	3 (0.8)	7 (0.9)
Objective disease progression	137 (34.4)	183 (46.2)	320 (40.3)
Patient lost to follow-up	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Other ^c	80 (20.1)	78 (19.7)	158 (19.9)
Due to COVID-19 pandemic	0	0	0
Patients ongoing study at DCO3	210 (52.6)	178 (44.8)	388 (48.7)
Patients who terminated study	189 (47.4)	219 (55.2)	408 (51.3)

	Number (%) of patients		
	Olaparib 300 mg bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 399)	Placebo bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 397)	Total
Death	168 (42.1)	203 (51.1)	371 (46.6)
Failure to meet randomisation criteria	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Screen failure	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Patient decision	14 (3.5)	10 (2.5)	24 (3.0)
Patient lost to follow-up	4 (1.0)	2 (0.5)	6 (0.8)
Other	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)
Due to COVID-19 pandemic	0	0	0

Fonte: Extraído de referência 3

Características basais dos doentes

A idade média era de 69,1 anos, 71,5% tinha 65 anos ou mais, tendo as idades variado entre 43 e 91 anos. A maioria dos doentes era de raça branca (70,0%), em geral sem diferenças entre grupos de tratamento (mais doentes ≥65 anos no grupo placebo: 75,6% vs. 67,4%).

As características demográficas das populações incluídas no estudo, por grupo de tratamento, encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8: Características demográficas das populações

Characteristic		Number (%) of patients		
		Olaparib 300 mg bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 399)	Placebo bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 397)	Total (N = 796)
Age (years)	n	399	397	796
	Mean	68.5	69.8	69.1
	Standard deviation	8.50	7.93	8.24
	Minimum	43	46	43
	Median	69.0	70.0	69.0
	Maximum	91	88	91
Age group (years), n (%)	< 65	130 (32.6)	97 (24.4)	227 (28.5)
	≥ 65	269 (67.4)	300 (75.6)	569 (71.5)
	Total	399 (100)	397 (100)	796 (100)
Race, n (%)	White	282 (70.7)	275 (69.3)	557 (70.0)
	Black or African-American	14 (3.5)	11 (2.8)	25 (3.1)
	Asian	66 (16.5)	72 (18.1)	138 (17.3)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.5)	0	2 (0.3)
	American Indian or Alaska Native	1 (0.3)	0	1 (0.1)
	Other	12 (3.0)	9 (2.3)	21 (2.6)
	Missing	22 (5.5)	30 (7.6)	52 (6.5)
	Total	399 (100)	397 (100)	796 (100)
Ethnic group, n (%)	Hispanic or Latino	68 (17.0)	63 (15.9)	131 (16.5)
	Not Hispanic or Latino	310 (77.7)	305 (76.8)	615 (77.3)
	Missing	21 (5.3)	29 (7.3)	50 (6.3)
	Total	399 (100)	397 (100)	796 (100)
Weight (kg)	n	398	396	794
	Mean	83.6	81.9	82.7
	Standard deviation	16.44	15.69	16.08
	Minimum	52	45	45
	Median	82.0	80.1	81.0
	Maximum	182	161	182

bd, twice daily; FAS, full analysis set; n, number of patients included in analysis; N, number of patients in treatment arm; qd, once daily.

Fonte: Extraído de referência 1

O tempo desde o diagnóstico era de 56.0 meses, 65,7% dos doentes apresentavam um *score* de Gleason total de 8 a 10, não apresentavam metástases à distância 31,0% dos doentes, e a existência de metástases à distância não pode ser avaliada em 6% dos doentes, sem diferenças entre grupos de tratamento. A extensão da doença no basal também não apresentava diferenças entre grupos de tratamento

Estes dados encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9: Características clínicas

Characteristic		Olaparib 300 mg bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 399)	Placebo bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 397)	Total (N = 796)
Histology type, n (%)	Adenocarcinoma	398 (99.7)	397 (100)	795 (99.0)
	Other	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Total Gleason Score, n (%)	≤ 7	121 (30.3)	134 (33.8)	255 (32.0)
	8 to 10	265 (66.4)	258 (65.0)	523 (65.7)
	Missing	13 (3.3)	5 (1.3)	18 (2.3)
Distant metastases according to TNM classification at diagnosis	M0	115 (28.8)	132 (33.2)	247 (31.0)
	MX	26 (6.5)	22 (5.5)	48 (6.0)
	M1	143 (35.8)	139 (35.0)	282 (35.4)
	M1a	11 (2.8)	10 (2.5)	21 (2.6)
	M1b	87 (21.8)	79 (19.9)	166 (20.9)
	M1c	16 (4.0)	14 (3.5)	30 (3.8)
	Missing	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Time from initial diagnosis (months)	n	399	397	796
	Mean	54.5	57.5	56.0
	Standard deviation	49.89	50.26	50.06

Characteristic		Olaparib 300 mg bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 399)	Placebo bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 397)	Total (N = 796)
	Median	33.6	39.5	36.9
	Minimum	4	1	1
	Maximum	288	279	288
Time from mCRPC to randomisation (months)	n	399	397	796
	Mean	5.5	5.7	5.6
	Standard deviation	9.99	10.88	10.44
	Median	2.1	2.3	2.2
	Minimum	0	0	0
	Maximum	101	108	108
Prior treatment with second- generation antiandrogen agents prior to mCRPC stage	Yes	1 (0.3)	0	1 (0.1)
	Enzalutamide	1 (0.3)	0	
	No	398 (99.7)	397 (100)	795 (99.9)
Prior docetaxel treatment at mHSPC stage	Yes	90 (22.6)	89 (22.4)	179 (22.5)
	No	309 (77.4)	308 (77.6)	617 (77.5)
Type of prostate cancer progression	PSA progression	172 (43.1)	173 (43.6)	345 (43.3)
	Radiographic progression	92 (23.1)	73 (18.4)	165 (20.7)
	Both	134 (33.6)	150 (37.8)	284 (35.7)
	Missing	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
ECOG performance status	0 (Normal activity)	286 (71.7)	272 (68.5)	558 (70.1)
	1 (Restricted activity)	112 (28.1)	124 (31.2)	236 (29.6)
	Missing	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Baseline pain score (BPI-SF Item 3 worst pain score)	0 (no pain)	133 (33.3)	137 (34.5)	270 (33.9)
	> 0 - < 4 (mild pain)	151 (37.8)	173 (43.6)	324 (40.7)
	4 - < 6 (moderate pain)	53 (13.3)	36 (9.1)	89 (11.2)
	≥ 6 (severe pain)	32 (8.0)	28 (7.1)	60 (7.5)
	Missing	30 (7.5)	23 (5.8)	53 (6.7)
Baseline S-PSA (µg/L)	n	397	396	793
	Mean	85.971	66.109	76.052
	Standard deviation	207.7271	171.1224	190.4691
	Minimum	0.07	0.01	0.01
	Median	17.895	16.805	17.800
	Maximum	1869.48	1888.00	1888.00
Baseline B-haemoglobin (g/L)	n	397	396	793
	Mean	131.0	131.3	131.1
	Standard deviation	11.66	12.37	12.01

	Minimum	92	97	92
--	---------	----	----	----

Characteristic		Olaparib 300 mg bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 399)	Placebo bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 397)	Total (N = 796)
	Median	132.0	133.0	132.0
	Maximum	168	162	168
Baseline S/P-alkaline phosphatase (ukat/L)	n	396	395	791
	Mean	3.07	2.83	2.95
	Standard deviation	3.721	2.763	3.278
	Minimum	0.4	0.6	0.4
	Median	1.88	1.83	1.87
	Maximum	45.3	17.7	45.3
Baseline S/P-lactate dehydrogenase (ukat/L)	n	389	392	781
	Mean	4.43	4.13	4.28
	Standard deviation	3.138	3.445	3.297
	Minimum	1.8	0.8	0.8
	Median	3.63	3.50	3.53
	Maximum	45.7	56.8	56.8

B, blood; bd, twice daily; BPI-SF, Brief Pain Inventory-Short Form; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FAS, full analysis set; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer; n, number of patients included in analysis; N, number of patients in treatment arm; P, plasma; PSA, prostate-specific antigen; qd, once daily; S, serum.

Site of disease	Number (%) of patients		
	Olaparib 300 mg bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 399)	Placebo bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 397)	Total (N = 796)
Total	398 (99.7)	397 (100)	795 (99.9)
Prostate and adjacent structures	47 (11.8)	46 (11.6)	93 (11.7)
Locoregional lymph nodes	82 (20.6)	89 (22.4)	171 (21.5)
Distant lymph nodes	133 (33.3)	119 (30.0)	252 (31.7)
Bone	349 (87.5)	339 (85.4)	688 (86.4)
Respiratory	40 (10.0)	42 (10.6)	82 (10.3)
Liver	15 (3.8)	18 (4.5)	33 (4.1)
Other locally advanced sites	11 (2.8)	6 (1.5)	17 (2.1)
Other distant sites	25 (6.3)	27 (6.8)	52 (6.5)
Other	33 (8.3)	32 (8.1)	65 (8.2)

Fonte: Extraído de referência 1

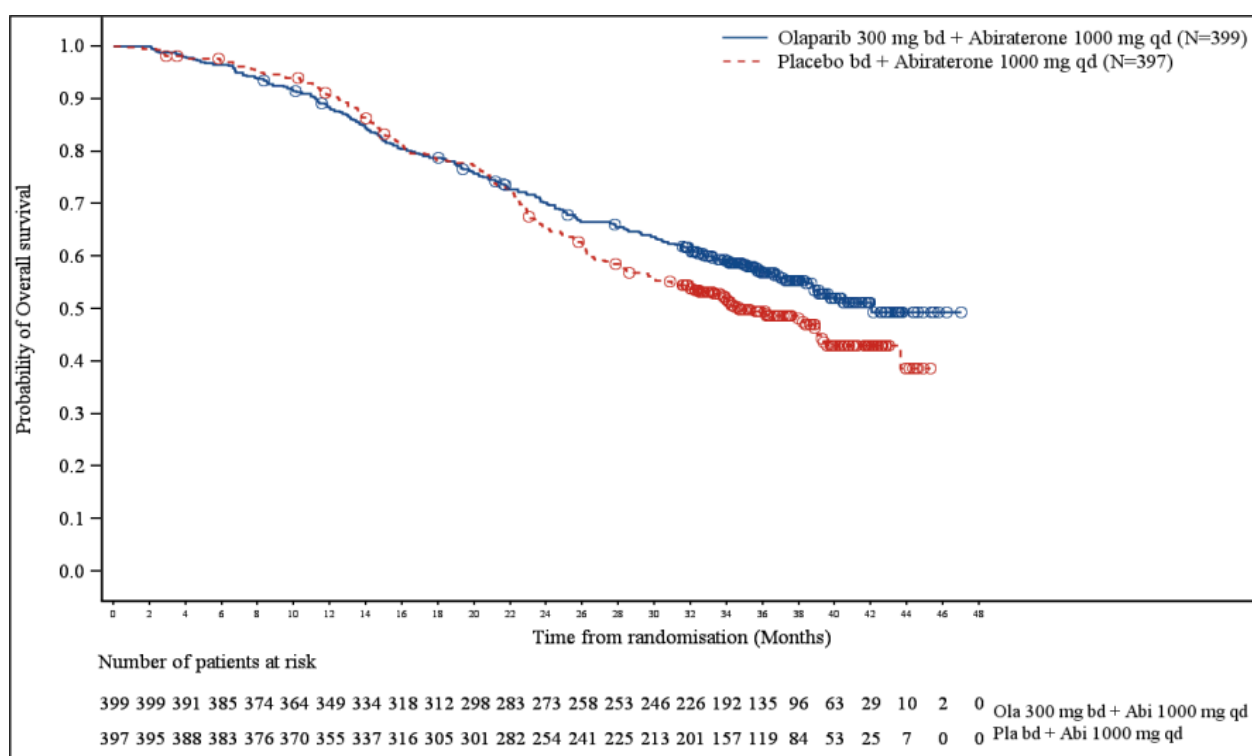
Eficácia

Sobrevivência global

À data da análise final de sobrevivência global, tinham-se observado 381 mortes (176 no grupo olaparib e 205 no grupo placebo), das 360 mortes estimadas como necessárias. A mediana de sobrevivência global foi de 42,05 meses no grupo olaparib (IC95% 38,41 meses a não calculada), e foi de 34,69 meses no grupo placebo (IC95% 30,95 a 39,9), uma diferença que não atingiu o limiar de significância estatística (razão de riscos 0,81; IC95% 0,67 a 1,00; $p = 0,054$; limiar de significância 0,0377).

A taxa de sobrevivência global aos 42 meses foi de 51,11% no grupo olaparib, e de 42,99% no grupo placebo. Estes dados podem ser observados na Figura 3.

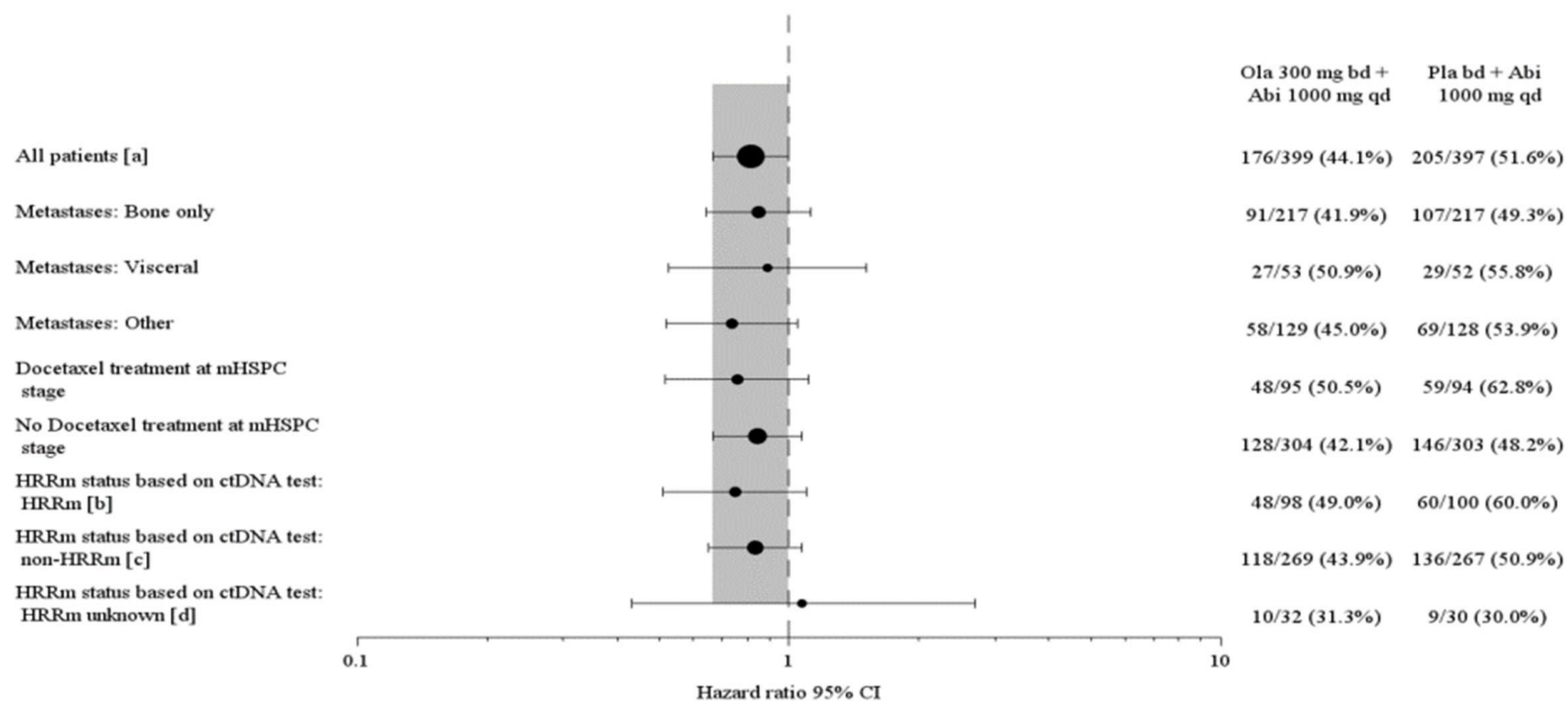
Figura 3: *Sobrevivência global*



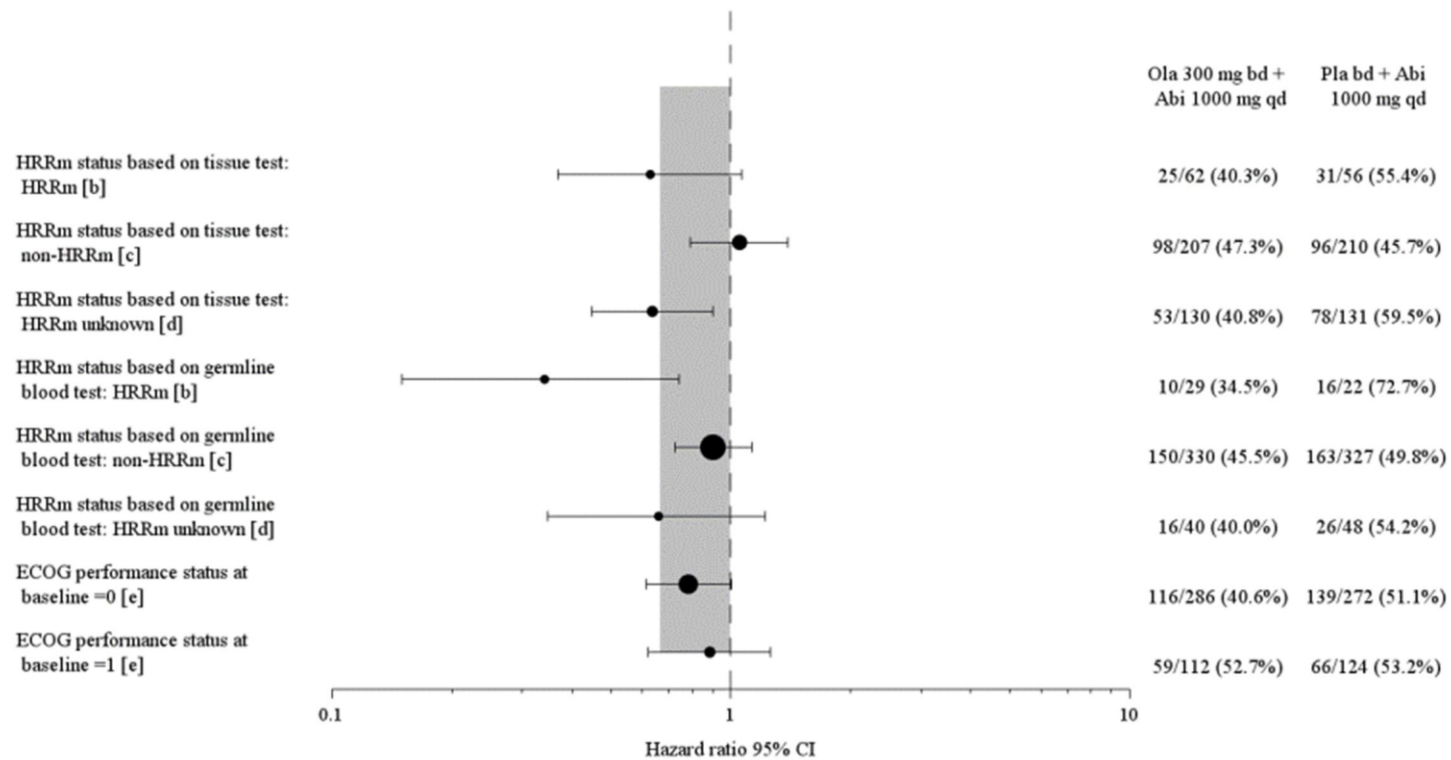
Fonte: Extraído de referência 3

A sobrevivência global em sub-grupos pré-especificados é apresentada na Figura 4.

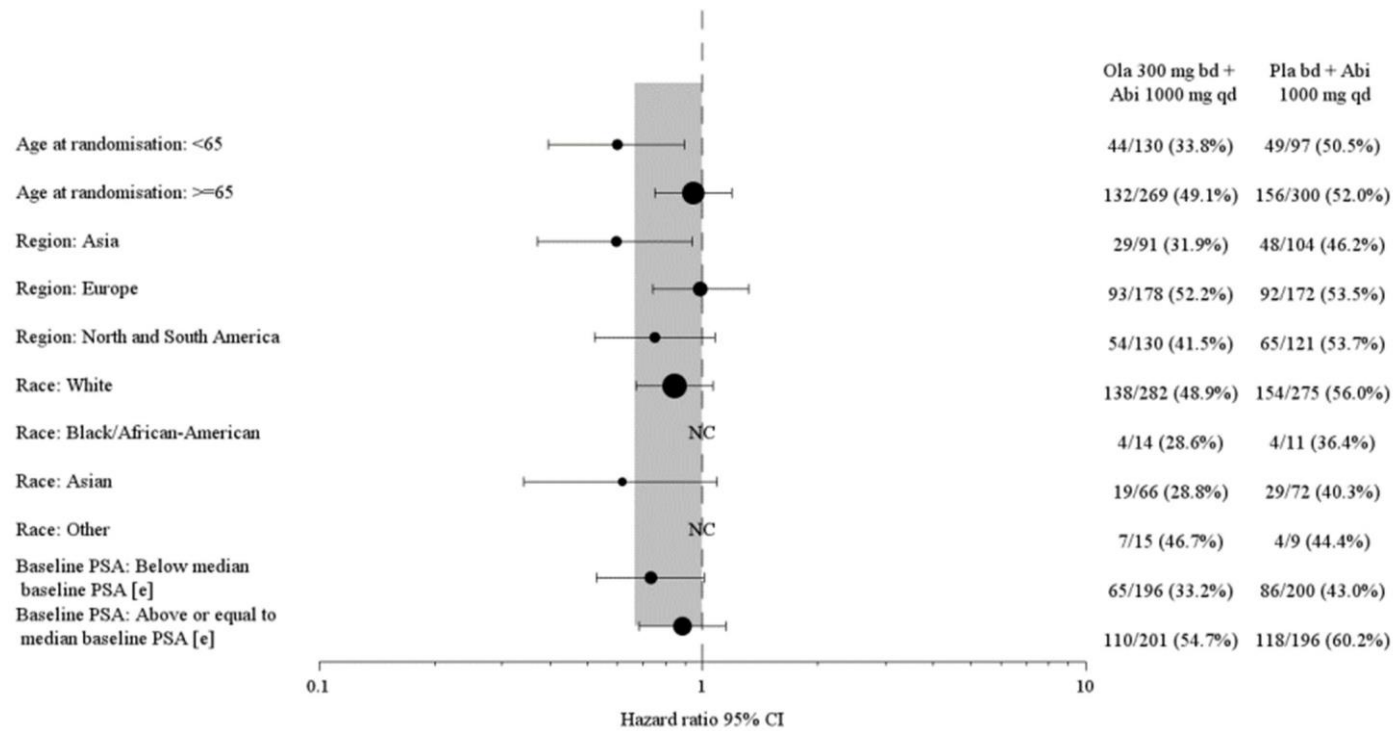
Figura 4: Sobrevivência global por sub-grupos



Fonte: Extraído de referência 3



Fonte: Extraído de referência 3



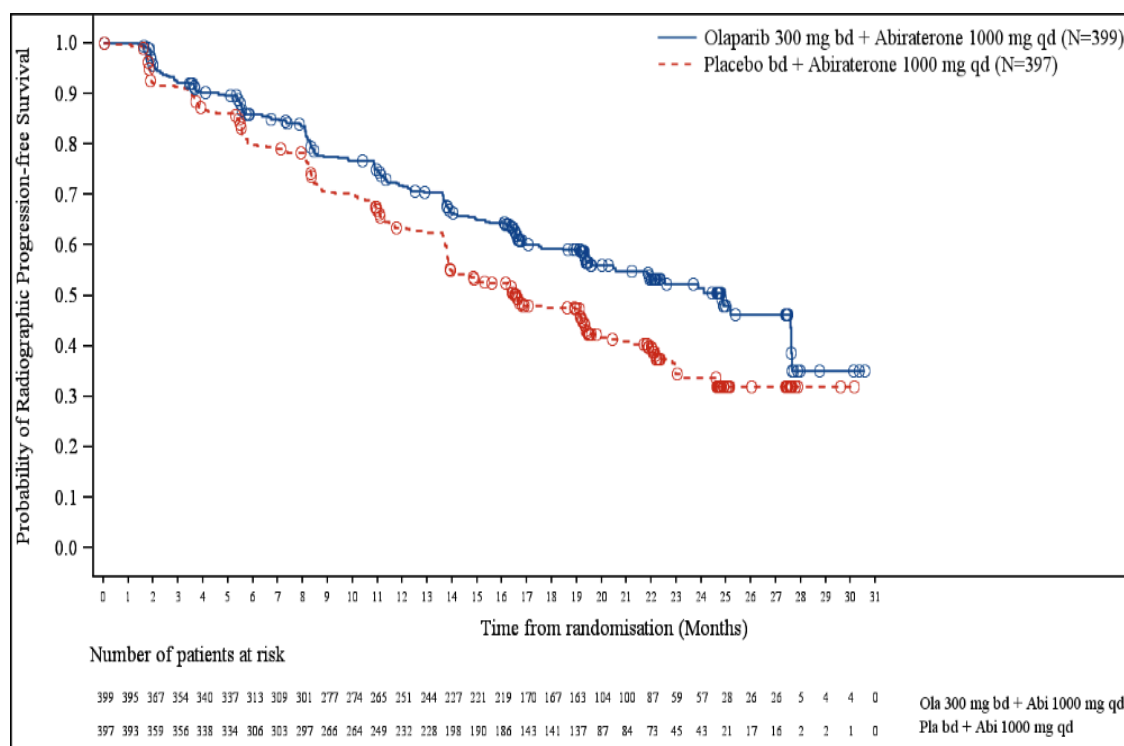
Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência livre de progressão

À data da primeira análise interina, a mediana de sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador foi de 24,84 meses (IC95% 20,47 a 27,63) no grupo olaparib, e foi de 16,59 meses (IC95% 13,93 a 19,22) no grupo placebo, com uma razão de riscos de 0,66 (IC95% 0,54 a 0,81; $p < 0,0001$). A mediana de sobrevivência livre de progressão avaliada por revisão centralizada independente com os braços de tratamento ocultados deu resultados semelhantes: mediana no grupo olaparib 27,6 meses (IC95% 19,58 a NC); mediana grupo placebo 16,39 meses (IC95% 13,77 a 19,12), com uma razão de riscos de 0,61 (IC95% 0,49 a 0,74; $p < 0,0001$).

Estes dados podem ser observados na Figura 5.

Figura 5: Sobrevivência livre de progressão



Fonte: Extraído de referência 1

Tempo até à progressão da dor (BPI-SF pior dor)

À data da análise final de sobrevivência global, a mediana do tempo até a progressão da dor não foi calculada em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 1,06; IC95% 0,75 a 1,50; p nominal= 0,7456).

Tempo até ao primeiro tratamento subsequente ou morte

À data da análise final de sobrevivência global, a mediana do tempo até ao primeiro tratamento subsequente ou morte foi de 24,6 meses (IC95% 21,1 a 28,5) no grupo olaparib, e de 19,4 meses (IC95% 17,0 a 21,1) no grupo placebo (razão de riscos 0,76; IC95% 0,64 a 0,90; p nominal= 0,0025).

Tempo até ao uso de opióides

À data da análise final de sobrevivência global, a mediana do tempo até ao uso de opióides não foi calculada em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 1,21; IC95% 0,82 a 1,79; p nominal= 0,3099).

Tempo até um evento esquelético sintomático

À data da análise final de sobrevivência global, a mediana do tempo até um evento esquelético sintomático não foi calculada em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,82; IC95% 0,55 a 1,22; p nominal= 0,3212).

Tempo até segunda progressão (PFS2)

À data da análise final de sobrevivência global, a mediana do tempo até à segunda progressão ou morte não foi calculada em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,76; IC95% 0,59 a 0,99; p nominal= 0,0534).

Taxa de resposta do PSA total

À data da segunda análise interina, a taxa de resposta do PSA total foi de 79,3% (IC95% 75,0 a 83,2) no grupo olaparib, e de 69,2% (IC95% 64,4 a 73,7) no grupo placebo (risco relativo 0,670; IC95% 0,526 a 0,855; p nominal= 0,0012; NNT 9,849).

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pela pontuação total do *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P), *Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (FACT-G), e subescalas destes questionários. A percentagem de questionários preenchidos foi de 69,8% no grupo olaparib, e de 74,5% no grupo placebo.

Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento na qualidade de vida.

Estes dados encontram-se na Tabela 10.

Tabela 10: Qualidade de vida

FACT-P component	Summary statistic	Olaparib 300 mg bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 399)	Placebo bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 397)
FACT-P Total ^a	LS mean (standard error)	-5.84 (1.031)	-5.30 (1.060)
	Difference in LS means (95% CI)	-0.54 (-3.00, 1.92)	
	2-sided p-value [nominal]	0.6675	
FACT-G Total ^b	LS mean (standard error)	-5.06 (0.766)	-4.35 (0.787)
	Difference in LS means (95% CI)	-0.72 (-2.53, 1.10)	
	2-sided p-value [nominal]	0.4393	
TOI ^c	LS mean (standard error)	-4.21 (0.728)	-3.70 (0.752)
	Difference in LS means (95% CI)	-0.50 (-2.26, 1.25)	
	2-sided p-value [nominal]	0.5729	
PWB ^d	LS mean (standard error)	-1.64 (0.228)	-1.32 (0.236)
	Difference in LS means (95% CI)	-0.32 (-0.87, 0.23)	
	2-sided p-value [nominal]	0.2531	
FWB ^d	LS mean (standard error)	-1.72 (0.277)	-1.35 (0.286)
	Difference in LS means (95% CI)	-0.37 (-1.04, 0.29)	
FACT-P component	Summary statistic	Olaparib 300 mg bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 399)	Placebo bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 397)
	2-sided p-value [nominal]	0.2724	
PCS ^e	LS mean (standard error)	-0.65 (0.339)	-0.88 (0.349)
	Difference in LS means (95% CI)	0.23 (-0.59, 1.05)	
	2-sided p-value [nominal]	0.5843	
FAPSI-6 ^f	LS mean (standard error)	-0.03 (0.220)	-0.10 (0.226)
	Difference in LS means (95% CI)	0.07 (-0.46, 0.60)	
	2-sided p-value [nominal]	0.7963	

^a FACT-P total score change from baseline values can be a minimum of -156 and a maximum of 156.

^b FACT-G total score is the sum of PWB, SWB, EWB, and FWB, and can be a minimum of -108 and a maximum of 108.

^c TOI score is the sum of PWB, FWB and PCS, and can be a minimum of -104 and a maximum of 104.

^d PWB score and FWB score change from baseline values can be a minimum of -28 and a maximum of 28.

^e PCS score change from baseline values can be a minimum of -48 and a maximum of 48.

^f FAPSI-6 score change from baseline values can be a minimum of -24 and a maximum of 24.

Analysis was performed using a MMRM with treatment, visit, treatment by visit interaction, baseline FACT-P total score and baseline score by visit interaction, Metastases and Docetaxel treatment at mHSPC stage as fixed effects. The treatment by visit interaction remains in the model regardless of significance. A Toeplitz with heterogeneity covariance matrix is used to model the within-patient error.

The Kenward-Roger approximation is used to estimate degrees of freedom. DCO3 date: 12 October 2022.

bd, twice daily; CI, confidence interval; DCO, data cut-off; EWB, FACT-P Emotional Well-Being subscale; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy - General; FACT-P, Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate Cancer; FAPSI-6, FACT Advanced Prostate Symptom Index 6; FAS, full analysis set; FWB, FACT-P Functional Well-Being subscale; LS mean, least squares mean (estimated from model); mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer; MMRM, mixed

Fonte: Extraído de referência 3

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 389/398 doentes (97,7%) no grupo olaparib, e em 380/396 doentes (96,0%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos graves em 161/398 doentes (40,5%) no grupo olaparib, e em 126/396 doentes (31,8%) no grupo placebo (risco relativo 1,27; IC95% 1,054 a 1,533; p nominal= 0,0119).

Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 222/398 doentes (55,8%) no grupo olaparib, e em 171/396 doentes (43,2%) no grupo placebo (risco relativo 1,292; IC95% 1,120 a 1,490; p nominal= 0,0004; NNH 7,938).

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 71/398 doentes (17,8%) no grupo olaparib, e em 43/396 doentes (10,9%) no grupo placebo (risco relativo 1,643; IC95% 1,155 a 2,337; p nominal= 0,0057; NNH 14,325).

Observaram-se mortes por eventos adversos em 26/398 doentes (6,5%) no grupo olaparib, e em 20/396 doentes (5,1%) no grupo placebo (risco relativo 1,294; IC95% 0,734 a 2,278; p nominal= 0,373; NNH 67,47).

Eventos adversos mais frequentes com olaparib incluíram anemia (49,5% vs. 17,4%), fadiga (28,6% vs. 20,5%), náuseas (30,7% vs. 14,4%), diarreia (20,6% vs. 10,6%), vômitos (15,6% vs. 9,3%), diminuição do apetite (16,6% vs. 7,8%), e tonturas (12,3% vs. 6,8%).

Os eventos adversos mais frequentes estão descritos na Tabela 11.

Tabela 11: Eventos adversos

MedDRA PT ^a	Olaparib 300 mg bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 398)		Placebo bd + abiraterone 1000 mg qd (N = 396)	
	Number (%) of patients ^b	Event rate (events per 1000 patient years) ^c	Number (%) of patients ^b	Event rate (events per 1000 patient years) ^c
Patients with any AE	389 (97.7)	6318.98	380 (96.0)	3803.96
Anaemia	197 (49.5)	446.26	69 (17.4)	119.07
Fatigue	114 (28.6)	209.47	81 (20.5)	148.45
Nausea	122 (30.7)	230.45	57 (14.4)	96.10
Back pain	86 (21.6)	136.12	79 (19.9)	137.80
Arthralgia	58 (14.6)	89.33	77 (19.4)	136.86
Hypertension	61 (15.3)	94.88	74 (18.7)	133.91
Constipation	74 (18.6)	120.26	59 (14.9)	101.11
Diarrhoea	82 (20.6)	130.98	42 (10.6)	70.56
Oedema peripheral	49 (12.3)	74.40	50 (12.6)	84.81
Vomiting	62 (15.6)	93.51	37 (9.3)	61.16
Decreased appetite	66 (16.6)	102.67	31 (7.8)	49.78
Asthenia	48 (12.1)	72.17	40 (10.1)	67.07
COVID-19	51 (12.8)	73.65	35 (8.8)	56.65
Hot flush	35 (8.8)	52.02	51 (12.9)	89.05
Urinary tract infection	46 (11.6)	67.96	35 (8.8)	57.17
Cough	47 (11.8)	69.35	29 (7.3)	47.66
Dizziness	49 (12.3)	75.18	27 (6.8)	44.30
Pain in extremity	38 (9.5)	56.14	38 (9.6)	62.18
Dyspnoea	39 (9.8)	57.36	27 (6.8)	43.93
Headache	39 (9.8)	58.82	26 (6.6)	42.54
Musculoskeletal chest pain	33 (8.3)	48.56	28 (7.1)	45.59
Insomnia	31 (7.8)	44.95	28 (7.1)	45.71
Fall	29 (7.3)	41.80	29 (7.3)	47.55
Hyperglycaemia	30 (7.5)	43.14	28 (7.1)	46.93
Muscle spasms	34 (8.5)	51.14	19 (4.8)	31.40
Hypokalaemia	34 (8.5)	49.01	18 (4.5)	29.02
Lymphocyte count decreased	34 (8.5)	49.95	17 (4.3)	27.12
Contusion	31 (7.8)	45.65	19 (4.8)	30.82
Pyrexia	29 (7.3)	42.06	21 (5.3)	33.62
Blood creatinine increased	28 (7.0)	39.90	19 (4.8)	30.49
Dyspepsia	29 (7.3)	42.60	17 (4.3)	27.59
Myalgia	22 (5.5)	31.97	23 (5.8)	37.18
Abdominal pain	27 (6.8)	38.86	16 (4.0)	25.46
Alanine aminotransferase increased	15 (3.8)	20.99	28 (7.1)	46.48
Blood alkaline phosphatase increased	22 (5.5)	30.90	21 (5.3)	34.18
Upper respiratory tract infection	21 (5.3)	30.00	22 (5.6)	35.90

Abdominal pain upper	26 (6.5)	37.73	16 (4.0)	25.86
Hypertriglyceridaemia	24 (6.0)	34.46	18 (4.5)	29.11
Weight decreased	27 (6.8)	38.95	15 (3.8)	23.90
Dysuria	22 (5.5)	31.27	19 (4.8)	30.59
Aspartate aminotransferase increased	16 (4.0)	22.53	23 (5.8)	37.48
Pneumonia	25 (6.3)	35.37	13 (3.3)	20.68
Pulmonary embolism	29 (7.3)	42.41	9 (2.3)	14.18
White blood cell count decreased	26 (6.5)	37.66	10 (2.5)	15.74
Atrial fibrillation	22 (5.5)	31.05	12 (3.0)	18.99
Lymphopenia	24 (6.0)	34.37	10 (2.5)	15.73
Dysgeusia	24 (6.0)	35.17	7 (1.8)	11.07
Neutropenia	21 (5.3)	30.01	4 (1.0)	6.27

Fonte: Extraído de referência 3

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona foi depois analisado para cada medida de resultado.

Olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona mostrou benefício adicional em relação a abiraterona e prednisona ou prednisolona, em termos de sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta de PSA total, e não mostrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, sobrevivência global, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade por eventos adversos. Em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4 e descontinuação de tratamento por eventos adversos, olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona mostrou dano adicional em relação a abiraterona e prednisona ou prednisolona.

Sobrevivência global

À data da análise final de sobrevivência global, tinham-se observado 381 mortes (176 no grupo olaparib e 205 no grupo placebo), das 360 mortes estimadas como necessárias. A mediana de sobrevivência global foi de 42,05 meses no grupo olaparib (IC95% 38,41 meses a não calculada), e foi de 34,69 meses no grupo placebo (IC95% 30,95 a 39,9), uma diferença que não atingiu o

limiar de significância estatística (razão de riscos 0,81; IC95% 0,67 a 1,00; $p = 0,054$; limiar de significância 0,0377).

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em comparação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em relação a sobrevivência global.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pela pontuação total do *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P), *Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (FACT-G), e subescalas destes questionários. A percentagem de questionários preenchidos foi de 69,8% no grupo olaparib, e de 74,5% no grupo placebo.

Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento na qualidade de vida.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em comparação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em relação a qualidade de vida.

Sobrevivência livre de progressão

À data da primeira análise interina, em relação à sobrevivência livre de progressão, na comparação entre olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, e abiraterona e prednisona ou prednisolona, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo o grupo olaparib.

A mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 24,84 meses (IC95% 20,47 a 27,63) no grupo olaparib, e foi de 16,59 meses (IC95% 13,93 a 19,22) no grupo placebo, com uma razão de riscos de 0,66 (IC95% 0,54 a 0,81; $p < 0,0001$).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em comparação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta do PSA total

A taxa de resposta do PSA total foi uma medida de resultado exploratória. Do total, apenas 315/399 doentes (78,9%) no grupo olaparib, e 274/397 doentes (69,0%) no grupo controle, tinham dados confirmados de resposta PSA na data da segunda análise interina.

À data da segunda análise interina, a taxa de resposta do PSA total foi de 79,3% (IC95% 75,0 a 83,2) no grupo olaparib, e de 69,2% (IC95% 64,4 a 73,7) no grupo placebo (risco relativo 0,670; IC95% 0,526 a 0,855; p nominal= 0,0012; NNT 9,849).

Consequentemente, existe sugestão de benefício adicional de olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em comparação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em relação a taxa de resposta do PSA total. Contudo, uma vez que a taxa de resposta do PSA total era uma medida de resultado exploratória, a vantagem de olaparib em relação a taxa de resposta do PSA total não foi efetivamente demonstrada.

Eventos adversos

Observaram-se eventos adversos em 389/398 doentes (97,7%) no grupo olaparib, e em 380/396 doentes (96,0%) no grupo placebo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em comparação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos de grau 3 ou 4

Observou-se uma diferença entre olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona; e abiraterona e prednisona ou prednisolona, em relação a eventos adversos de grau 3 a 5, favorecendo o grupo controle.

Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 222/398 doentes (55,8%) no grupo olaparib, e em 171/396 doentes (43,2%) no grupo placebo (risco relativo 1,292; IC95% 1,120 a 1,490; p nominal= 0,0004; NNH 7,938).

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em comparação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4, existindo sugestão de maior dano com olaparib.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Observou-se uma diferença entre olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona; e abiraterona e prednisona ou prednisolona, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, favorecendo o grupo controle.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 71/398 doentes (17,8%) no grupo olaparib, e em 43/396 doentes (10,9%) no grupo placebo (risco relativo 1,643; IC95% 1,155 a 2,337; p nominal= 0,0057; NNH 14,325).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em comparação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, existindo sugestão de maior dano com olaparib.

Mortalidade por eventos adversos

Observaram-se mortes por eventos adversos em 26/398 doentes (6,5%) no grupo olaparib, e em 20/396 doentes (5,1%) no grupo placebo (risco relativo 1,294; IC95% 0,734 a 2,278; p nominal= 0,373; NNH 67,47).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em comparação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, em relação a mortalidade por eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

Considerou-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como moderada para sobrevivência global, como baixa para qualidade de vida, e resposta PSA total, e como alta para sobrevivência livre de progressão e para as medidas de segurança (Tabela 12).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de olaparib *“em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração (CPmRC) nos quais a quimioterapia não está clinicamente indicada”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona numa única população (adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração em que a quimioterapia não está clinicamente indicada), em que a intervenção era olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona, e os comparadores eram abiraterona mais prednisolona ou prednisona, e enzalutamida em monoterapia.

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) de um único estudo (D081SC00001 - PROpel). O estudo D081SC00001 - PROpel foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 142 centros, de 17 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 796 doentes, com 18 ou mais anos, com adenocarcinoma da próstata, resistente à castração, com pelo menos uma lesão metastática documentada, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem olaparib em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona (n= 399), ou placebo em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona (n= 397), e avaliou a sobrevivência livre de progressão. Este estudo foi considerado relevante para informar a comparação de olaparib em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona, com abiraterona mais prednisona ou prednisolona.

O TAIM submeteu também uma revisão sistemática da literatura para identificar a evidência disponível relativa à eficácia clínica, segurança e qualidade de vida dos tratamentos de cancro

de próstata metastático e resistente à castração. Nesta RSL, verificou-se a inexistência de estudos que comparassem diretamente o tratamento em avaliação (olaparib mais abiraterona e prednisolona) com enzalutamida em monoterapia. Foram identificados 37 estudos, dos quais 10 incluíam os comparadores de interesse: 3 estudos comparando abiraterona com placebo (Hu et al 2020; Ryan et al 2013; Ye et al 2017), dois estudos comparando enzalutamida com placebo (Beer et al 2014; Pu et al 2022), três estudos comparando enzalutamida com abiraterona (Khalaf et al 2019; Morris et al 2019; Ternov et al 2022), e dois estudos comparando olaparib mais abiraterona com placebo mais abiraterona (Clarke et al 2022; Hussain et al 2022). Destes 10 estudos, 2 estudos não eram diretamente relevantes: o estudo de Morris et al 2019 comparava enzalutamida com enzalutamida mais abiraterona e não acrescentava nenhuma informação às comparações de interesse; e o estudo de Khalaf et al 2019 avaliava o efeito da sequência terapêutica (enzalutamida – abiraterona mais prednisona; e abiraterona mais prednisona – enzalutamida), e também não acrescentava nenhuma informação às comparações de interesse. Contudo, para a rede de evidência incluir os outros 8 estudos, era necessário aceitar o pressuposto de que placebo é equivalente a placebo mais prednisona, uma vez que os estudos de Hu et al 2020, Ryan et al 2013 (COU-AA-302), e Ye et al 2017, tinham como controlo placebo mais prednisona (estes estudos faziam a ligação entre os estudos de Clarke et al 2022 e Hussain et al 2022 - olaparib mais abiraterona mais prednisona; e os estudos de Beer et al 2014 e de Pu et al 2022 - enzalutamida), enquanto os estudos de Beer et al 2014, e Pu et al 2022 (enzalutamida), tinham como controlo apenas placebo. Considerou-se que este pressuposto (de que prednisona mais placebo é equivalente a placebo) é aceitável. Contudo, o TAIM considerou este pressuposto não aceitável, e considerou que não era exequível efetuar uma meta-análise em rede para comparar olaparib em combinação com abiraterona mais prednisona com enzalutamida. De salientar que, mesmo excluindo estes cinco estudos (Hu et al 2020, Ryan et al 2013 [COU-AA-302], Ye et al 2017, Beer et al 2014 e de Pu et al 2022), a rede não ficava desconetada, uma vez que o estudo de Ternov et al 2022 (HEAT) comparava enzalutamida com abiraterona mais prednisona, permitindo assim a comparação entre os estudos de olaparib mais abiraterona mais prednisona (Clarke et al 2022 e Hussain et al 2022), e um estudo de enzalutamida (Ternov et al 2022).

O TAIM considera depois que enzalutamida é equivalente a abiraterona mais prednisona, e que os resultados dos estudos de comparação entre olaparib em combinação com abiraterona mais

prednisona e abiraterona mais prednisona, são extrapoláveis para a comparação entre olaparib em combinação com abiraterona mais prednisona e enzalutamida. No entanto, este pressuposto é mais forte (e menos aceitável), do que o pressuposto de equivalência entre placebo mais prednisona e placebo isoladamente. Assim, o TAIM não submeteu nenhuma evidência que permitisse a comparação entre olaparib em combinação com abiraterona mais prednisona e enzalutamida, pelo que não foi possível avaliar como é que olaparib mais abiraterona mais prednisona se compara com enzalutamida, na população de interesse.

O estudo PROpel incluiu doentes com 18 ou mais anos, com adenocarcinoma da próstata confirmado histologicamente ou citologicamente, resistente à castração, com pelo menos uma lesão metastática documentada numa cintigrafia óssea, ou tomografia axial computadorizada, ou ressonância magnética. Excetuando terapêutica de depleção androgénica e agentes anti-androgéneos de primeira geração (p.e. bicalutamida) após um período de interrupção de 4 semanas, os doentes não podiam ter recebido previamente tratamento sistémico (quimioterapia citotóxica, novos agentes hormonais como enzalutamida ou abiraterona, ou outros). Foi permitido o tratamento com docetaxel em contexto adjuvante/neoadjuvante. Para serem incluídos, os doentes tinham de estar a receber tratamento de privação androgénica com agonistas da hormona libertadora de gonadotrofina (p.e. buserelina, gosserrelina) ou orquidectomia bilateral, e apresentar níveis de testosterona sérica inferior a 50 ng/dL nos 28 dias prévios à aleatorização. Foram incluídos doentes com estado funcional ECOG de 0 ou 1, e com uma expectativa de vida de pelo menos 6 meses. Podiam ser incluídos doentes sintomáticos ou assintomáticos. Foram excluídos os doentes que apresentavam metástases viscerais. No basal a idade média era de 69,1 anos, 71,5% tinha 65 anos ou mais, tendo as idades variado entre 43 e 91 anos. A indicação aprovada é para tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração nos quais a quimioterapia não está clinicamente indicada. Não são claros quais foram os critérios utilizados para definir a população do estudo como “nos quais a quimioterapia não está clinicamente indicada”.

O estudo PROpel implementou medidas de minimização de risco de viés que se consideraram adequadas: os doentes foram aleatorizados (aleatorização gerada por computador), numa relação de 1:1, para receberem olaparib em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona (n= 399), ou placebo em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona (n= 397), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo

cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi estratificada por tipo de metástases à distância (só óssea vs. visceral vs. outras), e tratamento com docetaxel no estadió hormono-sensível da doença (sim vs. não). O estudo teve um desenho em dupla ocultação, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

Por protocolo, para as análises de eficácia foi utilizada a população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados. Os doentes foram analisados no grupo a que foram alocados. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. Considerou-se esta definição adequada.

Estimou-se que seriam necessários 796 doentes, e 379 eventos PFS, para o estudo ter um poder de 94,1%, a um nível de alfa de 0,014 (unilateral), para detetar uma razão de riscos de 0,68 na sobrevivência livre de progressão, assumindo uma mediana de sobrevivência livre de progressão radiológica (rPFS) de 16,5 meses no grupo placebo, e de 24,3 meses no grupo olaparib. O estudo incluiu duas análises interinas e uma análise final. A primeira análise interina correspondeu à análise interina de sobrevivência livre de progressão, e primeira análise interina de sobrevivência global, e estava planeada ter lugar quando tivessem ocorrido 379 eventos PFS (47,9% dos doentes com um evento PFS – maturidade), e forneceria um poder de 94,1% para mostrar uma diferença na PFS com significado estatístico. Estava previsto que a primeira análise interina teria lugar 31 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado. A segunda análise interina correspondeu à análise final de sobrevivência livre de progressão, e segunda análise interina de sobrevivência global, e estava planeada ter lugar quando tivessem ocorrido 453 eventos PFS (56,9% dos doentes com um evento PFS – maturidade), e forneceria um poder de 98,2% para mostrar uma diferença na PFS com significado estatístico. Estava previsto que a segunda análise interina teria lugar 39 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado. A análise final correspondeu à análise final de sobrevivência global, que estava prevista ocorrer 48 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado, e quando se observava um tempo de seguimento mínimo de 32 meses, e estava planeada ter lugar quando tivessem ocorrido 360 mortes.

O estudo PROpel foi fortemente controlado para um erro de tipo I para a medida de resultado primária e medida de resultado secundária principal, e tendo em conta as análises interinas. Para

controlar o erro global de tipo I para 0,025 (unilateral), foi utilizado um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, para a medida de resultado primária e medida de resultado secundária principal. Se a análise da medida de resultado primária mostrasse significado estatístico, seria testada a medida de resultado secundária principal. Para controlar o erro global de tipo I para 0,025 (unilateral), o nível de significância foi ajustado para as duas análises interinas, usando a função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com os limiares de O'Brien-Fleming tendo sido alocado um alfa de 0,0005 à primeira análise interina de sobrevivência global, um alfa de 0,01295 à segunda análise interina de sobrevivência global, e um alfa de 0,02135 à análise final de sobrevivência global.

Olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona mostrou benefício adicional em relação a abiraterona e prednisona ou prednisolona, em termos de sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta de PSA total, e não mostrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, sobrevivência global, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade por eventos adversos. Em relação a adversos de grau 3 ou 4 e descontinuação de tratamento por eventos adversos, olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona mostrou dano adicional em relação a abiraterona e prednisona ou prednisolona.

À data da análise final de sobrevivência global, tinham-se observado 381 mortes (176 no grupo olaparib e 205 no grupo placebo), das 360 mortes estimadas como necessárias. A mediana de sobrevivência global foi de 42,05 meses no grupo olaparib (IC95% 38,41 meses a não calculada), e foi de 34,69 meses no grupo placebo (IC95% 30,95 a 39,9), uma diferença que não atingiu o limiar de significância estatística (razão de riscos 0,81; IC95% 0,67 a 1,00; $p = 0,054$; limiar de significância 0,0377). Uma vez que a análise final de sobrevivência global não mostrou diferença entre grupos de tratamento, o benefício adicional de olaparib mais abiraterona e prednisolona, só pode ser inferido do efeito do tratamento na sobrevivência livre de progressão. Assim, o benefício adicional de olaparib mais abiraterona e prednisona (ou prednisolona), em relação a abiraterona e prednisolona (ou prednisona) está associado a elevado grau de incerteza. A mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 24,84 meses (IC95% 20,47 a 27,63) no grupo olaparib, e foi de 16,59 meses (IC95% 13,93 a 19,22) no grupo placebo, com uma razão de riscos de 0,66 (IC95% 0,54 a 0,81; $p < 0,0001$).

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pela pontuação total *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P), *Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (FACT-G), e subescalas destes questionários. A percentagem de questionários preenchidos foi de 69,8% no grupo olaparib, e de 74,5% no grupo placebo. Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento na qualidade de vida.

Observou-se uma diferença entre olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona; e abiraterona e prednisona ou prednisolona, em relação a eventos adversos de grau 3 a 5, favorecendo o grupo controlo. Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 222/398 doentes (55,8%) no grupo olaparib, e em 171/396 doentes (43,2%) no grupo placebo (risco relativo 1,292; IC95% 1,120 a 1,490; p nominal= 0,0004; NNH 7,938).

Também se observou uma diferença entre olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona; e abiraterona e prednisona ou prednisolona, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, favorecendo o grupo controlo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 71/398 doentes (17,8%) no grupo olaparib, e em 43/396 doentes (10,9%) no grupo placebo (risco relativo 1,643; IC95% 1,155 a 2,337; p nominal= 0,0057; NNH 14,325).

Tabela 12: Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de <i>outcome</i> incompletos	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistênci a	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevivência global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	NA	Moderada	1
Qualidade de vida por escala validada	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	Sim	Não***	NA	Baixa	1
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	1
Taxa de resposta do PSAt	Sim	Sim	Sim	Não α	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Mortalidade relacionada com o tratamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	NA	Alta	1
Taxa de eventos adversos G3-4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	NA	Alta	1
Descontinuação por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	NA	Alta	1
Taxa de eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	NA	Alta	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema no domínio respetivo

*A percentagem de questionários preenchidos foi de 69,8% no grupo olaparib, e de 74,5% no grupo placebo.

**Medida de resultado exploratória não ajustada para multiplicidade

***Intervalo de confiança a 95% inclui o valor nulo

α Apenas 315/399 doentes (78,9%) no grupo olaparib, e 274/397 doentes (69,0%) no grupo controlo, tinham dados confirmados de resposta PSA na data da segunda análise interina

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de olaparib “*em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração (CPmRC) nos quais a quimioterapia não está clinicamente indicada*”.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado, não quantificável, de olaparib em associação com abiraterona e prednisona (ou prednisolona), em relação a abiraterona e prednisona (ou prednisolona). Concluiu-se ainda que não foi demonstrado benefício adicional de olaparib em associação com abiraterona e prednisona (ou prednisolona), em relação a enzalutamida. Contudo, tendo em consideração a utilidade deste tratamento, recomendou-se o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Um estudo (D081SC00001 – PROpel) multicêntrico, que teve lugar em 142 centros, de 17 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 796 doentes, com 18 ou mais anos, com adenocarcinoma da próstata, resistente à castração, com pelo menos uma lesão metastática documentada, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem olaparib em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona (n= 399), ou placebo em combinação com abiraterona mais prednisona ou prednisolona (n= 397), não mostrou benefício adicional em termos de qualidade de vida ou sobrevivência global, e mostrou dano adicional em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4 e descontinuação de tratamento por eventos adversos.
- À data da análise final de sobrevivência global, tinham-se observado 381 mortes (176 no grupo olaparib e 205 no grupo placebo), das 360 mortes estimadas como necessárias. A mediana de sobrevivência global foi de 42,05 meses no grupo olaparib (IC95% 38,41 meses a não calculada), e foi de 34,69 meses no grupo placebo (IC95% 30,95 a 39,9), uma diferença que não atingiu o limiar de significância estatística (razão de riscos 0,81; IC95% 0,67 a 1,00; p= 0,054; limiar de significância 0,0377). Uma vez que a análise final de sobrevivência global não mostrou diferença entre grupos de tratamento, o benefício adicional de olaparib mais abiraterona e prednisolona, só pode ser inferido do efeito do tratamento na sobrevivência livre de progressão. Assim, o benefício adicional de olaparib mais abiraterona e prednisona ou prednisolona, em relação a abiraterona e prednisolona (ou prednisona), está associado a

elevado grau de incerteza. A mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 24,84 meses (IC95% 20,47 a 27,63) no grupo olaparib, e foi de 16,59 meses (IC95% 13,93 a 19,22) no grupo placebo, com uma razão de riscos de 0,66 (IC95% 0,54 a 0,81; $p < 0,0001$).

- Observou-se uma diferença entre olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona; e abiraterona e prednisona ou prednisolona; em relação a eventos adversos de grau 3 a 5, favorecendo o grupo controle. Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 222/398 doentes (55,8%) no grupo olaparib, e em 171/396 doentes (43,2%) no grupo controle (risco relativo 1,292; IC95% 1,120 a 1,490; p nominal= 0,0004; NNH 7,938).
- Também se observou uma diferença entre olaparib em associação com abiraterona e prednisona ou prednisolona; e abiraterona e prednisona ou prednisolona; em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, favorecendo o grupo controle. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 71/398 doentes (17,8%) no grupo olaparib, e em 43/396 doentes (10,9%) no grupo controle (risco relativo 1,643; IC95% 1,155 a 2,337; p nominal= 0,0057; NNH 14,325).
- Não foi submetida nenhuma evidência que permitisse a comparação entre olaparib em combinação com abiraterona mais prednisona e enzalutamida, pelo que não foi possível avaliar como é que olaparib em combinação com abiraterona mais prednisona se compara com enzalutamida, na população de interesse.

10. Conclusões

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado, não quantificável, de olaparib em associação com abiraterona e prednisona (ou prednisolona), em relação a abiraterona e prednisona (ou prednisolona). Não foi demonstrado benefício adicional de olaparib em associação com abiraterona e prednisona (ou prednisolona), em relação a enzalutamida. Contudo, recomendou-se o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Após conclusão da avaliação farmacoterapêutica, o Titular de AIM solicitou a desistência do pedido de avaliação prévia hospitalar.

11. Referências bibliográficas

- 11.1. Clinical Study Report. Study D081SC00001 (PROpel). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase III study of olaparib plus abiraterone relative to placebo plus abiraterone as first-line therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. 1 December 2021
- 11.2. Clinical Study Report. Study D081SC00001 (PROpel). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase III study of olaparib plus abiraterone relative to placebo plus abiraterone as first-line therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Second interim analysis. 28 June 2022
- 11.3. Clinical Study Report. Study D081SC00001 (PROpel). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase III study of olaparib plus abiraterone relative to placebo plus abiraterone as first-line therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Final OS analysis. 22 March 2023
- 11.4. ACCESS. Systematic literature review of the clinical trial evidence in the first-line treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer: December 2022 update.10/02/2023. Version 2.0
- 11.5. Hu Z, Ye Z, Zeng H, Huang Y, Ye D, Shi B, et al. Abiraterone acetate in men with metastatic castration-resistant prostate cancer and no prior chemotherapy: A double-arm, multiple-centre, phase III clinical study. *Annals of Oncology*. 2020;31 (Supplement 4):S530
- 11.6. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, De Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(2):138-48
- 11.7. Ye D, Huang Y, Zhou F, Xie K, Matveev V, Li C, et al. A phase 3, double-blind, randomized placebo-controlled efficacy and safety study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve patients with mCRPC in China, Malaysia, Thailand and Russia. *Asian Journal of Urology*. 2017;4(2):75-85

- 11.8. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(5):424-33
- 11.9. Pu YS, Ahn H, Han W, Huang SP, Wu HC, Ma L, et al. Enzalutamide in Chemotherapy-Naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Asian Multiregional, Randomized Study. *Advances in Therapy*. 2022
- 11.10. Khalaf DJ, Sunderland K, Eigl BJ, Kollmannsberger CK, Ivanov N, Finch DL, et al. Health-related Quality of Life for Abiraterone Plus Prednisone Versus Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results from a Phase II Randomized Trial. *European Urology*. 2019;75(6):940-7
- 11.11. Morris MJ, Heller G, Bryce AH, Armstrong AJ, Beltran H, Hahn OM, et al. Alliance A031201: A phase III trial of enzalutamide (ENZ) versus enzalutamide, abiraterone, and prednisone (ENZ/AAP) for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology Conference*. 2019;37(Supplement 15)
- 11.12. Ternov KK, Sonksen J, Fode M, Lindberg H, Kistorp C, Bisbjerg R, et al. Fatigue, health-related quality-of-life and metabolic changes in men treated with enzalutamide or abiraterone acetate plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomised clinical trial (HEAT). *European Journal of Cancer*. 2022;171:75-84
- 11.13. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Lored E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evidence*. 0(0):EVIDoa2200043
- 11.14. Hussain MHA, Kocherginsky M, Agarwal N, Zhang J, Adra N, Paller CJ, et al. BRCAAWAY: A randomized phase 2 trial of abiraterone, olaparib, or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with DNA repair defects. *Journal of Clinical Oncology Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO*. 2022;40(16 Supplement 1)