

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LYNPARZA (OLAPARIB)

Lynparza é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama metastático ou localmente avançado HER2 negativo. Os doentes devem ter sido previamente tratados com uma antraciclina e um taxano no contexto (neo)adjuvante ou metastático a menos que os doentes não fossem adequados para estes tratamentos.

Doentes com cancro da mama com recetor hormonal (HR)-positivo também devem ter progredido durante ou após terapia endócrina prévia, ou serem considerados inadequados para terapia endócrina

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

09/02/2022

Lynparza (Olaparib)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/01/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Olaparib

Nome do medicamento: Lynparza

Apresentações:

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

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama metastático ou localmente avançado triplo negativo. Os doentes devem ter sido previamente tratados com uma antraciclina e um taxano no contexto (neo)adjuvante ou metastático a menos que os doentes não fossem adequados para estes tratamentos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Lynparza (Olaparib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento em monoterapia de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama metastático ou localmente avançado HER2 negativo.

Na população triplo-negativa existe sugestão de benefício adicional não quantificável de olaparib face aos comparadores capecitabina/ vinorelbina / eribulina. Contudo, esta conclusão está associada a elevado grau de incerteza.

Lynparza (Olaparib)

A evidência submetida relativamente à população com recetores hormonais positivos não foi suficiente para a tomada de decisão, pelo que o fármaco olaparib não será financiado nesta população.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Olaparib será financiado em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama metastático ou localmente avançado triplo negativo. Os doentes devem ter sido previamente tratados com uma antraciclina e um taxano no contexto (neo)adjuvante ou metastático a menos que os doentes não fossem adequados para estes tratamentos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Lynparza (olaparib) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Cancro da Mama (CM) encontra-se no segundo lugar na lista dos cancros mais frequentes. É o quinto cancro com mais mortes (522.000 mortes) atribuíveis a nível mundial, sendo a causa de morte mais frequente por cancro em mulheres nos países em desenvolvimento (324.000 mortes, o que corresponde a uma taxa de 14,3%). Nas regiões desenvolvidas, é a segunda causa de morte por cancro (198.000 mortes) a seguir ao cancro do pulmão. Representa aproximadamente 15% de todas as mortes em mulheres por ano.

Em Portugal e de acordo com os dados disponíveis no *Global Cancer Observatory*, estima-se que o cancro da mama tenha uma prevalência de 26 329 doentes e que tenham sido diagnosticados 6974 novos casos em 2018.¹

A incidência de cancro da mama está fortemente relacionada com a idade, sendo as maiores taxas de incidência nas mulheres mais velhas. O cancro da mama é mais frequentemente diagnosticado nas mulheres com idade entre os 55–64 anos, com uma idade mediana no diagnóstico de 62 anos. Os doentes com CM avançado, gBRCA, HER2– tendem a ser mais novos na altura do diagnóstico em comparação com a população em geral com CM¹.

O prognóstico de doentes com CM não é assim uniforme e varia em função da raça, estadio da doença, idade, grau histológico, expressão dos recetores hormonais (de estrogénios e de progesterona) e sobreexpressão de receptor do factor de crescimento epidérmico humano, tipo2 (HER2).

Em termos de diferentes subtipos histológicos, a maioria dos cancros da mama (aproximadamente 73%) apresentam receptores hormonais positivos (HR+) e HER2–, enquanto que cerca de 12% são “triplos negativos (TN)” (HR–/HER2–). Dados do registo *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) demonstraram que os doentes com TN, cancro da mama HR+/HER2+ e HR–/HER2+ tinham uma probabilidade de menos 10–30% de ser diagnosticados em idade mais avançada, face aos doentes HR+/HER2–, e 6,4 a 20,0 vezes maior probabilidade de apresentar doença de grau mais elevado. Em

Lynparza (Olaparib)

particular, o cancro da mama TN foi associado com doença mais agressiva e pior sobrevivência *versus* não TN¹.

Ainda que a taxa de sobrevivência relativa a 5, 10 e 15 anos para o CM seja de 89%, 83% e 78% em todos os estadios, a sobrevivência diminui drasticamente nos estadios tardios num contexto de doença avançada. A sobrevivência a 5 anos diminui de 55% em doentes com CM localmente avançado para 18% em doentes com doença metastática (M1 - estadio IV).

Acresce ainda que, apesar de ser pouco frequente o diagnóstico de cancro da mama em estadio IV, cerca de 30% das doentes em estadios precoces vão ter progressão ou recidiva com metástases da sua doença.

O CMA é uma doença frequentemente sintomática, que tem um elevado impacto no bem-estar físico das doentes, e que apesar de ser tratável, ainda não é curável, sendo várias as opções terapêuticas à disposição para o tratamento paliativo.

A terapêutica sistémica pode ser distinguida em três grandes grupos: a quimioterapia, com recurso a agentes citotóxicos que inibem o crescimento celular e induzem a apoptose; a terapia hormonal, dirigida aos recetores de estrogénios e progesterona; e os agentes dirigidos/terapêuticas-alvo, que atuam por ligação a moléculas-alvo específicas.

A terapêutica endócrina é o tratamento preferencial do CMA RH+/HER2- em primeira linha, contudo o benefício na sobrevivência livre de progressão é limitado entre 10 a 16 meses. Adicionalmente, aproximadamente 50% das doentes com CMA RH+/HER2- apresentam resistência primária, ou seja, não respondem ao tratamento inicial com terapêutica endócrina e quase todos os respondedores iniciais, acabam por desenvolver resistência endócrina, levando à progressão da doença.

No contexto de CMA, aquando da progressão da doença, verifica-se um agravamento, clinicamente relevante, dos sintomas. A gravidade dos sintomas dependerá em parte dos órgãos afetados pelas metástases. Os sintomas podem incluir fadiga, dor, perturbações do sono, ansiedade, depressão e problemas sexuais.

Lynparza (Olaparib)

A dor é a consequência mais frequente das metástases ósseas e pode aumentar durante o período de doença metastática. A gravidade dos sintomas aumenta durante os meses que antecedem o diagnóstico de metástases ósseas. A utilização de bifosfonatos em doentes recém-diagnosticados com metástases ósseas pode prevenir eventos relativos ao sistema esquelético e a diminuição da dor associada.

A taxa de perturbações do sono em mulheres com CM é superior à observada na população adulta em geral e à observada nos doentes com cancro em geral.

As mulheres com CMA apresentam elevados níveis de morbilidade psiquiátrica (incluindo ansiedade e depressão), o que afeta de forma substancial a qualidade de vida relacionada com a saúde (*HRQoL – Health related quality of life*). Um estudo que investigou uma amostra de 227 mulheres com CMA mostrou que cerca de 42% das doentes revelaram um distúrbio psiquiátrico, 35,7% mostram depressão, ansiedade ou ambas.

A carga sintomática ao longo do tempo pode conduzir à descontinuação precoce do tratamento e/ou alteração da terapêutica para reduzir a sintomatologia.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Olaparib é um inibidor potente das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP-1, PARP-2 e PARP-3) humanas e foi demonstrado que *in vitro* inibe o crescimento de linhas celulares tumorais selecionadas e *in vivo* o crescimento do tumor, seja como monoterapia ou em combinação com quimioterapias estabelecidas.

As PARPs são necessárias para a reparação eficiente das quebras na cadeia simples do ADN e um aspeto importante na reparação induzida pelas PARP requer que, após a modificação da cromatina, a PARP se automodifique e se dissocie do ADN para facilitar o acesso às enzimas de reparação por excisão de bases (BER). Quando o olaparib se liga ao sítio ativo da PARP associada ao ADN, evita a dissociação da PARP e aprisionando-a no ADN, bloqueia a reparação. Atualmente, não existe tratamento curativo para o CMA. Contudo, são usados vários tratamentos com o intuito de prolongar a sobrevivência dos doentes e atrasar a progressão tumoral.

Lynparza (Olaparib)

O tratamento do CMA é complexo, e deve ter em conta uma decisão multidisciplinar que poderá incluir uma abordagem combinada envolvendo a cirurgia, a radioterapia e a terapêutica sistémica. As terapêuticas sistémicas disponíveis podem ser divididas em quimioterapia, terapêutica endócrina (dirigida aos recetores de estrogénios e progesterona) e terapêutica dirigida a alvos específicos.

A quimioterapia (essencialmente citotóxicos das classes das antraciclinas e dos taxanos) é utilizada em primeira linha no tratamento do CM quando este é RH-. A quimioterapia está indicada como tratamento de primeira linha em CM RH+, apenas quando existe envolvimento visceral extenso e é necessária uma resposta tumoral rápida.

A terapêutica endócrina é a primeira linha de tratamento dos doentes com CM RH+/HER2-. Contudo, apesar de ser uma terapêutica eficaz, a resistência primária e secundária permanece um problema.

Apesar de existirem diversas terapêuticas potenciais em investigação para o cancro da mama triplo negativo (TN), não há atualmente terapêutica padrão para esta população.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de olaparib na indicação *“em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama metastático ou localmente avançado HER2 negativo”*.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação de olaparib.

Tabela 1: *Subpopulações e comparadores selecionados*

Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama metastático ou localmente avançado triplo negativo previamente tratados com uma antraciclina e um taxano no contexto (neo)adjuvante ou metastático	Olaparib	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabina ▪ Vinorelbina ▪ Gemcitabina
Doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama metastático ou localmente avançado HER2 negativo, recetores hormonais positivos, que progrediram durante ou após terapêutica endócrina prévia, ou foram considerados inadequados para terapia endócrina	Olaparib	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Palbociclib + inibidores da aromatase ▪ Palbociclib + fulvestrant ▪ Capecitabina ▪ Vinorelbina ▪ Gemcitabina

Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Olaparib</p> <p>Dose de 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) tomada duas vezes por dia.</p> <p>Recomenda-se que o tratamento seja continuado até progressão da doença subjacente ou toxicidade inaceitável.</p>
	Medicamento comparador	<p>Capecitabina</p> <p>A dose recomendada de capecitabina é de 1250mg/m², administrada por via oral, tomados duas vezes dia, dia 1-14, de 21 em 21 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.</p> <p>Vinorelbina</p> <p>A dose recomendada de vinorelbina é 25mg/m², via intravenosa, dia 1 e 8 e depois de 21 em 21 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.</p> <p>Gemcitabina</p> <p>Gemcitabina – dose de 1200mg/m², via intravenosa, dia 1, 8 e 15 do ciclo, de 28 em 28 dias até progressão ou toxicidade inaceitável.</p> <p>Palbociclib</p> <p>Palbociclib - 125 mg / dia em ciclos de 28 dias (21 dias de tratamento e 7 dias de pausa) por indicação terapêutica. O tratamento com palbociclib deve prosseguir enquanto a doente estiver a obter benefício clínico da terapêutica ou até à ocorrência de toxicidade inaceitável. A modificação da dose de palbociclib deve ser realizada de acordo com o RCM: de 25 mg até à dose de 75 mg. Se a dose de 75 mg não for tolerada o medicamento deve ser interrompido.</p> <p>Duração da terapêutica por indicação:</p> <p>Em associação com Letrozole – a mediana da duração foi de 21 ciclos.</p> <p>Em associação com Fulvestrant- a mediana da duração foi de 12 ciclos.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Nada a referir
	Medicamento comparador	<p>Administração de metoclopramida 10 a 20 mg, via oral ou via intravenosa, em SOS.</p> <p>No caso da gemcitabina e da vinorelbina é necessário administração em hospital de dia.</p>

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

Tabela 3: *Medidas de Avaliação*

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	importante
Taxa de resposta	6	importante
Duração mediana da resposta	6	importante
Qualidade de vida	9	crítica
Eventos adversos	6	importante
Taxa de eventos adversos G3-4	8	crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	crítica
Síndrome mielodisplásico ou LMA	8	crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo OlympiAD^{2,3}
- Revisão Sistemática da Literatura e Comparação Indireta submetida pelo Titular de AIM⁴

Lista de estudos excluídos da avaliação:

- Nenhum

Estudos incluídos na análise

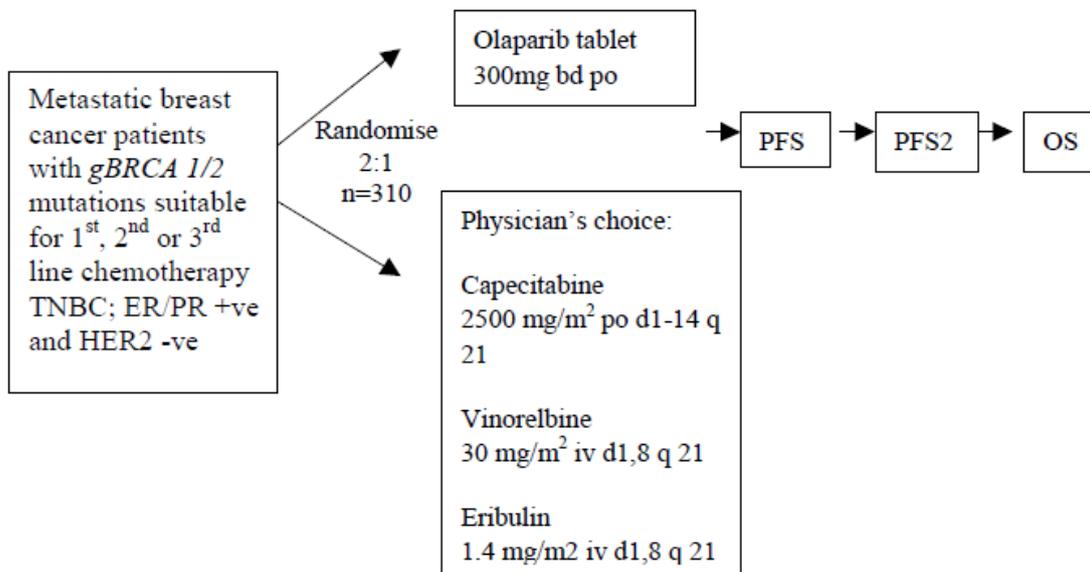
Estudo OlympiAD^{1,2}

Desenho do estudo

Estudo de fase 3, aberto, aleatorizado, multicêntrico, comparando o olaparib com capecitabina/vinorelbina/eribulina, em doentes com cancro da mama metastático, com mutação BRCA HER2 -, que não tenham recebido mais do que dois regimes prévios de quimioterapia para a doença metastática.

O desenho do estudo é apresentado na Figura 1.

Figura 1: *desenho do estudo OlympiAD*



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de Inclusão

Os principais critérios de inclusão para participação no estudo foram:

- ≥ 18 anos;
- cancro da mama HER2 – RH + ou triplo negativo;
- mutação BRCA;
- não tenham recebido mais do que 2 regimes de quimioterapia para a doença metastática;
- tenham recebido tratamento neoadjuvante ou adjuvante, ou tratamento para a doença metastática com uma antraciclina e um taxano, a não ser que estejam contraindicados;
- os doentes RH+ têm que ter recebido pelo menos uma terapêutica endócrina e ter progredido sobre essa terapia, a não ser que possuam motivo para suspender essa terapêutica;
- os doentes não possuem alteração da função de órgãos;
- possuem doença mensurável.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados para realizar olaparib ou quimioterapia numa razão 2:1. Os doentes podiam receber olaparib 300 mg 2x/dia ou quimioterapia com capecitabina, eribulina ou vinorelbina que serão continuados até à progressão da doença ou até que ocorram efeitos tóxicos. Após a progressão da doença não é possível existir *crossover* para olaparib.

A aleatorização foi estratificada de acordo com o uso prévio de quimioterapia para a doença metastática (sim ou não), presença de recetor hormonal (RH + ou triplo negativo), com uso prévio de terapêutica baseada em platina (sim ou não).

Medidas de resultado

A medida de resultado primário do estudo foi a sobrevivência livre de progressão, definida como o tempo desde a aleatorização até à data de progressão radiológica da doença objetiva, de acordo com o RECIST 1.1, ou morte de qualquer causa na ausência de progressão, e independentemente de o doente estar a fazer o tratamento a que foi alocado ou ter recebido outro tratamento para o cancro antes da progressão da doença.

As medidas de resultado secundárias foram o tempo até à segunda progressão ou morte (definido como o tempo desde a aleatorização até uma segunda progressão clínica ou radiológica, ou morte, após o primeiro evento de progressão), e a sobrevivência global.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados pelo tratamento ao qual foram alocados, independentemente do tratamento que realmente receberam. As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Tendo por base uma aleatorização para olaparib ou terapêutica à escolha do médico na relação de 2:1, foi estimado que seriam necessários pelo menos 310 doentes e 230 eventos de sobrevivência livre de progressão para o estudo ter um poder de 90% (com um nível de significância de 5%) para obter uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão entre o grupo do olaparib e o grupo da terapêutica *standard*, com uma razão de riscos correspondente para a sobrevivência livre de progressão ou morte de 0.635. Partiu-se do pressuposto que a mediana da sobrevivência livre de progressão no grupo controlo seria de 4 meses, e que se iria observar uma melhoria de 2,3 meses na PFS com o tratamento. Tendo por base um recrutamento de 10 doentes por mês, estimou-se que a análise primária ocorreria 36 meses após a entrada do primeiro doente no estudo, e que teria lugar quando tivessem ocorrido 230 eventos PFS. Planeou-se que a análise final teria lugar quando tivessem morrido 60% dos doentes (cerca de 190 doentes). O teste para mortalidade foi ajustado para multiplicidade, mas não foi feito qualquer cálculo (estimativa do tamanho da amostra) quanto ao número de doentes e/ou número de mortes que seriam necessários incluir no estudo para detetar uma diferença entre grupos na mortalidade.

De forma a controlar para um erro de tipo I global a um nível de significância de 2,5% (unilateral), a análise estatística seguiu uma sequência hierárquica de testes com a seguinte ordem: sobrevivência livre de progressão, sobrevivência livre de progressão 2, sobrevivência global. O tempo até à segunda progressão só era testada se se observasse significância estatística para a sobrevivência livre de progressão, e a sobrevivência global só era testada se se observasse significância estatística na sobrevivência livre de progressão 2. Para cada um destes testes foi usado um nível de significância de 5%. Para controlar as análises secundárias para um erro de tipo I global de 2,5% (unilateral), o alfa foi distribuído entre a análise primária e a análise final. Assim, na análise primária, o nível de significância para PFS2 foi de 0,4% ($p < 0,004$), e para a sobrevivência global foi de 0,9% ($p < 0,009$). Embora o plano estatístico inicial previsse uma avaliação do tempo até à segunda progressão ou morte na análise final, uma emenda ao protocolo eliminou a análise final, e atribuiu a totalidade do alfa (2,5% unilateral) à análise primária.

A análise de sobrevivência livre de progressão usou o teste *log-rank* e foi estratificada para quimioterapia prévia para cancro da mama metastático (sim vs não), recetores

Lynparza (Olaparib)

hormonais positivos (sim vs não), e tratamento prévio para o cancro da mama com compostos de platina (sim vs não).

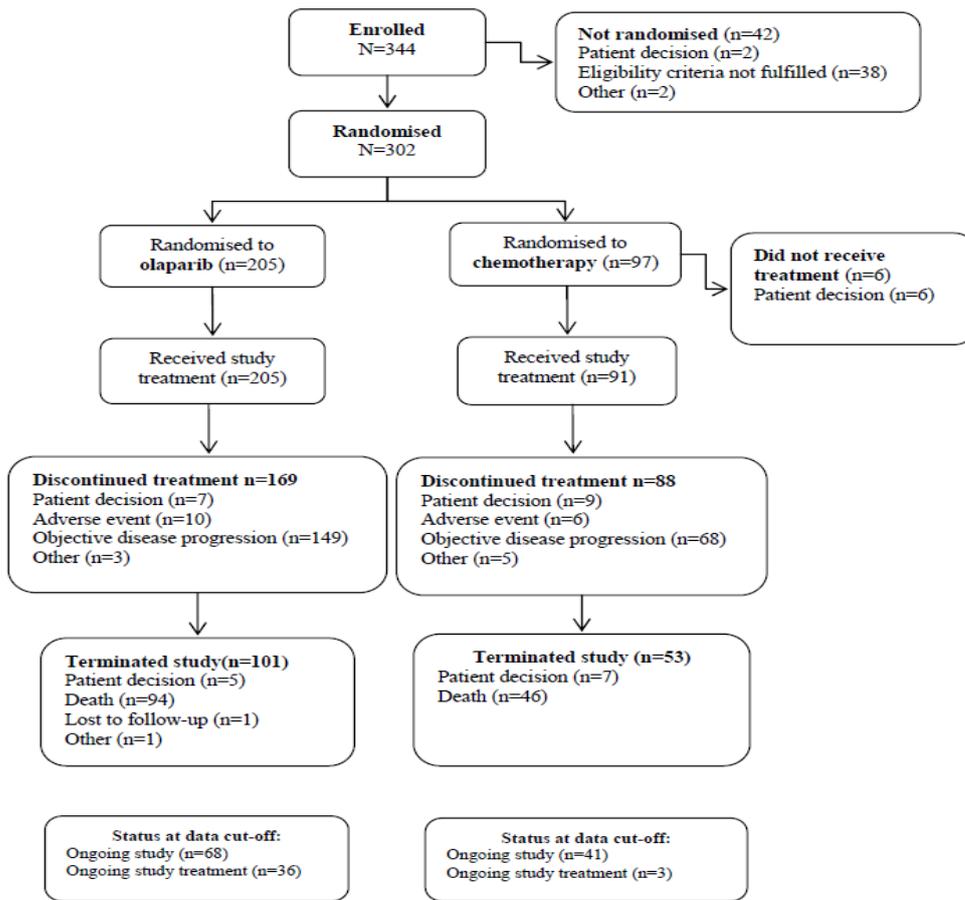
Fluxo de doentes no estudo

Foram incluídos no estudo 302 doentes, sendo 205 aleatorizados ao grupo do olaparib e 97 ao grupo da quimioterapia (Figura 2).

À data da análise primária (9 de Dezembro de 2016), tinham descontinuado tratamento 169/205 doentes (82,4%) no grupo olaparib, e 53/97 doentes (54,6%) no grupo controlo, sendo o motivo mais frequente a progressão da doença (72,7% vs 96,7%). Na mesma data, tinham terminado tratamento 101 doentes no grupo olaparib (49,3%), e 53 doentes no controlo (51,5%), a maioria por morte dos doentes.

Estes dados são apresentados na Figura 2 e Tabela 4.

Figura 2: Fluxo de doentes à data da análise primária



Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 4: Disposição dos doentes

	Number (%) of patients		
	Olaparib 300 mg bd	Physician's choice chemotherapy	Total
Patients enrolled^a			344
Patients randomised	205 (100)	97 (100)	302 (100)
Patients who were not randomised^b			42
Patient decision			2 (4.8)
Eligibility criteria not fulfilled			38 (90.5)
Other			2 (4.8)
Full analysis set^c	205 (100)	97 (100)	302 (100)
Patients who received study treatment	205 (100)	91 (93.8)	296 (98.0)
Number who received olaparib (AZD2281)	205 (100)	0	205 (67.9)
Number who received capecitabine	0	41 (42.3)	41 (13.6)
Number who received vinorelbine	0	16 (16.5)	16 (5.3)
Number who received eribulin	0	34 (35.1)	34 (11.3)
Patients who did not receive study treatment	0	6 (6.2)	6 (2.0)
Patients ongoing study treatment at data cut-off^d	36 (17.6)	3 (3.3)	39 (13.2)
Patients who discontinued study treatment^{d,f}	169 (82.4)	88 (96.7)	257 (86.8)
Patient decision	7 (3.4)	9 (9.9)	16 (5.4)
Adverse event	10 (4.9)	6 (6.6)	16 (5.4)
Objective disease progression	149 (72.7)	68 (74.7)	217 (73.3)
Other	3 (1.5)	5 (5.5)	8 (2.7)
Patients continuing study off treatment at data cut-off^{e,g}	68 (33.2)	41 (42.3)	109 (36.1)
Patients who prematurely withdrew from the study before data cut-off^{e,g}	101 (49.3)	53 (54.6)	154 (51.0)
Patient decision	5 (2.4)	7 (7.2)	12 (4.0)
Death	94 (45.9)	46 (47.4)	140 (46.4)
Patient lost to follow-up	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Other	1 (0.5)	0	1 (0.3)

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes do estudo OlympiAD

As características demográficas e clínicas basais dos doentes incluídos no estudo estão representadas nas Tabelas 5 e 6. Mais doentes no grupo controlo apresentavam um estado funcional ECOG 2 (36,1% vs 27,8%).

Do total, 50,3% das doentes era HER2 negativo e recetores hormonais positivos, e 49,7% eram triplo-negativas. Embora o número de linhas prévias de tratamento para doença metastática, estivesse equilibrado entre grupos de tratamento, o estudo incluiu uma população heterogénea, em que 32,8% das doentes não tinham recebido tratamento prévio, 40,4% tinham recebido uma linha prévia, e 26,8% tinham recebido duas linhas prévias.

Tabela 5: características demográficas das doentes do estudo OlympiAD

Demographic characteristic		Olaparib 300 mg bd (N=205)	Physician's choice chemotherapy (N=97)	Total (N=302)
Age (years)	n	205	97	302
	Mean	45.0	45.9	45.3
	Standard deviation	10.90	10.26	10.69
	Min	22	24	22
	Q1	37.0	38.0	37.0
	Median	44.0	45.0	44.0
	Q3	52.0	52.0	52.0
	Max	76	68	76
Age group (years) n (%)	<50	138 (67.3)	63 (64.9)	201 (66.6)
	≥50 to <65	56 (27.3)	30 (30.9)	86 (28.5)
	≥65	11 (5.4)	4 (4.1)	15 (5.0)
	Total	205 (100)	97 (100)	302 (100)
Sex n (%)	Female	200 (97.6)	95 (97.9)	295 (97.7)
	Male	5 (2.4)	2 (2.1)	7 (2.3)
Race n (%)	White	134 (65.4)	63 (64.9)	197 (65.2)
	Black or African American	1 (0.5)	4 (4.1)	5 (1.7)
	Asian	66 (33.2)	28 (28.9)	94 (31.1)
	American Indian or Alaska Native	3 (1.5)	1 (1.0)	4 (1.3)
	Other	1 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.7)
	Unknown	1 (0.5)	0	1 (0.3)
	Patient declined to specify	0	1 (1.0)	1 (0.3)
	Total	205 (100)	97 (100)	302 (100)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 6: características clínicas das doentes incluídas no estudo OlympiAD

	Number (%) of patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=205)	Physician's choice chemotherapy (N=97)	Total (N=302)
ECOG performance status			
(0) Normal activity	148 (72.2)	62 (63.9)	210 (69.5)
(1) Restricted activity	57 (27.8)	35 (36.1)	92 (30.5)
(2) In bed ≤50% of the time	0	0	0
(3) In bed >50% of the time	0	0	0
(4) 100% Bedridden	0	0	0
Missing	0	0	0
Locally confirmed <i>BRCA</i> gene mutation			
<i>BRCA1</i>	73 (35.6)	26 (26.8)	99 (32.8)
<i>BRCA2</i>	44 (21.5)	23 (23.7)	67 (22.2)
Both	0	1 (1.0)	1 (0.3)
Not reported	88 (42.9)	47 (48.5)	135 (44.7)
Myriad CDx confirmed <i>BRCA</i> gene mutation			
<i>BRCA1</i>	114 (55.6)	50 (51.5)	164 (54.3)
<i>BRCA2</i>	84 (41.0)	45 (46.4)	129 (42.7)
Both	4 (2.0)	0	4 (1.3)
Missing/non- <i>gBRCAm</i>	3 (1.5)	2 (2.1)	5 (1.7)
Locally confirmed <i>gBRCA</i> status			
<i>BRCA</i> mutated	117 (57.1)	50 (51.5)	167 (55.3)
<i>BRCA</i> VUS	0	0	0
<i>BRCA</i> wild type	0	0	0
Not reported	88 (42.9)	47 (48.5)	135 (44.7)
Myriad QSR confirmed <i>gBRCA</i> status			
<i>BRCA</i> mutated	202 (98.5)	95 (97.9)	297 (98.3)
<i>BRCA</i> VUS	2 (1.0)	0	2 (0.7)
<i>BRCA</i> wild type	0	0	0
Missing/non- <i>gBRCAm</i>	1 (0.5)	2 (2.1)	3 (1.0)
Tumour grade at diagnosis			
Well differentiated (G1)	5 (2.4)	2 (2.1)	7 (2.3)
Moderately differentiated (G2)	52 (25.4)	23 (23.7)	75 (24.8)
Poorly differentiated (G3)	108 (52.7)	55 (56.7)	163 (54.0)
Undifferentiated (G4)	4 (2.0)	0	4 (1.3)
Unassessable (GX)	27 (13.2)	15 (15.5)	42 (13.9)
Missing	9 (4.4)	2 (2.1)	11 (3.6)
Time from original diagnosis to randomisation (years)			
Mean	4.8	4.7	4.8
sd	4.21	3.49	3.99
Time from most recent disease progression to randomisation (days)			
Median	36.0	41.0	38.0
Min, max	1, 2610	3, 704	1, 2610
At the time of randomisation, was the patient's breast cancer progressing?			
Yes	159 (77.6)	73 (75.3)	232 (76.8)
No	46 (22.4)	24 (24.7)	70 (23.2)
Overall disease classification			
Metastatic ^a	205 (100)	97 (100)	302 (100)
Locally advanced ^b	0	0	0
Unknown	0	0	0
Missing	0	0	0
Receptor status^{c,e}			
ER positive and/or PgR positive HER2-negative	103 (50.2)	49 (50.5)	152 (50.3)
ER negative and PgR negative (TNBC)	102 (49.8)	48 (49.5)	150 (49.7)
Metastatic sites at baseline			
1	46 (22.4)	25 (25.8)	71 (23.5)
≥2	159 (77.6)	72 (74.2)	231 (76.5)
Primary tumour location at baseline			
Bone and locomotor metastatic sites only	16 (7.8)	6 (6.2)	22 (7.3)
Other ^d	189 (92.2)	91 (93.8)	280 (92.7)

Tratamentos prévios de quimioterapia

Do total, 33,2% dos doentes no grupo olaparib, e 32% dos doentes no grupo controlo não receberam quimioterapia prévia para a doença, 39,0% no grupo olaparib, e 43,3% no grupo controlo receberam uma linha prévia de tratamento, e 27,8% no grupo olaparib, e 24,7% no grupo controlo receberam duas linhas prévias de tratamento.

Para doença metastática, os regimes mais frequentes, nos grupos olaparib e controlo foram, respetivamente, paclitaxel (32,7% vs 28,9%), capecitabina (18% vs 18,6%), docetaxel (18,0% vs 12,4%), ciclofosfamida (14,6% vs 11,3%), gemcitabina (13,7% vs 12,4%), carboplatina (12,2% vs 8,2%), doxorubicina (9,3% vs 11,3%), cisplatina (7,8% vs 6,2%), e epirubicina (8,3% vs 3,1%).

Para doença localizada (adjuvante e/ou neoadjuvante), os regimes mais frequentes, nos grupos olaparib e controlo foram, respetivamente, ciclofosfamida (75,1% vs 74,2%), docetaxel (45,4% vs 39,2%), doxorubicina (44,9% vs 34,0%), epirubicina (31,2% vs 37,1%), paclitaxel (31,7% vs 32,0%), e fluorouracilo (28,8% vs 37,1%).

Eficácia

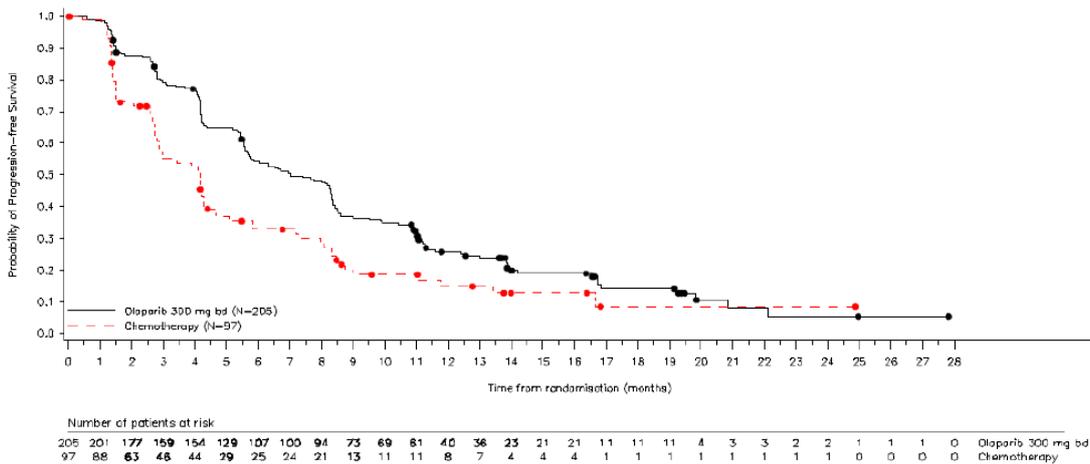
No CSR do estudo OlympiAD até à secção 10¹, não existe informação sobre a proporção de doentes que recebeu cada um dos tratamentos incluídos no grupo controlo (capecitabina, eribulina, e vinorelbina). A revisão sistemática informa que estiveram medicados com capecitabina 41/97 doentes (42,3%), com eribulina 34/97 doentes (35,1%) e com vinorelbina 16/97 doentes (16,5%).

Sobrevivência livre de progressão

À data da análise primária, a mediana da sobrevivência livre de progressão foi mais longa no grupo do olaparib que no grupo da terapêutica *standard* (7,0 vs 4,2 meses), com uma diferença de 2,8 meses, sendo a razão de riscos de 0,58 (IC 95% 0,43 a 0,80; p<0,001). Estes dados podem ser observados na Figura 3.

Utilizando as curvas de Kaplan-Meier, a sobrevivência livre de progressão aos 6 meses foi de 54,1% no grupo olaparib, e de 32,9% no grupo controle. Aos 12 meses, estes valores foram respectivamente 25,9% e 15,0%.

Figura 3: sobrevivência livre de progressão



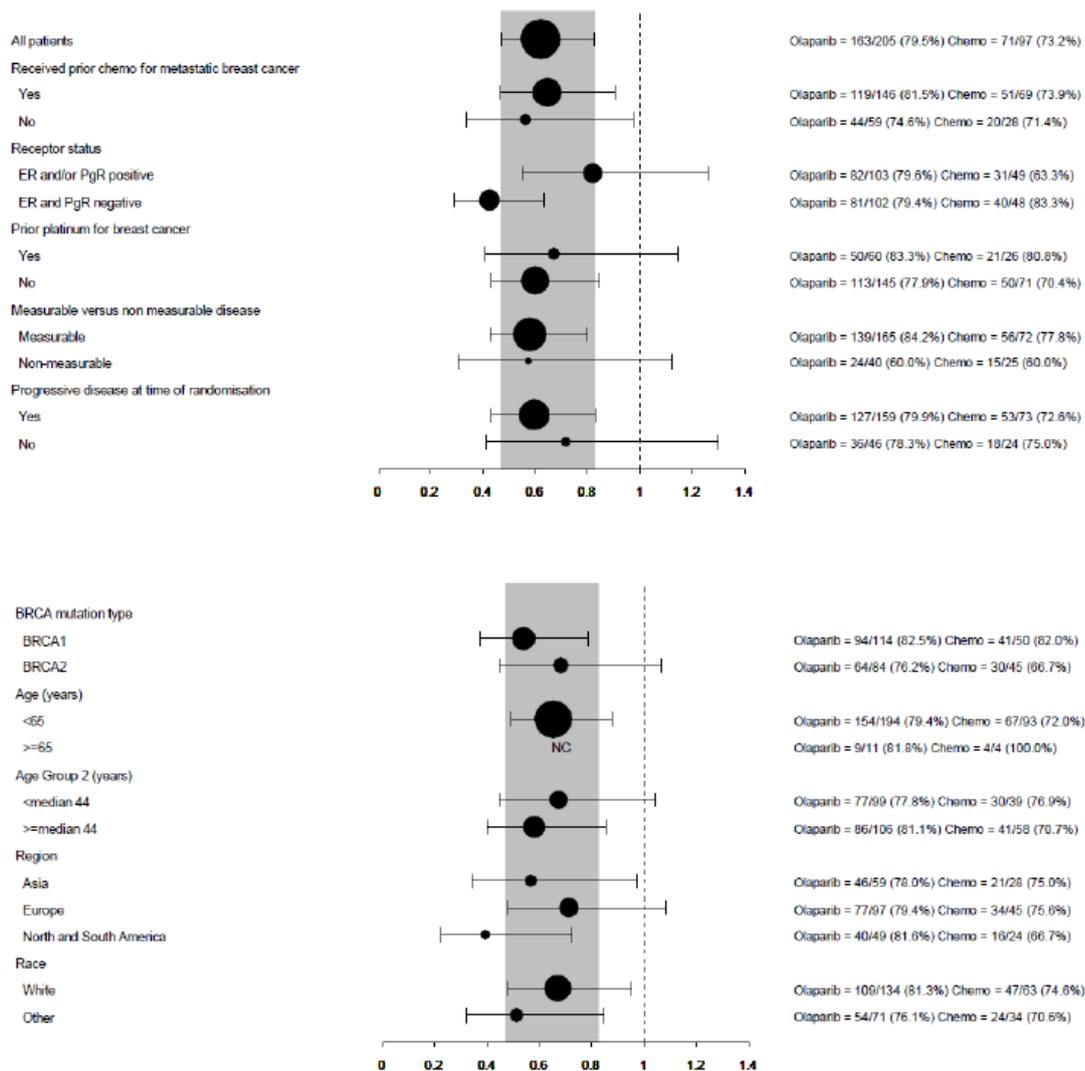
Fonte: Extraído de referência 2

A Figura 4 mostra a análise por subgrupos da sobrevivência livre de progressão. O tamanho do círculo é proporcional ao número de eventos.

O efeito do tratamento pareceu consistente ao longo de todos os subgrupos considerados.

Em termos de subgrupos, o olaparib não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao comparador, no grupo com recetores hormonais positivos, e mostrou diferença estatisticamente significativa, favorecendo o olaparib, no grupo triplo negativo, com uma razão de riscos de 0,43 (IC 95% 0,29 a 0,63). Contudo, o estudo não foi desenhado para avaliar esta questão, ou seja, não tinha poder estatístico para avaliar se, nos doentes triplo-negativos, a resposta ao tratamento é diferente, e não tendo estas análises sido ajustadas para multiplicidade.

Figura 4 – Análise de subgrupos da sobrevivência livre de progressão



Fonte: Extraído de referência 2

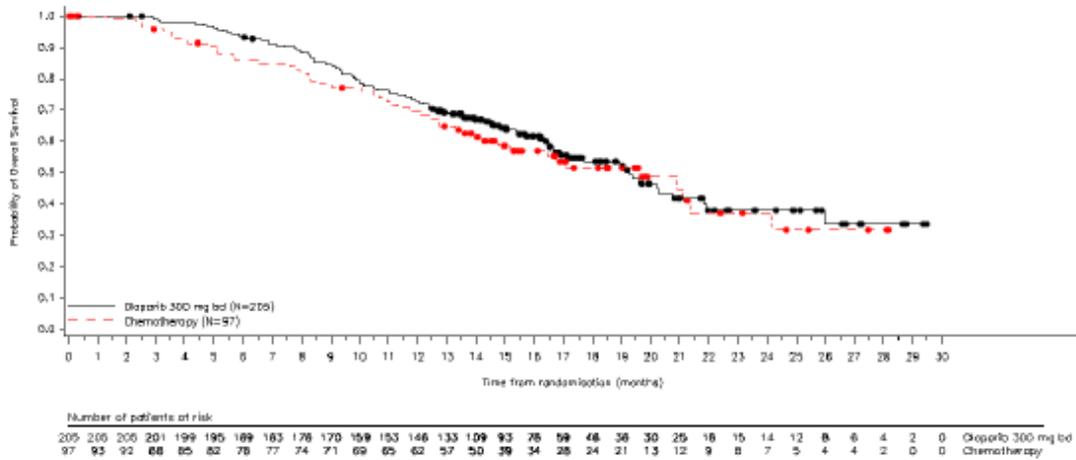
Tempo até à segunda progressão ou morte (PFS2)

Na altura da análise primária, 104/205 doentes (50,7%) no grupo olaparib, e 53/97 doentes no grupo controlo tinham tido uma segunda progressão ou morte (razão de riscos 0,57; IC95% 0,40 a 0,83; p bilateral 0,0033).

As curvas de *Kaplan-Meier* do tempo até à segunda progressão são apresentadas na Figura 5.

Figura 5: tempo até à segunda progressão ou morte (data de análise primária)

Figura 6: *Sobrevivência global à data da análise primária*

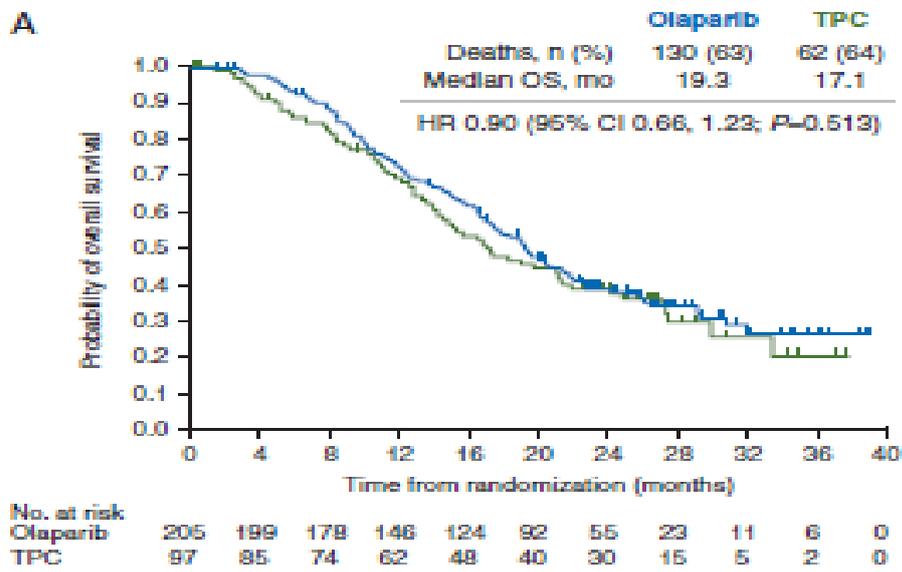


Fonte: Extraído de referência 2

Na altura da análise final, a mediana de sobrevivência global era de 19,3 meses (IC95% 17,2 a 21,6) no grupo olaparib, e de 17,1 meses (IC95% 13,9 a 21,9) no grupo controlo. Nesta data, tinham morrido 192 doentes (64% da amostra), 130/205 doentes (63,0%) no grupo olaparib, e 62/97 doentes (64,0%) no grupo controlo (razão de riscos 0,90; IC95% 0,66 a 1,23; p bilateral 0,513).

A sobrevivência a 18 meses era de 54,1% no grupo olaparib, e de 48,0% no grupo controlo. As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global à data da análise final são apresentadas na Figura 7.

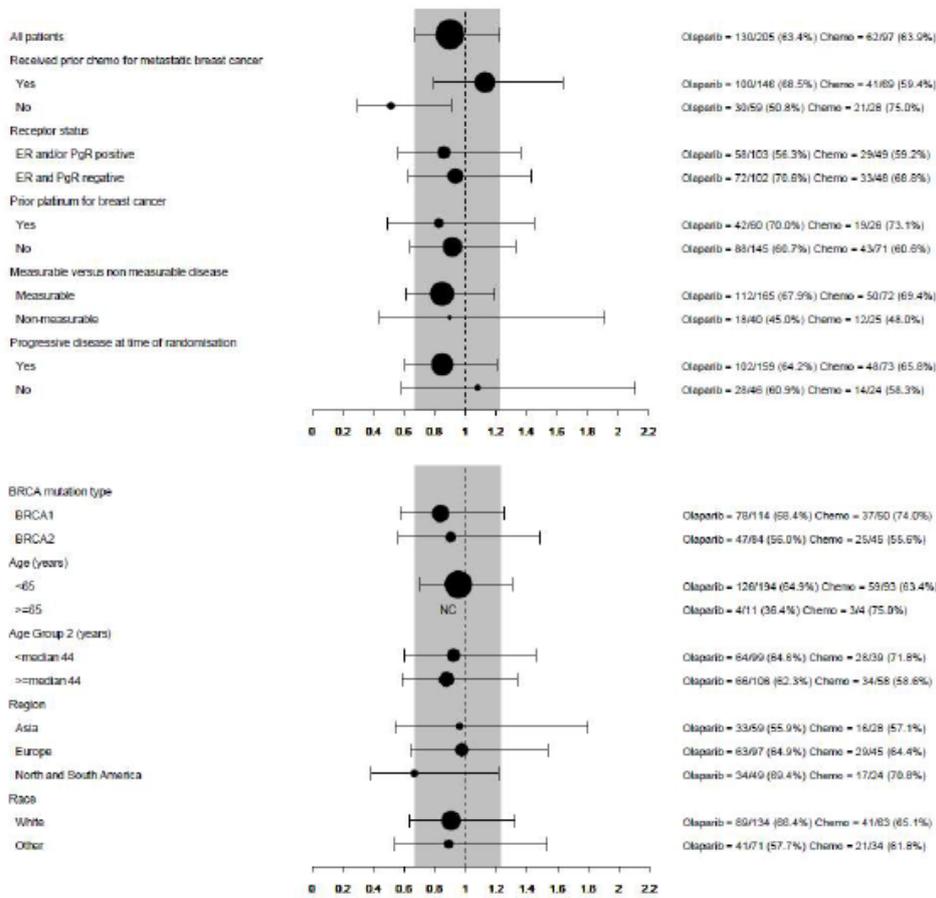
Figura 7: *Sobrevivência global à data da análise final*



Fonte: Extraído de referência 3

O efeito do tratamento pareceu consistente ao longo de todos os subgrupos considerados, incluindo doentes triplo negativas (Figura 8).

Figura 8 – Análise de subgrupos da sobrevivência global



Fonte: Extraído de referência 3

Os tratamentos para o cancro subsequentes (após suspender os medicamentos experimentais) estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7: tratamentos para o cancro subsequentes

	Number (%) of patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=205)	Chemotherapy (N=97)	Total (N=302)
PARP inhibitor	1 (0.5)	8 (8.2)	9 (3.0)
Platinum chemotherapy	60 (29.3)	41 (42.3)	101 (33.4)
Other cytotoxic chemotherapy	110 (53.7)	62 (63.9)	172 (57.0)
Hormonal therapy	27 (13.2)	19 (19.6)	46 (15.2)
Targeted/biologics	22 (10.7)	16 (16.5)	38 (12.6)
Other	8 (3.9)	2 (2.1)	10 (3.3)
No subsequent cancer therapy*	72 (35.1)	21 (21.6)	93 (30.8)

Fonte: Extraído de referência 3

Taxa de resposta

Na altura da análise primária, observou-se uma resposta objetiva avaliada por revisão central independente (não confirmada), em 100/167 doentes (59,9%; IC95% 52,0 a 67,4) no grupo olaparib, e em 19/66 doentes (28,8%; IC95% 18,3 a 41,3) no grupo controlo. De salientar que apenas foram avaliáveis 167/205 doentes (81,4%) no grupo olaparib, e 66/97 doentes (81,5%) no grupo controlo. Foi uma análise exploratória.

Duração mediana da resposta

Na altura da análise primária, a duração mediana da resposta (nos doentes com resposta objetiva) avaliada por revisão central independente (não confirmada), foi de 47 meses no grupo olaparib, e de 45 meses no grupo controlo.

Qualidade de Vida

Numa análise pós-hoc, o tempo mediano até ao agravamento clinicamente significativo no score QLQ-C30 (≥ 10 pontos) não foi atingido no grupo do olaparib e foi de 15,3 meses no grupo controlo com uma razão de riscos de 0,44 (IC 95% 0,25 a 0,77), $p=0,004$.

Segurança

À data da análise primária, observaram-se eventos adversos em 199/205 doentes (97,1%) no grupo olaparib, e em 88/91 doentes (96,7%) no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos graves em em 32/205 doentes (15,6%) no grupo olaparib, e em 16/91 doentes (17,6%) no grupo controlo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 10/205 doentes (4,9%) no grupo olaparib, e em 7/91 doentes (7,7%) no grupo controlo. Eventos adversos que conduziram à morte ocorreram em 1/205 doentes (0,5%) no grupo olaparib, e em 1/91 doentes (1,1%) no grupo controlo.

Os eventos adversos mais frequentes, nos grupos olaparib e controlo, repetidamente, foram náuseas (58% vs 35,2%), anemia (39,5% vs 25,3%), neutropenia (18,0% vs 30,8%), vômitos (29,8% vs 15,4%), fadiga (28,8% vs 23,1%), e diarreia (25,0% vs 22,0%).

A Tabela 8 mostra o resumo dos eventos adversos mais frequentes.

Tabela 8: Eventos adversos mais frequentes (estudo OlympiAD)

MedDRA preferred term	Total number (%) of patients*	
	Olaparib 300 mg bd (N=205)	Physician's choice chemotherapy (N=91)
Any AE	199 (97.1)	88 (96.7)
Nausea	119 (58.0)	32 (35.2)
Anaemia	81 (39.5)	23 (25.3)
Neutropenia	37 (18.0)	28 (30.8)
Vomiting	61 (29.8)	14 (15.4)
Fatigue	59 (28.8)	21 (23.1)
Diarrhoea	42 (20.5)	20 (22.0)
PPE syndrome	1 (0.5)	19 (20.9)
WBC decreased	33 (16.1)	19 (20.9)
Headache	41 (20.0)	14 (15.4)
Neutrophil count decreased	23 (11.2)	17 (18.7)
Pyrexia	29 (14.1)	16 (17.6)
ALT increased	23 (11.2)	16 (17.6)
Cough	35 (17.1)	6 (6.6)
AST increased	19 (9.3)	15 (16.5)
Decreased appetite	33 (16.1)	11 (12.1)
Constipation	25 (12.2)	12 (13.2)
Asthenia	19 (9.3)	12 (13.2)
Alopecia	6 (2.9)	12 (13.2)
Upper respiratory tract infection	26 (12.7)	9 (9.9)
Back pain	24 (11.7)	8 (8.8)
Dyspnoea	16 (7.8)	10 (11.0)
Stomatitis	15 (7.3)	10 (11.0)
Arthralgia	22 (10.7)	8 (8.8)
Leukopenia	21 (10.2)	9 (9.9)

Fonte: Extraído de referência 2

Revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede

Objetivo

Foi realizada a revisão sistemática da literatura de forma a ser possível produzir evidência comparativa da eficácia e segurança para as subpopulações, comparadores e medidas de eficácia e segurança definidas.

Como os únicos dados disponíveis são o estudo OlympiAD, de forma a não reduzir a amostra para dimensões muito reduzidas foi efetuada uma análise agregada dos dados da capecitabina e da vinorelbina, sendo efetuada uma análise comparativa das 2 terapêuticas que demonstrou comparabilidade.

Crítérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão de estudos da RSL foram os seguintes:

- **População:** Doentes com cancro da mama metastático ou localmente avançado HER2 negativo, previamente expostos a taxanos e/ou antraciclinas em contexto (neo)adjuvante ou metastático.
- **Intervenção e comparadores de interesse:** olaparib, capecitabina, vinorelbina e palbociclib em combinação com fulvestrant ou inibidores da aromatase.
- **Outcomes:** pelo menos um dos *outcomes* de eficácia e/ou segurança considerados importantes ou críticos, com dados suficientes para extração e análise.
- **Desenho:** Ensaios clínicos aleatorizados e controlados.

Período pesquisado

A pesquisa foi efetuada a 4 de dezembro de 2019 uma pesquisa sistemática nas bases de dados MEDLINE, MEDLINE-in process, e Embase (via Ovid) com o objetivo de identificar ensaios clínicos que permitam estabelecer comparações diretas e/ou indiretas entre olaparib e os comparadores estabelecidos.

Metodologia para Inclusão dos estudos

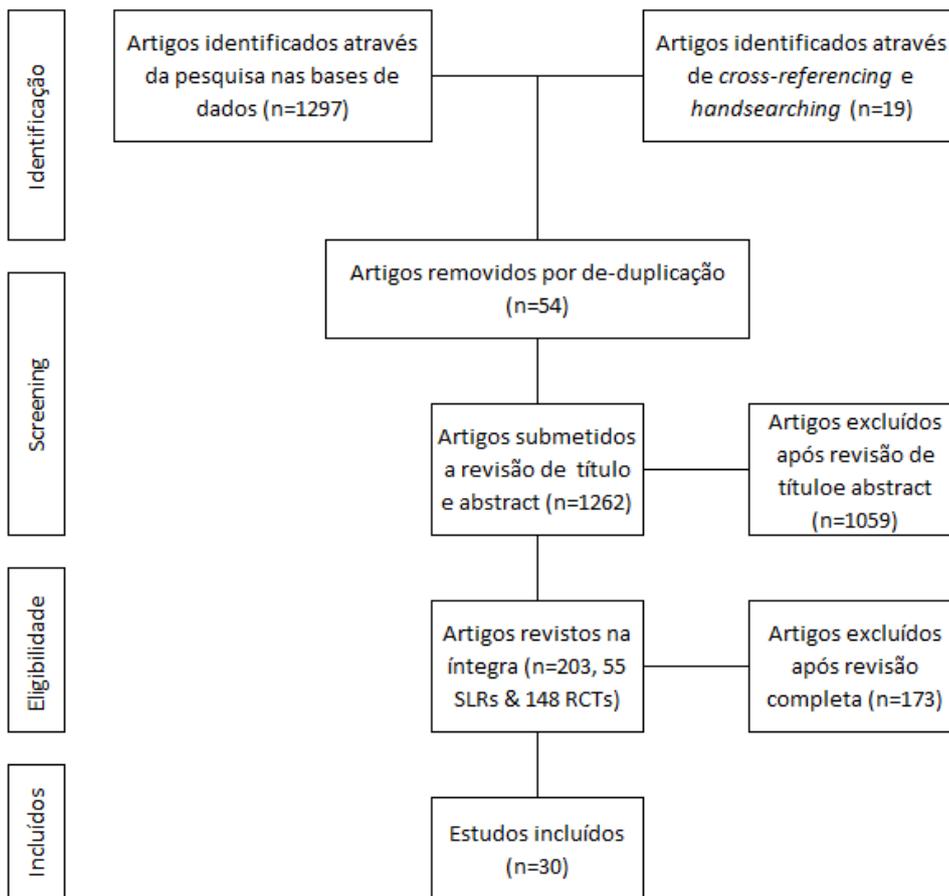
Dois revisores efetuaram a seleção dos estudos, através da leitura dos títulos e dos resumos. Os estudos selecionados foram lidos integralmente por ambos os revisores e incluídos de forma independente. Nos casos em que os revisores não estavam de acordo, a inclusão ou exclusão dos estudos foi resolvida através da discussão e consenso com um terceiro revisor.

A metodologia utilizada para inclusão dos estudos é assim adequada.

Fluxograma de PRISMA da Revisão Sistemática da Literatura

A Figura 9 mostra o fluxograma PRISMA da revisão sistemática da literatura.

Figura 9: Fluxograma de PRISMA



Fonte: Extraído de referência 4

Carcinoma da mama triplo negativo

Foi efetuada a comparação do olaparib com a capecitabina/vinorelbina através de uma análise post-hoc do estudo OlympiAD.

Sobrevivência livre de progressão

Verificou-se uma redução do risco de progressão com olaparib com um HR: 0,40 (IC95%: 0,23 – 0,72).

Sobrevivência global

Não existiu diferença quanto à medida de resultado mortalidade, sendo obtido um HR: 0,85; (IC95%: 0,50 – 1,46).

Resultados de Segurança

A Tabela 9 mostra os resultados da segurança comparativa para o grupo triplo negativo do estudo OlympiAD, salientando-se o facto dos resultados serem sobreponíveis nos 2 grupos.

Tabela 9 – Resultados de segurança comparativos do grupo triplo negativo

AE category	Number (%) of patients [a]	
	Olaparib 300 mg bd (N=61)	Capecitabine/Vinorelbine (N=30)
Any AE	59 (96.7)	29 (96.7)
Any AE of CTCAE grade 3 or higher	27 (44.3)	13 (43.3)
Any AE with outcome = death, causally related to study medication [b]	0	0
Any AE leading to discontinuation of treatment [b]	2 (3.3)	1 (3.3)

Fonte: Extraído de referência 4

Carcinoma da mama HER2- e RH+

A pesquisa bibliográfica permitiu identificar 9 estudos para a população definida, com as principais características definidas na Tabela 10.

Tabela 10: características dos estudos encontrados na RSL

Ensaio, ano	País	Fase	Desenho	Grupos tratamento	N	Idade	% HR+	% HER2-	% TNBC	% pós-menopausa	ECOG 0 - 2	% Doença metastática	% exposta a terapia endócrina	% exposta a 1 - 2 L de QT
OlympiAD, 2019	Multicêntrico	III	Paralelo (2:1) open-label	Olaparib	205	44	50%	100%	50%	NR	0 - 72% 1 - 28% 2 - 0%	100%	100%	71%
				Capecitabina/V inorelbina/ Eribulina	91	45	50%	100%	50%	NR	0 - 64% 1 - 36% 2 - 0%	100%	100%	71%
Bolero-6, 2018	Multicêntrico	II	Paralelo (1:1) open-label	Everolimus + exemestano	104	61	100%	100%	0%	100%	0 - 52% 1 - 40% 2 - 5%	100%	100%	NR
				Everolimus	103	61	100%	100%	0%	100%	0 - 47% 1 - 49% 2 - 3%	100%	100%	NR
				Capecitabina	102	60	100%	100%	0%	100%	0 - 56% 1 - 38% 2 - 4%	100%	100%	NR
Bolero-2, 2012	Multicêntrico	III	Paralelo (2:1) double-blind	Everolimus + exemestano	485	62	100%	100%	0%	100%	0 - 60% 1 - 36% 2 - 2%	100%	100%	46%
				exemestano	239	61	100%	100%	0%	100%	0 - 59% 1 - 35% 2 - 3%	100%	100%	48%

Ensaio, ano	País	Fase	Desenho	Grupos tratamento	N	Idade	% HR+	% HER2-	% TNBC	% pós-menopausa	ECOG 0 - 2	% Doença metastática	% exposta a terapia endócrina	% exposta a 1 - 2 L de QT
Efect, 2008	Multicêntrico	III	Paralelo (1:1) Quadrupl e-blind	Fulvestrant LD	351	63	100%	100%	0%	100%	0 - 55% 1 - 38% 2 - 7%	97%	100%	25%
				Exemestane	342	63	100%	100%	0%	100%	0 - 53% 1 - 44% 2 - 4%	97%	100%	22%
FINDER 1, 2010	Multicêntrico	II	Paralelo (1:1) double-blind	Fulvestrant AD	45	61	100%	93%	0%	100%	0 - 87% 1 - 13% 2 - 0%	98%	100%	NR
				Fulvestrant LD	51	62	100%	91%	0%	100%	0 - 86% 1 - 12% 2 - 2%	96%	100%	NR
				Fulvestrant HD	47	61	100%	85%	0%	100%	0 - 85% 1 - 15% 2 - 0%	100%	100%	NR
FINDER 2, 2010	Multicêntrico	II	Paralelo (1:1) double-blind	Fulvestrant AD	47	63	100%	95%	0%	100%	0 - 55% 1 - 43% 2 - 2%	100%	100%	NR
				Fulvestrant LD	51	69	100%	97%	0%	100%	0 - 61% 1 - 31% 2 - 8%	100%	100%	NR
				Fulvestrant HD	46	67	100%	91%	0%	100%	0 - 68% 1 - 30% 2 - 2%	100%	100%	NR

Lynparza (Olaparib)

Ensaio, ano	Pais	Fase	Desenho	Grupos tratamento	N	Idade	% HR+	% HER2-	% TNBC	% pós-menopausa	ECOG 0 - 2	% Doença metastática	% exposta a terapia endócrina	% exposta a 1 - 2 L de QT
PALOMA-3, 2019	Multicêntrico	III	Paralelo (2:1) <i>double-blind</i>	Palbociclib + fulvestrant	347	57	100%	100%	0%	79%	0 - 59% 1 - 41% 2 - 0%	100%	39%	33%
				Fulvestrant LD	174	56	100%	100%	0%	79%	0 - 67% 1 - 33% 2 - 0%	100%	40%	37%
PEARL, 2019	Multicentro	III	Paralelo (1:1:2) <i>Open-label</i>	Palbociclib + fulvestrant LD	149	62	100%	100%	0%	100%	NR	100%	75%	76%
				Palbociclib + exemestano	153	60	100%	100%	0%	100%	NR	100%	70%	77%
				Capecitabina	249	60	100%	100%	0%	100%	NR	100%	72%	70%
Young-PEARL, 2019	Coreia do Sul	III	Paralelo (1:1) <i>open-label</i>	Palbociclib + exemestano	92	44	100%	100%	0%	0%	0 - 59% 1 - 41% 2 - 0%	100%	94%	50%
				Capecitabina	86	44	100%	100%	0%	0%	0 - 56% 1 - 44% 2 - 0%	100%	92%	65%

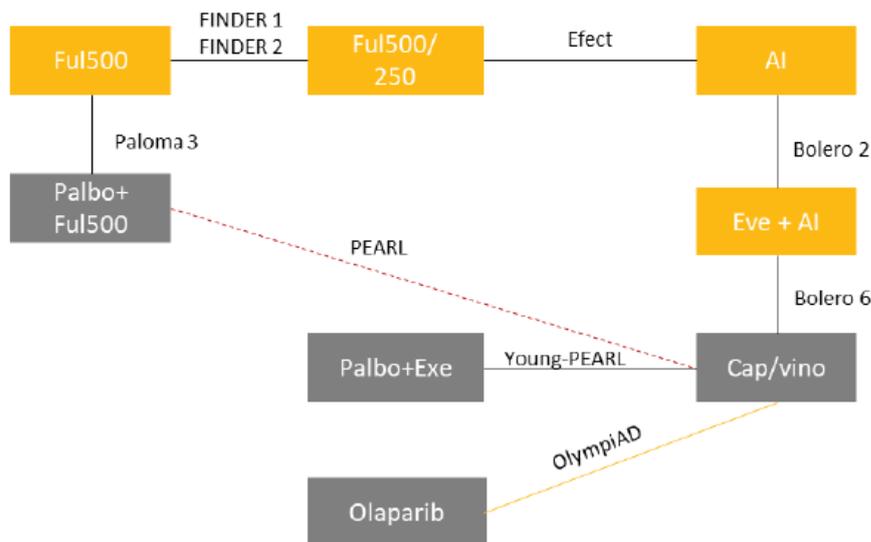
*Todos os doentes foram expostos a pelo menos duas linhas de quimioterapia;

Salientam-se as diferenças existentes na exposição a 1 ou 2 linhas de quimioterapia prévias e a exposição a terapêutica endócrina prévia. Existe desta forma uma grande heterogeneidade nas populações incluídas na meta-análise, o que reduz a confiança nos resultados obtidos.

Rede de evidência

A Figura 10 mostra a rede formada.

Figura 10: Rede global formada



AI; Inibidores da aromatase; Cap/Vino: Capecitabina/Vinorelbina; Eve: Everolimus; Exe: Exemestano; Ful: Fulvestrant. Palbo: Palbociclib;

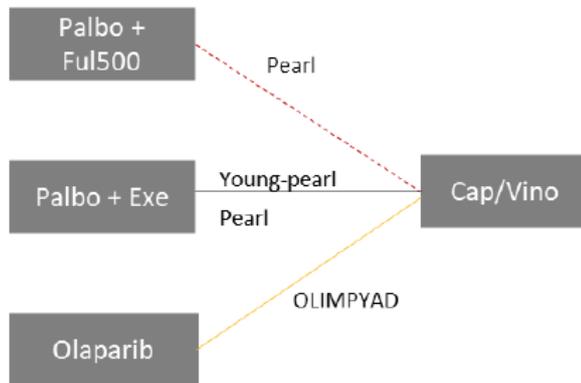
Os tratamentos assinalados a cinzento representam os comparadores definidos pela CE-CATS. Ligações a preto representam publicações completas, ligações a amarelo representam dados não publicados de um ensaio (*data on file*) e ligações a vermelho representam dados não publicados, publicamente apresentados em congressos/conferências.

Fonte: Extraído de referência 4

Rede utilizada na comparação

A rede utilizada foi simplificada considerando apenas 3 estudos para a comparação efetuada (Figura 11).

Figura 11: Rede utilizada na comparação



Palbo: Palbociclib; Cap: Capecitabina; Vino: Vinorelbina; Exe: Exemestano; Ful: Fulvestrant.

Fonte: Extraído de referência 4

Avaliação do risco de viés pelo Titular de AIM

O risco de viés é elevado, conforme se pode avaliar na Figura 12.

Figura 12: Risco de viés

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome bias (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Olympiad	U	U	H	H	L	L	L
Young-Pearl	L	L	H	H	L	L	L
Pearl	U	U	H	H	H	L	L

Fonte: Extraído de referência 4

Resultados comparativos de eficácia

A Tabela 11 mostra os resultados da eficácia comparativa, verificando-se que não existe diferença significativa do olaparib na sobrevivência livre de progressão para os comparadores definidos para esta subpopulação.

Tabela 11: Resultados da sobrevivência livre de progressão

Olaparib vs:	HR (IC95%)	Risco de viés	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade (τ^2)*	Incoerência (valor de p)**	Grau de confiança
PFS de acordo com a avaliação pelo BIRC								
Cape/Vino	0,85 (0,491 – 1,472)	1 study (mixed evidence)			Major concerns	No concerns (NA)	Major concerns (NA)	Very low
Palbo + exe	1,290 (0,650 – 2,561)	0 studies (indirect evidence)			Major concerns	No concerns (NA)	Major concerns (NA)	Very low
Palbo + ful	0,780 (0,422 – 1,442)	0 studies (indirect evidence)			Major concerns	No concerns (NA)	Major concerns (NA)	Very low
PFS de acordo com a avaliação pelo investigador								
Cape/Vino	0,544 (0,318 – 0,916)	1 study (mixed evidence)			No concerns	Major concerns (NA)	Major concerns (NA)	Very low
Palbo + exe	0,819 (0,420 – 1,600)	0 studies (indirect evidence)			Major concerns	No concerns (NA)	Major concerns (NA)	Very low
Palbo + ful	0,495 (0,273 – 0,899)	0 studies (indirect evidence)			No concerns	Major concerns (NA)	Major concerns (NA)	Very low

Palbo: Palbociclib, Cap: Capecitabina, Vno: Vinorelbina, Exe: Exemestano, Ful: Fulvestrant, NA: Não aplicável; *variância entre os estudos (τ^2) da rede; ** valor de p para o modelo design-by-treatment.

Fonte: Extraído de referência 4

Para a sobrevivência global não foi possível efetuar a comparação com o palbociclib + exemestano nem com o palbociclib + fulvestrant. Na análise *post hoc* do estudo OlympiAD o olaparib apresentou dados comparáveis à capecitabina/vinorelbina, com um razão de riscos de 1,02 (IC95%: 0,56 – 1,85; p=0,95).

Resultados de segurança

A Tabela 12 mostra os resultados comparativos de segurança da análise post hoc do estudo OlympiAD.

Tabela 12: Resultados comparativos de segurança

AE category	Number (%) of patients [a]	
	Olaparib 300 mg bd (N=72)	Capecitabine/Vinorelbine (N=27)
Any AE	71 (98.6)	25 (92.6)
Any AE of CTCAE grade 3 or higher	20 (27.8)	12 (44.4)
Any AE with outcome = death, casually related to study medication [b]	0	0
Any AE leading to discontinuation of treatment [b]	4 (5.6)	3 (11.1)

Fonte: Extraído de referência 4

A Tabela 13 mostra os resultados comparativos da comparação indireta do olaparib vs os comparadores definidos.

Tabela 13: Resultados comparativos indiretos da segurança

Olaparib vs:	RR (IC95%)	Risco de viés	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade (τ^2)*	Incoerência (valor de p)**	Grau de confiança
Efeitos adversos								
Cape/Vino	1,065 (0,954 – 1,189)	1 study (mixed evidence)		Some concerns	Some Concerns (NA)	Major concerns (NA)	Very low	
Palbo + exe	0,841 (0,960 – 1,204)	1 study (mixed evidence)		Some concerns	Some Concerns (NA)	Major concerns (NA)	Very low	
Palbo + ful	1,061 (0,949 – 1,186)	1 study (mixed evidence)		Some concerns	Some Concerns (NA)	Major concerns (NA)	Very low	
Efeitos adversos de grau 3 ou superior								
Cape/Vino	0,625 (0,064 – 6,135)	Major concerns	Undetected	No concerns	Major concerns	No concerns (1,276)	Major concerns (0,021)	Very low
Palbo + exe	1,796 (0,103 – 31,271)	Major concerns	Undetected	Some concerns	Major concerns	No concerns (1,276)	Major concerns (0,021)	Very low
Palbo + ful	1,542 (0,067 – 35,446)	Major concerns	Undetected	Some concerns	Major concerns	No concerns (1,276)	Major concerns (0,021)	Very low
Interrupção do tratamento por efeitos adversos								
Cape/Vino	0,500 (0,120 – 2,088)	1 study (mixed evidence)		Some concerns	Some Concerns (NA)	Major concerns (NA)	Very low	
Palbo + exe	0,623 (0,107 – 3,617)	1 study (mixed evidence)		Some concerns	Some Concerns (NA)	Major concerns (NA)	Very low	
Palbo + ful	1,547 (0,197 – 12,416)	1 study (mixed evidence)		Some concerns	Some Concerns (NA)	Major concerns (NA)	Very low	
Morte								
Cape/Vino	0,379 (0,008 – 18,519)	Some concerns	Undetected	No concerns	Major concerns	No concerns (0,000)	Major concerns (0,624)	Very low
Palbo + exe	0,884 (0,009 – 83,940)	Some concerns	Undetected	Some concerns	Major concerns	No concerns (0,000)	Major concerns (0,624)	Very low
Palbo + ful	1,297 (0,010 – 71,674)	Some concerns	Undetected	Some concerns	Major concerns	No concerns (0,000)	Major concerns (0,624)	Very low

Palbo: Palbociclib; Cap: Capecitabina; Vino: Vinorelbina; Exe: Exemestano; Ful: Fulvestrant, RR, Risk Ratio NA: Não aplicável;

Fonte: Extraído de referência 4

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Subpopulação 1 – Carcinoma da mama triplo negativo

Sobrevivência Global

- Não existiu diferença quanto à medida de resultado sobrevivência global entre o olaparib e a capecitabina/vinorelbina, sendo obtido uma razão de riscos de 0,85; (IC95%: 0,50 – 1,46).
- Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do olaparib em relação à sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

- Verificou-se uma redução do risco de progressão com olaparib em comparação com a capecitabina/vinorelbina com uma razão de riscos de 0,40 (IC95%: 0,23 – 0,72).
- Assim, existe sugestão de benefício adicional do olaparib à medida de resultado sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

- Análise exploratória. Na altura da análise primária, observou-se uma resposta objetiva avaliada por revisão central independente (não confirmada), em 100/167 doentes (59,9%; IC95% 52,0 a 67,4) no grupo olaparib, e em 19/66 doentes (28,8%; IC95% 18,3 a 41,3) no grupo controlo. De salientar que apenas foram avaliáveis 167/205 doentes (81,4%) no grupo olaparib, e 66/97 doentes (81,5%) no grupo controlo.

Duração mediana da resposta

- Análise exploratória. Na altura da análise primária, a duração mediana da resposta (nos doentes com resposta objetiva) avaliada por revisão central independente (não confirmada), foi de 47 meses no grupo olaparib, e de 45 meses no grupo controlo.

Qualidade de Vida

- Existe sugestão que o tratamento com olaparib pode estar associado a melhoria na qualidade de vida, quando comparado com capecitabina, eribulina, e vinorelbina. O tempo mediano até ao agravamento clinicamente significativo no score QLQ-C30 (≥ 10 pontos) não foi atingido no grupo do olaparib e foi de 15,3 meses no grupo controlo com uma razão de riscos de 0,44 (IC 95% 0,25 a 0,77), $p=0,004$.

Taxa de Eventos Adversos

- Não existe diferença entre o olaparib e a capecitabina/vinorelbina.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do olaparib na medida de resultado taxa de eventos adversos.

Taxa de Eventos Adversos de grau 3-4

- Não existe diferença entre o olaparib e a capecitabina/vinorelbina.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do olaparib na medida de resultado taxa de eventos adversos grau 3-4.

Taxa de Abandono da Terapêutica por Toxicidade

- Não existe diferença entre o olaparib e a capecitabina/vinorelbina.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do olaparib na medida de resultado taxa de abandono da terapêutica por toxicidade.

Mortalidade Relacionada com o Tratamento

- Não existem dados para avaliar de forma comparativa estas medida de resultados.

Síndrome mielodisplásico ou LMA

- Não existem dados para avaliar de forma comparativa estes medida de resultados.

Subpopulação 2 – Carcinoma da mama HER2- RH+

Sobrevivência Global

- Para a sobrevivência global não foi possível efetuar a comparação com o palbociclib + exemestano nem com o palbociclib + fulvestrant. Na análise post hoc do estudo OlympiAD o olaparib apresentou dados comparáveis à capecitabina/vinorelbina, com uma razão de riscos de 1,02 (IC95%: 0,56 – 1,85, p=0,95).
- Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do olaparib na medida de resultado sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

- Não existiu diferença entre o olaparib e a capecitabina/vinorelbina nem entre o olaparib e o palbociclib + exemestano nem com o palbociclib + fulvestrant.
- Assim, não existe evidência de benefício adicional do olaparib na medida de resultado sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

- Não existem dados para avaliar de forma comparativa esta medida de resultados.

Duração mediana da resposta

- Não existem dados para avaliar de forma comparativa esta medida de resultados.

Qualidade de Vida

- Não existem dados para avaliar de forma comparativa esta medida de resultados.

Taxa de Eventos Adversos

- Não existe diferença entre o olaparib, a capecitabina/vinorelbina ou com o palbociclib + exemestano nem com o palbociclib + fulvestrant.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do olaparib na medida de resultado taxa de eventos adversos.

Taxa de Eventos Adversos de grau 3-4

- Não existe diferença entre o olaparib e a capecitabina/vinorelbina ou com o palbociclib + exemestano nem com o palbociclib + fulvestrant.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do olaparib na medida de resultado taxa de eventos adversos grau 3-4.

Taxa de Abandono da Terapêutica por Toxicidade

- Não existe diferença entre o olaparib e a capecitabina/vinorelbina ou com o palbociclib + exemestano nem com o palbociclib + fulvestrant.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do olaparib na medida de resultado taxa de abandono da terapêutica por toxicidade.

Mortalidade Relacionada com o Tratamento

- Não existem dados para avaliar de forma comparativa esta medida de resultados.

Síndrome mielodisplásico ou LMA

Não existem dados para avaliar de forma comparativa esta medida de resultados.

7. Qualidade da evidência submetida

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

A qualidade da evidência na população triplo-negativa foi classificada como baixa para as medidas de resultado sobrevivência global, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, interrupção de tratamento por eventos adversos, e mortalidade relacionada com o tratamento, como muito baixa para qualidade de vida, e como moderada para as medidas de resultado relacionadas com progressão da doença (Tabela 14). A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 14: Tabela perfil de evidência por *medida de resultado (população triplo-negativa)*

Medida de resultados	Risco de viés					Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação medida de resultados	Nº estudos
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo medida de resultados	Outros						
Sobrevivência global	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não**	Não claro Δ	NA	Baixa	crítico	1
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Não claro¥	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	Moderada	importante	1
Taxa de resposta	Sim	Não claro¥	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	Moderada	importante	0
Duração mediana da resposta	Sim	Não claro¥	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	Moderada	importante	
Qualidade de vida	Sim	Não¥	Não***	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	Muito baixa	crítico	1
Eventos adversos	Sim	Não¥	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	Baixa	importante	1
Taxa de eventos adversos G3-4	Sim	Não¥	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	Baixa	crítico	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Sim	Não¥	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	Baixa	crítico	1
Síndrome mielodisplásico ou LMA	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		importante	0
Mortalidade relacionada com o medicamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Não	NA	Baixa	crítico	1

* Não é claro se o estudo tinha poder estatístico para detetar diferenças entre grupos na sobrevivência global; ** Os comparadores incluídos no estudo OlympiAD (capecitabina/vinorelbina/eribulina), mesmo analisados em conjunto, não coincidiram com os comparadores de interesse (capecitabina/vinorelbina/gemcitabina) Δ Na data da análise final, tinham morrido 192 doentes (64% da amostra), 130/205 doentes (63,0%) no grupo olaparib, e 62/97 doentes (64,0%) no grupo controlo (razão de riscos 0,90; IC95% 0,66 a 1,23; p bilateral 0,513). Na população triplo-negativa, tinham morrido 105 doentes (70% da amostra), 72/102 doentes (71,0%) no grupo olaparib, e 33/48 doentes (69,0%) no grupo controlo (razão de riscos 0,93; IC95% 0,62 a 1,43); ¥ Estudo com desenho aber

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação de valor terapêutico acrescentado do olaparib na indicação “em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama metastático ou localmente avançado HER2 negativo. Os doentes devem ter sido previamente tratados com uma antraciclina e um taxano no contexto (neo)adjuvante ou metastático a menos que os doentes não fossem adequados para estes tratamentos. Doentes com cancro da mama com recetor hormonal (HR)-positivo também devem ter progredido durante ou após terapia endócrina prévia, ou serem considerados inadequados para terapia endócrina”.

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional de olaparib em duas sub-populações:

sub-população 1 - doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama metastático ou localmente avançado, triplo negativos, previamente tratados com uma antraciclina e um taxano no contexto (neo)adjuvante ou metastático, em que a intervenção era olaparib em monoterapia, e os comparadores eram capecitabina, vinorelbina, e gemcitabina, todos em monoterapia;

sub-população 2 - doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama metastático ou localmente avançado HER2 negativo, recetores hormonais positivos, previamente tratados com uma antraciclina e um taxano no contexto (neo)adjuvante ou metastático, em que a intervenção era olaparib em monoterapia, e os comparadores eram palbociclib mais inibidor da aromatase, palbociclib mais fulvestrant, capecitabina, vinorelbina, e gemcitabina.

O Titular de AIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança comparativas de olaparib no tratamento do cancro da mama metastático ou localmente avançado HER-2 negativo, incluindo na pesquisa os comparadores palbociclib, capecitabina, vinorelbina, e gemcitabina. Contudo, o comparador gemcitabina foi excluído da análise. Não foi dada qualquer explicação para esta exclusão.

A revisão sistemática da literatura identificou 9 estudos: um estudo comparando olaparib com capecitabina/vinorelbina (OlympiAD), um estudo comparando palbociclib mais exemestano (Young PEARL), um estudo comparando palbociclib mais fulvestrant com capecitabina/vinorelbina (PEARL), um estudo comparando capecitabina/vinorelbina com everolimus mais exemestano (BOLERO-6), um estudo comparando everolimus mais exemestano com exemestano (BOLERO-2), um estudo comparando exemestano com fulvestrant (EFFECT), dois estudos comparando diferentes formulações de fulvestrant (FINDER-1 e FINDER-2), e um estudo comparando fulvestrant com palbociclib mais fulvestrant (PALOMA-3). O Titular de AIM eliminou seis dos estudos da rede de evidência (BOLERO-6, BOLERO-2, EFFECT, FINDER-1, FINDER-2, e PALOMA-3), que permitiam uma comparação indireta entre olaparib e palbociclib e permitiria a formação de um ciclo. Contudo, como o estudo do olaparib não estava incluído neste ciclo, a utilização desta rede alargada não aportaria informação adicional, pelo que se considerou a simplificação da rede aceitável. Assim, a rede de evidência simplificada incluiu três estudos, que permitiam a comparação direta entre olaparib e capecitabina/vinorelbina (OlympiAD) e, através do braço capecitabina/vinorelbina deste estudo, com palbociclib mais exemestano (Young PEARL), e palbociclib mais fulvestrant (PEARL).

Contudo, enquanto os estudos comparadores incluíam apenas uma população com recetores hormonais positivos (correspondendo assim à sub-população 2, definida na matriz de avaliação), o estudo de olaparib incluía uma população mista, em que 50,3% eram recetores hormonais positivos e 49,7% eram triplo-negativos. Este facto dificulta a interpretação dos resultados.

Como a comparação entre olaparib e capecitabina, e entre olaparib e vinorelbina implicaria a desagregação destas subpopulações, ou seja, implicaria realizar uma análise de subgrupos de um único estudo que não foi desenhado para este tipo de análises (sem poder estatístico, e inflacionando o risco de tipo I), o Titular de AIM decidiu agregar os comparadores capecitabina/vinorelbina, mantendo as comparações principais do estudo OlympiAD. Considera-se que, tendo em conta as limitações da evidência, foi a opção mais adequada.

A evidência que suporta o benefício adicional do olaparib na **população triplo-negativa** é o estudo OlympiAD, que é um estudo de fase 3, aberto, aleatorizado, multicêntrico, comparando o olaparib com tratamento à escolha do investigador (capecitabina/vinorelbina/eribulina), em doentes com cancro da mama metastático, com mutação germinal BRCA, HER2 negativo (incluía uma população mista, em que 50,3% eram recetores hormonais positivos e 49,7% eram triplo-negativos), que não tinham recebido

mais do que dois regimes prévios de quimioterapia para a doença metastática, e avaliou a sobrevivência livre de progressão. Na população global, a mediana da sobrevivência livre de progressão foi mais longa no grupo do olaparib que no grupo da terapêutica à escolha do investigador (7,0 vs 4,2 meses), com uma diferença entre grupos de tratamento de 2,8 meses, sendo a razão de riscos de 0,58 (IC 95% 0,43 a 0,80; $p < 0,001$). Na **população triplo-negativa**, observaram-se eventos sobrevivência livre de progressão em 81/102 doentes (79,4%) no grupo olaparib, e em 40/48 doentes (83,3%) no grupo controlo (razão de riscos 0,43; IC95% 0,29 a 0,63). Assim, em termos de sobrevivência livre de progressão, e analisando o conjunto da evidência (na população global e na sub-população triplo-negativa) a evidência de benefício adicional de olaparib na população triplo-negativa (sub-população 1) é razoavelmente robusta, mas é limitada pelo facto de os comparadores incluídos no estudo OlympiAD (capecitabina/vinorelbina/eribulina), mesmo analisados em conjunto, não coincidirem com os comparadores de interesse (capecitabina/vinorelbina/gemcitabina), e por a sobrevivência livre de progressão não ser uma medida sub-rogada de sobrevivência global que tenha sido validada neste contexto. O estudo teve um desenho aberto mas o Titular de AIM implementou medidas de mitigação do risco de viés, como a leitura centralizada independente dos dados imagiológicos de progressão, que parecem adequadas.

No estudo OlympiAD, e em relação à sobrevivência global, na **população global**, não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento. Na altura da análise final, a mediana de sobrevida global era de 19,3 meses (IC95% 17,2 a 21,6) no grupo olaparib, e de 17,1 meses (IC95% 13,9 a 21,9) no grupo controlo. Nesta data, tinham morrido 192 doentes (64% da amostra), 130/205 doentes (63,0%) no grupo olaparib, e 62/97 doentes (64,0%) no grupo controlo (razão de riscos 0,90; IC95% 0,66 a 1,23; p bilateral 0,513). Na **população triplo-negativa**, também não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento na sobrevivência global. À data da análise final, tinham morrido 105 doentes (70% da amostra), 72/102 doentes (71,0%) no grupo olaparib, e 33/48 doentes (69,0%) no grupo controlo (razão de riscos 0,93; IC95% 0,62 a 1,43). O plano estatístico previa que a análise final teria lugar quando tivessem morrido 60% dos doentes (cerca de 190 doentes). O teste de sobrevivência global foi ajustado para multiplicidade, mas não foi feita qualquer estimativa do tamanho da amostra, em relação ao número de doentes e/ou número de mortes que seriam necessários incluir no estudo para detetar uma diferença entre grupos na sobrevivência global. Assim, não é claro se o estudo tinha poder estatístico para detetar diferenças entre grupos na sobrevivência global, mas, tendo em conta os resultados de sobrevivência global, a existir uma diferença, ela parece

marginal. De salientar que entre a análise primária e a análise final de sobrevivência global mediaram apenas 9 meses.

Numa análise pós-hoc, o tempo mediano até ao agravamento clinicamente significativo no score QLQ-C30 (≥ 10 pontos) não foi atingido no grupo do olaparib e foi de 15,3 meses no grupo controlo com uma razão de riscos de 0,44 (IC 95% 0,25 a 0,77), $p=0,004$. Estes dados devem ser interpretados com cuidado devido às suas limitações (análise pós-hoc, desenho aberto do estudo, falta de dados de seguimento).

O estudo incluiu uma população heterogénea, em que 32,8% das doentes não tinham recebido tratamento prévio, 40,4% tinham recebido uma linha prévia, e 26,8% tinham recebido duas linhas prévias. Embora a aleatorização não fosse estratificada em função do número de linhas prévias de tratamento, o número de linhas prévias de tratamento para doença metastática, estava equilibrado entre grupos de tratamento. Contudo, o benefício adicional de olaparib em cada uma das linhas de tratamento não é possível de avaliar neste estudo.

A evidência que suporta o benefício adicional do olaparib na **população HER-2 negativa e recetores hormonais positiva (sub-população 2)**, é o estudo OlympiAD para a comparação olaparib vs capecitabina/vinorelbina/eribulina e, através do braço capecitabina/vinorelbina/eribulina do estudo OlympiAD, o estudo Young PEARL para a comparação olaparib vs palbociclib mais exemestano, e o estudo PEARL para a comparação palbociclib mais fulvestrant.

Contudo, em relação à comparação olaparib vs capecitabina/vinorelbina/eribulina, a interpretação dos resultados na sub-população 2 é dificultada pelo facto de, no estudo OlympiAD, não se observarem diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência livre de progressão na população com recetores hormonais positivos. Assim, a não coincidência em relação ao significado estatístico dos resultados entre a população global e a subpopulação 2, fragiliza os resultados nesta subpopulação. Deste modo, considerou-se estes resultados não informativos para a tomada de decisão.

O mesmo se observou em relação às comparações olaparib vs palbociclib mais exemestano, e olaparib vs palbociclib mais fulvestrant, a que se acrescenta o facto de se tratar de comparações exclusivamente indiretas que incluem apenas 2 estudos, e de se observar heterogeneidade nas populações incluídas nos estudos em comparação, nomeadamente a nível de idade e linhas prévias de tratamento. O Titular de AIM utilizou o método CiNeMA para avaliar a qualidade da evidência. Os métodos CiNeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da

evidência e incorporam a influência de cada estudo na estimativa final. O método CiNeMA considera seis critérios: risco de viés interno em cada estudo, risco de viés de relato seletivo de medida de resultados, evidência indireta, imprecisão, heterogeneidade e incoerência. A matriz de contribuições, que descreve a percentagem de informação que cada estudo contribui para os resultados da meta-análise em rede, é usada para produzir classificações (semiautomáticas) do risco de viés e evidência indireta. Ao contrário da metodologia GRADE, não são usadas classificações para julgar os critérios de imprecisão, heterogeneidade e heterogeneidade, mas o impacto destes campos na decisão clínica é avaliado. O método CiNeMA é implementado usando o software R (package netmeta) pelo que só é aplicável a meta-análises em rede efetuadas usando o método frequentista de Rucker (2012). Utilizando esta metodologia, a qualidade da evidência destas comparações foi classificada como muito baixa. Assim, também em relação a estas comparações, considerou-se estes resultados não informativos para a tomada de decisão.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional do olaparib *em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama metastático ou localmente avançado HER2 negativo.*

Na população triplo-negativa, considerou-se que existe sugestão de benefício adicional não quantificável de olaparib em relação a capecitabina/vinorelbina/eribulina. Considera-se que a conclusão sobre benefício adicional na população triplo-negativa está associada a elevado grau de incerteza.

Na população com recetores hormonais positivos, considerou-se os resultados submetidos não informativos para a tomada de decisão, devido às graves limitações da evidência, pelo que se recomenda que olaparib não seja financiado nesta população.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo (OlympiAD) de fase 3, aberto, aleatorizado, multicêntrico, comparando o olaparib com capecitabina/vinorelbina/eribulina em doentes com cancro da mama metastático, com mutação BRCA HER2 -, que não tinham recebido mais do que dois regimes prévios de quimioterapia para a doença metastática, sugeriu que, tanto na população global

(mediana de SLP 7,0 vs 4,2 meses; razão de riscos de 0,58; IC 95% 0,43 a 0,80; $p < 0,001$), como na subpopulação do carcinoma da mama triplo negativo (razão de riscos 0,43; IC 95% 0,29 a 0,63), o olaparib apresentou uma sobrevivência livre de progressão significativamente superior.

- Não se observaram diferenças na sobrevivência global, mas o estudo não foi desenhado para detetar diferenças nesta medida de resultado. Contudo, a existir uma diferença, ela parece marginal.
- Numa análise pós-hoc, o tempo mediano até ao agravamento clinicamente significativo no score QLQ-C30 (≥ 10 pontos) não foi atingido no grupo do olaparib e foi de 15,3 meses no grupo controlo com uma razão de riscos de 0,44 (IC 95% 0,25 a 0,77), $p = 0,004$. Estes dados devem ser interpretados com cuidado devido às suas limitações (análise pós-hoc, desenho aberto do estudo, falta de dados de seguimento).

Não foram identificados problemas significativos de segurança com o olaparib.

10. Avaliação económica

Foi realizado um estudo de custo-efetividade de olaparib *versus* quimioterapia em doentes com mutações BRCA1/2 germinativas com cancro da mama metastizado (mBC) e triplo negativo (TNBC) tratados anteriormente com uma antraciclina (a não ser se contraindicado) e um taxano, na perspetiva do SNS.

Os comparadores foram o conjunto de 3 fármacos, vinorelbina, capecitabina e eribulina (TPC). De notar que o PICO definido pela CE-CATS considerava a gemcitabina como comparador que, no entanto, não foi possível avaliar no estudo farmacoterapêutico. Também, a CE-CATS menciona que não foi possível avaliar o medicamento *versus* cada comparador de forma separada. Os regimes de quimioterapia foram retirados do ensaio OlympiAD, retirando a eribulina, não comercializada em Portugal.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionado de três estádios, livre de progressão (PF), progressão da doença (PD) e morte. O grupo entra no modelo no estado PF, e inicia o tratamento com olaparib ou TPC/quimioterapia. Ao longo do tempo, a coorte está em risco de apresentar progressão radiográfica da doença ou morte, e entrar nos estádios PD ou morte. A transição para a morte pode ocorrer diretamente do estado PF ou através do estágio PD. Foi adotado um período de ciclos semanais

para estimar com precisão a administração do fármaco, que ocorre ao longo de três ciclos de administração trissemanais. As taxas de incidência dos EA foram retiradas do ensaio e valorizadas com base na literatura. O horizonte temporal foi de 20 anos.

Tanto a OS como a PFS foram extrapoladas para além do seguimento do ensaio OlympiAD usando funções de sobrevivência paramétricas. O tempo até descontinuação do tratamento foi modelado independentemente da PFS e OS. Os dados do ensaio OlympiAD sugerem que o tratamento foi continuado além da progressão em quase metade dos doentes do grupo olaparib, e que TPC foi descontinuado antes da progressão.

A PFS foi modelada com dados da subpopulação TNBC do ensaio OlympiAD (data limite para inclusão de dados de PFS primária [análise global, FAS], dezembro 2016) incluindo todos os 102 doentes aleatorizados para olaparib e 48 doentes aleatorizados para TPC. A OS foi modelada com dados da subpopulação TNBC do ensaio OlympiAD (data limite para inclusão de dados de PFS primária [FAS], dezembro 2016) incluindo todos os 102 doentes aleatorizados para olaparib e 48 doentes aleatorizados para TPC.

Foi medido um efeito rápido e imediato de olaparib na OS, que se desvanece gradualmente ao longo dos primeiros 10,5 meses de tratamento. Após os 10,5 meses, a análise não sugere diferenças no risco de mortalidade entre os braços. Assim, para calcular as taxas de sobrevivência, o modelo simula a OS com olaparib usando funções paramétricas ajustadas ao ensaio OlympiAD até aos 10,5 meses e um perfil de risco de mortalidade geral, gerado a partir do braço olaparib, para a sobrevivência além deste momento.

No ensaio OlympiAD, a qualidade de vida relacionada com saúde (QVRS) foi avaliada usando o instrumento EORTC QLQ-C30, recolhido no recrutamento e a cada 6 meses até progressão da doença. As pontuações EORTC QLQ-C30 do ensaio OlympiAD foram mapeadas para valores de utilidade com base em EQ-5D usando algoritmos de mapeamento publicados. Pelo facto que não existem algoritmos de mapeamento publicados de EORTC QLQ-C30 para EQ-5D considerando tarifas portuguesas, foram utilizados como proxy os algoritmos de mapeamento do Reino Unido. Como no ensaio OlympiAD apenas foi medida a qualidade de vida até progressão, as utilidades após progressão e desutilidades relacionados com efeitos adversos foram retirados da literatura.

Foram utilizados dados de um painel de peritos para determinar o acompanhamento dos doentes no modelo. O modelo assume no cenário-base, de forma conservadora, a abordagem mais restritiva do painel de peritos consultado, onde se considera que o doente tem uma consulta médica uma vez por mês, efetua um hemograma completo e exames de bioquímica a cada ciclo de tratamento (a cada 3 semanas) e um TAC a cada três ciclos de tratamento. O conjunto de tratamentos subsequentes foi obtido dos dados resumidos gerados a partir do ensaio OlympiAD.

11. Conclusões

Na população triplo-negativa, considerou-se que existe sugestão de benefício adicional não quantificável de olaparib em relação a capecitabina/vinorelbina/eribulina. Considera-se que a conclusão sobre benefício adicional na população triplo-negativa está associada a elevado grau de incerteza.

Na população com recetores hormonais positivos, considerou-se os resultados submetidos não informativos para a tomada de decisão, devido às graves limitações da evidência, pelo que não se recomenda o financiamento de olaparib para esta população.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. Avaliação Técnico-Científica do Valor Terapêutico Acrescentado do medicamento Lynparza® (Olaparib) no Cancro da Mama Avançado – AstraZeneca;
2. clinical study report. a phase iii, open-label, randomised, controlled, multi-centre study to assess efficacy and safety of olaparib monotherapy versus physician's choice chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline brca1/2 mutations. d0819c00003. edition number 4. 7 de june 2017 (data cutoff 9 december 2016);
3. clinical study report. a phase iii, open-label, randomised, controlled, multi-centre study to assess efficacy and safety of olaparib monotherapy versus physician's choice chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline brca1/2 mutations. final analysis of overall survival and safety update. d0819c00003. 6 february 2018 (data cutoff 25 september 2017);
4. Centro de estudos de medicina baseada na evidência. Avaliação da eficácia e segurança comparativa de olaparib (lynparza©) no tratamento do cancro da mama metastático ou localmente avançado her2 negativo: revisão sistemática e meta-análise em rede. 9 de março de 2020.