

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LYNPARZA (OLAPARIB)

Tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, sem mutação BRCA, recidivado sensível a platina, em resposta (completa ou parcial) a quimioterapia à base de platina

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

28/09/2021

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 20/07/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Olaparib

Nome do medicamento: Lynparza

Apresentações:

- 56 unidades, comprimido revestido por película, doseados a 100 mg, n.º registo 5751029;
- 56 unidades, comprimido revestido por película, doseados a 150 mg, n.º registo 5751037.

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Lynparza (Olaparib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, sem mutação BRCA, recidivado sensível a platina, em resposta (completa ou parcial) a quimioterapia à base de platina.*

A evidência submetida não foi adequada para avaliar a intervenção com olaparib comparativamente com a melhor terapêutica de suporte na população de interesse.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do ovário é a 8ª neoplasia mais frequentemente diagnosticada nas mulheres mundialmente e a segunda causa de morte por cancro ginecológico. A referência GLOBOCAN 2018 reporta uma incidência de cerca de 295.000 novos casos de carcinoma do ovário a nível mundial e 185.000 mortes em 2018.¹ De acordo com a mesma fonte, em Portugal estimavam-se 574 novos casos de cancro do ovário e 412 mortes em 2018.

O cancro do ovário é uma doença que afeta predominantemente mulheres pós-menopáusicas, com mais de 80% dos casos diagnosticados em mulheres com mais de 50 anos.

A maioria dos casos de cancro do ovário têm origem epitelial (CEO), correspondendo a cerca de 90% dos casos e incluindo vários subtipos histológicos (seroso, endometrióide, de células claras, mucinoso, entre outros).

O subtipo histológico mais comum é o carcinoma seroso de alto grau (CSAG), que representa 60-80% dos carcinomas epiteliais do ovário. Os carcinomas serosos de alto grau são habitualmente diagnosticados num estágio avançado e apresentam mau prognóstico. Estima-se que cerca de 75% sejam diagnosticados nos estádios III e IV.

Os carcinomas do ovário, da trompa e do peritoneu partilham muitas semelhanças em termos de patogénese, apresentação clínica e tratamento.

Cerca de 15% dos carcinomas do ovário/trompa surgem no contexto hereditário, sendo os genes BRCA1 e BRCA2 os principais implicados. As mulheres com mutações germinativas nos genes BRCA1 ou BRCA2 têm um risco aumentado para o desenvolvimento de carcinomas do ovário, trompa de Falópio e peritoneu, em especial do tipo histológico carcinoma seroso de alto grau. O risco cumulativo aos 70 anos é de 39% para o gene BRCA1 e de 11% para o gene BRCA2.

Além dos genes BRCA1 e BRCA2, foram também identificadas em doentes com CEO variantes patogénicas nos genes BRIP1, PALB2, RAD51C, RAD51D e nos genes de reparação associados à síndrome

de Lynch. Do ponto de vista das mutações somáticas, no caso dos CSAG, cerca de metade apresenta mutações em algum gene relacionado com a função de recombinação homóloga. Estas alterações têm importância diagnóstica, prognóstica e de resposta à terapêutica.

Os doentes com mutação BRCA têm uma melhor resposta ao tratamento com platina e também a terapêuticas-alvo, como os inibidores da PARP.

O tratamento inicial do CEO é a cirurgia de citorredução, exceto se a doença for considerada irressecável ou se houver contra-indicação cirúrgica. Na maioria dos casos está também indicada quimioterapia adjuvante com o duplete carboplatina e paclitaxel.

O tratamento habitualmente preconizado condiciona iatrogenia significativa sob a forma de neutropenia, alopecia, anorexia, astenia, neuropatia periférica, menopausa prematura, infertilidade e disfunção sexual.

O tempo despendido em tratamento apresenta-se também como um fator negativo associado a esta doença e a acrescentar à sintomatologia descrita, contribuindo estes fatores de forma decisiva para a qualidade de vida das doentes com este diagnóstico.

A recidiva da doença acontece em 70 a 80% dos casos e raramente é curável. Pode acompanhar-se de sintomatologia debilitante, incluindo perda ponderal, edema, ascite, saciedade precoce, fadiga e dor abdominal, a que acresce o sofrimento psicológico e impacto nas relações familiares e sociais.

As taxas de sobrevivência dependem de vários fatores incluindo o estágio do tumor e a idade da doente aquando do diagnóstico. Em doentes com CEO em estágio inicial, a sobrevivência aos cinco anos é de 80% a 90%, sendo de apenas 25% no caso de CEO em estágio avançado.

Assim, o impacto económico e social associado ao carcinoma do ovário, tanto para o serviço nacional de saúde como para a sociedade, é substancial. Além do impacto económico direto, com o custo dos tratamentos e gastos relacionados com os internamentos das doentes com cancro do ovário recidivado, há que considerar o impacto a nível dos anos de vida perdidos devido a morte prematura, o número de anos com incapacidade e o impacto social e familiar, sobretudo nos cuidadores que acompanham o doente na fase avançada da doença.

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, em monoterapia ou em combinação com quimioterapias estabelecidas.

As PARP são necessárias para a reparação eficiente das quebras na cadeia simples do ADN. Quando o olaparib se liga ao sítio ativo da PARP associada ao ADN, evita a dissociação da PARP 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 (HRD), que requer os genes funcionais BRCA1 e BRCA2, é eficaz a reparar estas quebras nas DSBs do ADN. Na ausência de BRCA1 ou BRCA2 funcionais, as DSBs do ADN não podem ser reparadas mediante HRD. 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 vários ciclos 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 do que as células normais.

O tratamento padrão atual do carcinoma do ovário consiste na cirurgia primária seguida, frequentemente, por quimioterapia adjuvante. Quando existe uma elevada probabilidade, fundamentada em parâmetros clínico-radiológicos, de a doença ser irresssecável ou de não ser alcançável a cirurgia de citorredução completa em estádios IIIc e IV, a quimioterapia neoadjuvante e cirurgia de intervalo é uma opção terapêutica a ponderar. A quimioterapia deve incluir um sal de platina (cisplatina ou carboplatina), sendo definidor de agravamento do prognóstico o desenvolvimento de resistência à platina.

A cirurgia de ressecção máxima combinada com quimioterapia englobando um derivado da platina e paclitaxel permite obter remissão clínica completa em cerca de 75% dos casos de carcinoma epitelial do ovário. No entanto, após 18 a 28 meses, aproximadamente 75% das respondedoras recidivam.

Se a recidiva surgir num período igual ou superior a 6 meses, a doença é designada como sensível aos derivados da platina.

No tratamento da recidiva sensível aos derivados da platina, devem ser usadas associações com estes derivados: Paclitaxel+Carboplatina ou Paclitaxel+Cisplatina; Docetaxel+Carboplatina; Doxorubicina lipossômica peguilada+Carboplatina; Gemcitabina+Carboplatina; Carboplatina.

Na recidiva sensível a platina, em doentes que não efetuaram bevacizumab previamente, o ensaio OCEANS mostrou um aumento significativo da sobrevivência livre de progressão (vs. placebo) para a associação de bevacizumab ao duplete de carboplatina e gemcitabina, sendo que o bevacizumab era mantido após conclusão do tratamento com carboplatina e gemcitabina, até progressão de doença (ou toxicidade inaceitável).⁸ No entanto essa alternativa não está disponível no SNS.

O ensaio ENGOT-OV16/NOVA avaliou o tratamento de manutenção com nivarib nas doentes com recidiva sensível à platina, com resposta parcial ou completa após o último tratamento com platina, verificando-se um aumento da sobrevivência livre de progressão (vs. placebo) tanto no grupo de doentes com mutações BRCA como em doentes sem mutações identificadas.⁹ Esta alternativa terapêutica também não está disponível no SNS.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional de olaparib “*para tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, sem mutação BRACA, recidivado sensível a platina, em resposta (completa ou parcial) a quimioterapia à base de platina*”.

A Tabela 1 mostra a população e os comparadores selecionados para avaliação de olaparib.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

Sub-população	Intervenção	Comparador
Doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, recidivado, sem mutação BRCA, sensível a platina, com resposta completa ou parcial a quimioterapia baseada em platina.	Olaparib	Melhor terapêutica de suporte

Termos de comparação¹Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>A dose recomendada de olaparib em monoterapia é 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) tomada duas vezes por dia, equivalente a uma dose total diária de 600 mg. O comprimido de 100 mg está disponível para redução de dose. Doentes com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário epitelial de alto grau, recidivado sensível a platina (PSR), em resposta (completa ou parcial) a quimioterapia à base de platina devem iniciar o tratamento com olaparib até 8 semanas após completarem a sua dose final do regime à base de platina.</p> <p>As doentes podem continuar o tratamento até progressão radiológica da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos, se não houver evidência radiológica de doença após 2 anos de tratamento. As doentes com evidência de doença aos 2 anos, que na opinião do médico assistente podem obter benefício adicional da continuidade do tratamento, podem ser tratadas para além dos 2 anos.</p> <p>O tratamento pode ser interrompido para tratar reações adversas tais como náuseas, vómitos, diarreia e anemia e pode ser considerada uma redução da dose. A redução da dose recomendada é para 250 mg (um comprimido de 150 mg e um comprimido de 100 mg) duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 500 mg). Se for necessária uma redução adicional, é recomendada uma redução para 200 mg (dois comprimidos de 100 mg) duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 400 mg).</p>
	Medicamento comparador	Melhores cuidados de suporte.
	Medicamento em avaliação	NA

Lynparza (Olaparib)

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento comparador	NA
---	------------------------	----

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

As medidas de resultado encontram-se definidas na Tabela 3. Classificaram-se as medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”. Foram considerados críticos, as medidas de resultado que previsivelmente podem modificar o sentido da avaliação.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

<i>Medida de resultado</i>	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	9	crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	importante
Sobrevivência livre de progressão 2	5	importante
Qualidade de vida	9	crítico
Efeitos adversos	6	importante
Efeitos adversos de grau 3 ou 4	8	crítica
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	crítica
Interrupção de tratamento por efeitos adversos	8	crítica
Síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide aguda	8	crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Foram submetidos dois estudos:

- Estudo D0816C00020 (OPINION)² foi um estudo multicêntrico, de fase 3b, de braço único, que incluiu 279 doentes com carcinoma do ovário sensível à platina, com histologia seroso de alto grau (incluindo cancro da trompa de Falópio ou peritoneal primário), ou cancro do ovário endometrióide de alto grau, sem mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2, com resposta parcial ou completa após quimioterapia à base de platina, que receberam olaparib como terapêutica de manutenção, e avaliou a sobrevivência livre de progressão. Trata-se de um estudo não comparativo que não é relevante para a presente avaliação.
- Estudo D0810C00019³⁻⁶ foi um estudo de fase 2, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 265 doentes, com 18 ou mais anos, com cancro do ovário ou das trompas de Falópio ou peritoneal primário, com características serosas de alto grau (grau 2 ou 3) ou um componente seroso, que eram sensíveis a quimioterapia à base de platina, que foram aleatorizadas, numa relação de 1:1, para receberem olaparib (n= 136), cápsulas, na dose de 400 mg duas vezes por dia ou placebo (n= 129), e avaliou a sobrevivência livre de progressão. Apresentavam mutação selvagem ou mutação de significado desconhecido nos genes 1 ou 2 BRCA (BRCAwt/VUS), 118/265 doentes (44,5%). Na população global, a mediana de sobrevivência global foi de 29,8 meses (IC95% 26,9 a 35,7) no grupo olaparib, e de 27,8 meses (IC95% 24,9 a 33,7) no grupo placebo (razão de riscos 0,73; IC95% 0,55 a 0,96; p nominal = 0,025). Esta diferença não teve significado estatístico (o valor de p necessário era <0,0095). Na população com mutação BRCA, a mediana de sobrevivência global foi de 34,9 meses (IC95% 29,2 a 54,6) no grupo olaparib e de 30,2 meses (IC95% 23,1 a 40,7) no grupo placebo (razão de riscos 0,62; IC95% 0,41 a 0,94; p nominal = 0,025). Na população BRCAwt/VUS, a mediana de sobrevivência global foi de 24,5 meses (IC95% 19,8 a 35,0) no grupo olaparib, e de 26,6 meses (IC95% 23,1 a 32,5) no grupo placebo (razão de riscos 0,83; IC95% 0,55 a 1,24; p nominal = 0,37), e a mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 7,4 meses no grupo olaparib, e 5,5 meses no grupo placebo, uma diferença de 1,9 meses (razão de riscos 0,54; IC95% 0,34 a 0,85; p= 0,00745). Contudo, o estudo não tinha poder estatístico para detetar diferenças no efeito do tratamento em subgrupos de doentes e, nomeadamente, na população sem mutação BRCA, sendo os resultados meramente exploratórios, pelo que este estudo foi considerado não informativo para a tomada de decisão.

Assim, não foi possível avaliar como é que olaparib se compara com melhor terapêutica de suporte, na população de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, recidivado, sem mutação BRCA, sensível a platina, com resposta completa ou parcial a quimioterapia baseada em platina, por não ter sido submetido nenhum estudo que permitisse avaliar de forma credível essa comparação.

Não foi submetido nenhum estudo que permitisse comparar, de forma credível, olaparib com melhor terapêutica de suporte, na população de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, recidivado, sem mutação BRCA, sensível a platina, com resposta completa ou parcial a quimioterapia baseada em platina.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Não foi submetido nenhum estudo que permitisse comparar, de forma credível, olaparib com melhor terapêutica de suporte, na população de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, recidivado, sem mutação BRCA, sensível a platina, com resposta completa ou parcial a quimioterapia baseada em platina.

Assim, não foi possível avaliar o efeito comparativo do tratamento em nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

7. Qualidade da evidência submetida

Não foi submetido nenhum estudo que permitisse comparar, de forma credível, olaparib com melhor terapêutica de suporte, na população de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, recidivado, sem mutação BRCA, sensível a platina, com resposta completa ou parcial a quimioterapia baseada em platina.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisada a eficácia e segurança comparativa do olaparib em relação à melhor terapêutica de suporte, na indicação *“para tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, sem mutação BRCA, recidivado sensível a platina, em resposta (completa ou parcial) a quimioterapia à base de platina”*.

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional de olaparib em doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, recidivado, sem mutação BRCA, sensível a platina, com resposta completa ou parcial a quimioterapia baseada em platina, em que a intervenção era olaparib, e o comparador melhores cuidados de suporte.

Para suportar o benefício adicional de olaparib, foram submetidos dois estudos: estudo D0816C00020 (OPINION) e estudo D0810C00019.

O estudo D0816C00020 (OPINION) foi um estudo multicêntrico, de fase 3b, de braço único, que incluiu 279 doentes com carcinoma do ovário sensível à platina, com histologia seroso de alto grau (incluindo cancro da trompa de Falópio ou peritoneal primário), ou cancro do ovário endometrióide de alto grau, sem mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2, com resposta parcial ou completa após quimioterapia à base de platina, que receberam olaparib como terapêutica de manutenção, e avaliou a sobrevivência livre de progressão. Considerou-se que, tratando-se de um estudo não comparativo, não seria relevante para a presente avaliação.

O estudo D0810C00019 foi um estudo de fase 2, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 265 doentes, com 18 ou mais anos, com cancro do ovário ou das

trompas de Falópio ou peritoneal primário, com características serosas de alto grau (grau 2 ou 3) ou um componente seroso, que eram sensíveis a quimioterapia à base de platina, que foram aleatorizadas, numa relação de 1:1, para receberem olaparib (n= 136), cápsulas, na dose de 400 mg duas vezes por dia ou placebo (n= 129), e avaliou a sobrevivência livre de progressão. O estudo incluiu 118/265 doentes (44,5%) na população com mutação selvagem ou mutação de significado desconhecido nos genes 1 ou 2 BRCA (BRCAwt/VUS). Na população global, o tempo mediano de sobrevivência global foi de 29,8 meses (IC95% 26,9 a 35,7) no grupo olaparib e de 27,8 meses (IC95% 24,9 a 33,7) no grupo placebo (razão de riscos 0,73; IC95% 0,55 a 0,96; P nominal= 0,025). Este valor de p não tinha significado estatístico (limiar de significância estatística <0,0095). Na população com mutação BRCA, a mediana de sobrevivência global foi de 34,9 meses (IC95% 29,2 a 54,6) no grupo olaparib e de 30,2 meses (IC95% 23,1 a 40,7) no grupo placebo (razão de riscos 0,62; IC95% 0,41 a 0,94; p nominal 0,025). Na população BRCAwt/VUS, a sobrevivência global foi de 24,5 meses (IC95% 19,8 a 35,0) no grupo olaparib, e de 26,6 meses (IC95% 23,1 a 32,5) no grupo placebo (razão de riscos 0,83; IC95% 0,55 a 1,24; p= 0,37), e a sobrevivência livre de progressão foi de 7,4 meses no grupo olaparib, e 5,5 meses no grupo placebo, uma diferença de 1,9 meses (razão de riscos 0,54; IC95% 0,34 a 0,85; p= 0,00745). Contudo, o estudo D0810C00019 não tinha poder estatístico para detetar diferenças em subgrupos de doentes e, nomeadamente, na população sem mutação BRCA, pelo que este estudo foi considerado não informativo para a tomada de decisão.

Assim, não foi possível avaliar como é que olaparib se compara com melhor terapêutica de suporte, na população de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, recidivado, sem mutação BRCA, sensível a platina, com resposta completa ou parcial a quimioterapia baseada em platina, por não ter sido submetida evidência que permitisse avaliar de forma credível essa comparação.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o valor terapêutico acrescentado de olaparib na indicação “para tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, sem mutação BRCA, recidivado sensível a platina, em resposta (completa ou parcial) a quimioterapia à base de platina”.

Não foi possível avaliar de forma credível, como é que olaparib se compara com melhor terapêutica de suporte na população de interesse, por a evidência submetida não ser adequada para fazer essa comparação.

10. Conclusões

A evidência submetida foi considerada insuficiente para demonstrar valor terapêutico acrescentado (VTA) do olaparib face a melhor terapêutica de suporte.

11. Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report. OPINION – A phase IIIb, single-arm, open-label multicentre study of olaparib maintenance monotherapy in platinum sensitive relapsed non-germline BRCA mutated ovarian cancer patients who are in complete or partial response following platinum-based chemotherapy (study D0816C00020). Edition number: 1.0. 12 June 2020
2. Ledermann J et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 365: 1382-1392
3. Ledermann J et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of *outcomes* by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 852-861
4. Ledermann J et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1579-1589
5. Clinical Study Report – Addendum 3. A Phase II, randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens. 8 September 2016
6. Avaliação técnico-científica do valor terapêutico acrescentado do medicamento Lynparza® (olaparib) comprimidos no cancro do ovário recidivado sensível à platina em doentes sem mutação BRCA. Dezembro de 2020