

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LYNPARZA (OLAPARIB)

Em monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, avançado (estádios FIGO III e IV), com mutação BRCA1/2 (germinativa e/ou somática) em resposta (completa ou parcial) após completarem a primeira linha de 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.

09/02/2022

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

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Em monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, avançado (estádios FIGO III e IV), com mutação BRCA1/2 (germinativa e/ou somática) em resposta (completa ou parcial) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Lynparza (Olaparib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para o tratamento em monoterapia de manutenção de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, avançado (estádios FIGO III e IV), com mutação BRCA1/2 (germinativa e/ou somática) em resposta (completa ou parcial) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina.

O olaparib provou possuir valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação em avaliação.

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

De acordo com o Registo Oncológico Nacional de 2010, o último conhecido, as taxas de incidência bruta e padronizada (por 100.000) de tumores malignos, aponta para um número de tumores do ovário de 484, correspondendo a uma taxa de incidência de 8.8 e a uma taxa de incidência padronizada para a população europeia de 6.7.

Segundo os dados do Globocan 2018 referentes a Portugal, a estimativa é de 574 novos casos de cancro do ovário em 2018. Não existem dados consistentes sobre a incidência de carcinoma da trompa de Falópio e carcinoma peritoneal primário no contexto nacional.

A maioria dos casos de cancro do ovário são de origem epitelial (cerca de 90%). Os carcinomas serosos de alto grau são o subtipo histológico mais comum e representam cerca de 80% dos casos de cancro do ovário avançado. Os carcinomas endometrióides do ovário representam cerca de 10% dos casos e a maioria são de baixo grau e com estadio precoce.

O cancro do ovário é habitualmente diagnosticado num estadio avançado, estimando-se que cerca de 80% dos casos são 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. Apesar da sua baixa incidência, são dos cancros mais letais na mulher, com elevado ratio mortalidade/incidência.

Cerca de 10-15% dos carcinomas do ovário/trompa surgem no contexto hereditário. As mulheres com mutações germinativas dos genes BRCA1 e BRCA2 têm um risco muito aumentado de desenvolver carcinomas do ovário, da 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 BRCA1 e 11 a 17% para BRCA2. Por outro lado, cerca de metade dos carcinomas serosos de alto grau apresentam alterações da reparação

do DNA associadas aos genes BRCA, incluindo mutações germinativas, mutações somáticas e alterações epigenéticas. Estas alterações têm importância diagnóstica, prognóstica e de resposta à terapêutica.

Os tumores com alterações nos genes BRCA1/2 caracterizam-se por terem um padrão arquitetural típico designado por SET (sólida, pseudo-endometrióide, transicional). Têm melhor prognóstico, são mais frequentemente platino-sensíveis e recentemente foi demonstrado que respondem a terapêuticas alvo, como os inibidores da PARP.

Uma vez que a maioria dos casos de cancro do ovário estão em estadio avançado à época do diagnóstico, as doentes apresentam sintomatologia de carácter geral e debilitante, como a perda ponderal, edemas e ascite, fadiga e dor.

O estadiamento do cancro do ovário e da trompa é cirúrgico, a menos que se trate de uma doença considerada irressecável (por critérios radiológicos ou laparoscópicos) ou se houver contraindicação cirúrgica.

O tratamento habitualmente preconizado condiciona iatrogenia significativa sob a forma de neutropenia, alopecia, incontinência urinária e intestinal, disgeusia, anorexia, menopausa prematura, infertilidade, astenia, insónia e problemas sexuais.

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

A recidiva da doença acontece em 70 a 80% dos casos.

As taxas de sobrevivência dependem de vários fatores incluindo o estadio do tumor e a idade da doente aquando do diagnóstico. Em doentes com cancro do ovário em estadio inicial, a sobrevivência aos cinco anos é de 80% a 90%, nos casos em estadio avançado (a maioria) a sobrevivência diminui para valores inferiores a 25%.

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 (HRR), 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 HRR. No seu lugar, são ativadas vias alternativas e propensas a erros, como a via de união de extremos não-homólogos (NHEJ), que origina maior instabilidade genómica. Após 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.

Classicamente a quimioterapia é um componente essencial do tratamento do carcinoma do ovário. Atualmente, as terapêuticas com alvo têm ganho um papel cada vez mais relevante, quer em contexto paliativo, quer em adjuvante. A quimioterapia adjuvante é realizada após cirurgia com fins curativos, embora a taxa de recidivas no cancro do ovário seja alta. Está indicada nos carcinomas de células claras (qualquer estágio) e para os outros tipos histológicos, carcinomas nos estádios IA ou IB G3, IC e II a IV.

O regime de quimioterapia recomendado é um duplete de carboplatina e paclitaxel, podendo-se considerar outros esquemas em situações de hipersensibilidade.

Apesar dos carcinomas mucinosos serem habitualmente resistentes à associação de carboplatina e paclitaxel, e os carcinomas de células claras serem menos sensíveis, não existe até à data evidência para o uso de outro esquema de forma standard. Nos carcinossarcomas, a quimioterapia adjuvante está indicada em todos os estadios, com a associação de carboplatina e paclitaxel. O carcinoma de pequenas células tem indicação para quimioterapia adjuvante em todos os estadios, devendo utilizar-se como primeira opção a associação de cisplatina e etoposido.

Uma opção terapêutica possível seria o tratamento com bevacizumab em associação com carboplatina e paclitaxel, seguido de uma fase de manutenção com bevacizumab, no tratamento de primeira linha no carcinoma do ovário nas doentes de alto risco. No entanto, esta alternativa terapêutica não está disponível no SNS (avaliação prévia desfavorável).

Não existe desta forma alternativa terapêutica disponível para terapêutica de manutenção na indicação em avaliação.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

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

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultas com cancro do ovário, da trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, avançado (estádios FIGO III e IV) com mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática em resposta (completa ou parcial) após completarem a primeira linha de quimioterapia baseada em platina.	Olaparib	Ausência de tratamento

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

3.2. Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<u>Olaparib</u> <u>Dose</u> – 400 mg 2x/dia (800 mg/dia) <u>Duração</u> - Até à progressão da doença subjacente ou toxicidade inaceitável.
	Medicamento comparador	Não Aplicável
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

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
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sobrevida global	9	Crítico
Sobrevida livre de progressão	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Taxa de resposta	6	Importante
Duração mediana da resposta	6	Importante
<i>Medidas de Segurança</i>		
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos de grau superior 3 ou 4	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico
Interrupção de tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Síndrome mielodisplásico ou leucemia mieloide aguda	8	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo SOLO 1.

Estudos incluídos na análise:

Estudo SOLO 1

5.1. Ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, que visa avaliar a eficácia de olaparib em monoterapia como tratamento de manutenção em doentes com mutação BRCA1 e/ou BRCA2 e cancro do ovário, da trompa de Falópio ou primário peritoneal (histologia endometrióide ou seroso de alto grau), estadio III ou IV (FIGO), recém-diagnosticado, com resposta clínica (completa ou parcial) depois de quimioterapia baseada em platina.

Critérios de inclusão

- 5.2. Idade ≥ 18 anos;
- 5.3. Diagnóstico de cancro do ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário, tipo histológico carcinoma endometrióide ou seroso de alto grau, recém-diagnosticado, estadio III ou IV;
- 5.4. Cirurgia citorrredutora inicial ou de intervalo nas doentes com estadio III; as doentes com estadio IV devem ter sido submetidas a biópsia e /ou a cirurgia de intervalo ou inicial;
- 5.5. Mutação germinativa ou somática BRCA1 e/ou BRCA2 documentada;
- 5.6. Conclusão do tratamento de primeira linha com quimioterapia baseada em platina (cisplatina ou carboplatina, sem bevacizumab) antes da randomização;
- 5.7. Resposta clínica completa ou parcial após quimioterapia (não eram elegíveis doentes com doença estável após quimioterapia, ou que tivessem aumento de CA125 ou evidência de progressão após conclusão do tratamento);
- 5.8. Estado funcional (ECOG): 0 a 1;

- 5.9. Avaliação de CA125 antes do tratamento $\leq$ limite superior do normal (LSN) ou se $>$ LSN deveria ser efetuada nova colheita pelo menos 7 dias depois, sendo excluídas as doentes com um aumento do valor de CA125 $\geq 15\%$ na segunda medição;
- 5.10. Esperança de vida ≥ 16 semanas.

Crítérios de exclusão

- 5.11. Doentes com mais de 1 cirurgia de citorredução antes da randomização;
- 5.12. Doentes com diagnóstico e tratamento prévio de cancro do ovário, da trompa ou primário do peritoneu em estadio precoce;
- 5.13. Doentes que tenham realizado quimioterapia prévia por qualquer tumor abdominal ou pélvico;
- 5.14. Doentes que receberam quimioterapia sistémica ou radioterapia (exceto com intuito paliativo) nas 3 semanas antes do tratamento do estudo (ou num período superior, dependendo das características dos medicamentos usados);
- 5.15. Doentes com cancro do endométrio síncrono, exceto se cumpridos ambos os seguintes critérios:
- 5.15.1. Estadio $< \text{II}$
 - 5.15.2. < 60 anos aquando do diagnóstico de cancro do endométrio (carcinoma endometrióide) estadio IA ou IB G1 ou G2, ou IA G3 ou ≥ 60 anos aquando do diagnóstico de cancro do endométrio (carcinoma endometrióide) estadio IA G1 ou G2; doentes com carcinoma de células claras, seroso ou carcinosarcoma do endométrio não eram elegíveis;
- 5.16. Drenagem de ascite durante os 2 últimos 2 ciclos de quimioterapia antes da randomização;
- 5.17. Tratamento prévio com inibidor da PARP;
- 5.18. Doentes com síndrome mielodisplásica (SMD) ou LMA;
- 5.19. Doentes com metástases no SNC sintomáticas não controladas;
- 5.20. Outras neoplasias nos 5 anos prévios (exceto cancro da pele não-melanoma, carcinoma *in situ* do colo do útero, carcinoma do endométrio G1, carcinoma ductal *in situ*, adequadamente tratados). Doentes com antecedentes de cancro da mama localizado eram elegíveis desde que tivessem completado quimioterapia adjuvante há mais de 3 anos e estivessem em remissão;
- 5.21. Doentes imunocomprometidos.

Desenho do estudo

- 5.22. As doentes foram randomizadas num ratio 2:1 para tratamento com olaparib (300 mg duas vezes por dia) ou placebo.
- 5.23. A randomização foi efetuada centralmente, em bloco, com estratificação de acordo com a resposta clínica após a quimioterapia baseada em platina (completa ou parcial). A randomização deveria ser feita até 8 semanas após a última administração de quimioterapia.
- 5.24. A intervenção do ensaio era mantida até ocorrer progressão de doença confirmada por exame radiológico (segundo os critérios RECIST 1.1) avaliada pelo investigador, desde que a doente apresentasse benefício e não cumprisse nenhum critério para descontinuação.
- 5.25. As doentes que não tivessem evidência de doença aos 2 anos, descontinuavam a medicação do estudo. No entanto, as doentes que apresentavam uma resposta parcial podiam continuar a intervenção do estudo (mantendo a ocultação). Não era especificado no protocolo o *crossover* entre os grupos. Após descontinuação da intervenção do ensaio, as doentes podiam receber tratamento de acordo com a escolha do investigador.
- 5.26. As doentes eram submetidas a avaliação com TC ou RMN basal e a cada 12 semanas durante 3 anos, e depois a cada 24 semanas, até que ocorresse progressão de doença objetiva.

Outcomes do estudo

- 5.27. Os outcomes do estudo estão definidos na tabela 4:

Tabela 4 – *Outcomes* do estudo SOLO 1

Objective			Variable	
Priority	Type	Description	Description	Method of assessment and derivation
Primary	Efficacy	To determine the efficacy by PFS (using investigator assessment of scans according to modified RECIST 1.1) of olaparib maintenance monotherapy compared with placebo in <i>BRCA</i> mutated high risk advanced ovarian cancer patients who are in clinical CR or PR following first line platinum-based chemotherapy.	PFS: the time from randomisation until the date of objective radiological disease progression according to RECIST or death (by any cause in the absence of progression) regardless of whether the patient discontinued randomised therapy or received another anticancer therapy prior to progression.	See CSP Sections 6.3.2, 11.1.1 and 12.2 and SAP Sections 3.2.1 and 4.2.2.
Secondary	Efficacy	To determine the efficacy of olaparib maintenance monotherapy compared with placebo in <i>BRCA</i> mutated high risk advanced ovarian cancer patients who are in clinical CR or PR following first line platinum-based chemotherapy by assessment of OS, time to earliest progression by RECIST or CA-125, or death, and PFS2.	OS: the time from the date of randomisation until death due to any cause. Time to earliest progression by RECIST or CA-125: the time from randomisation to the earlier date of modified RECIST 1.1 or CA-125 progression or death by any cause. PFS2: the time from the date of randomisation to the earliest of the progression event subsequent to that used for the primary variable PFS or death.	See CSP Sections 6.2, 6.3, 11.1.2 and 12.2.3 and SAP Sections 3.2.2, 3.2.3, 3.2.7, 4.2.3, 4.2.4 and 4.2.7.

Objective			Variable	
Priority	Type	Description	Description	Method of assessment and derivation
Secondary	Efficacy	To compare the effects of olaparib maintenance monotherapy compared with placebo on HRQoL as assessed by the TOI of the FACT-O in <i>BRCA</i> mutated high risk advanced ovarian cancer patients who are in clinical CR or PR following first line platinum-based chemotherapy.	FACT-O: a questionnaire composed of the following subscales: physical, social/family, emotional and functional well-being as well as the additional concerns scales consisting of specific ovarian cancer symptoms. TOI: derived from the FACT-O questionnaire and is considered to target the most relevant symptoms together with function and physical wellbeing and can be directly related to signs and symptoms and AEs.	See CSP Sections 6.2, 6.5, 11.3 and 12.2.3.6 and SAP Sections 3.3 and 4.2.9.
Secondary	Efficacy	To assess efficacy of olaparib in patients identified as having a deleterious or suspected deleterious variant in either of the <i>BRCA</i> genes using variants identified with current and potential future <i>BRCA</i> mutation assays (gene sequencing and large rearrangement analysis).	The following efficacy variables were reanalysed and reported in this CSR for patients whose <i>gBRCAm</i> status was confirmed by the Myriad Test or whose <i>tBRCAm</i> status was confirmed using the Foundation Medicine FoundationOne CDx Clinical Trial Assay test: PFS, PFS2, OS, TFST, TSST and TDT.	See CSP Sections 6.2, 6.3, 11.1.1, 11.1.2.3 and 12.2 and SAP Sections 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3 and 4.2.
Secondary	Efficacy	To determine the efficacy of olaparib maintenance monotherapy compared with placebo in <i>BRCA</i> mutated high risk advanced ovarian cancer patients who are in clinical CR or PR following first line platinum-based chemotherapy by assessment of TFST, TSST and TDT.	TFST: time from randomisation to start of first subsequent therapy or death. TSST: time from randomisation to start of second subsequent therapy or death. TDT: time from randomisation to study treatment discontinuation or death	See CSP Sections 6.2, 11.1.2 and 12.2.3 and SAP Sections 3.2.4, 3.2.5, 3.2.6, 4.2.5 and 4.2.6.

Objective			Variable	
Priority	Type	Description	Description	Method of assessment and derivation
Safety	Safety	To assess the safety and tolerability of olaparib maintenance monotherapy in <i>BRCA</i> mutated high risk advanced ovarian cancer patients who are in clinical CR or PR following first line platinum-based chemotherapy.	AEs, SAEs, DAEs, OAEs, laboratory vital signs and ECGs.	See CSP Sections 6.2, 6.4 and 11.2 and SAP Sections 3.4 and 4.2.11.
Exploratory	Other	To determine the frequency of and describe the nature of <i>BRCA</i> mutation/s in tumour samples and to compare this with germline <i>BRCA</i> mutation status.	<i>BRCA</i> mutation status by local, Myriad germline and Foundation Medicine tumour; loss of function mutation types in germline and tumour <i>BRCA</i> patients.	See CSP Sections 6.2.1, 6.2.2, 6.7.1, 6.8, 7.1, 7.5 and SAP Sections 4.2.2 and 4.2.13.
Exploratory	Efficacy	To explore the impact of treatment and disease state on health state utility by EQ-5D-5L.	EQ-5D-5L: a standardised measure of health status. The questionnaire comprises 6 questions that cover 5 dimensions of health (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression) and how the patient feels.	See CSP Sections 6.2, 6.5.4, 11.3.1 and 12.2.3 and SAP Sections 3.3.1 and 4.2.9.
Exploratory	Health economics	To explore the impact of treatment and disease on resource use.	Resource use outcome variables include: length of hospital stay and reasons for hospitalisation, length of any time spent in the intensive care unit.	See CSP Sections 6.2.2, 6.9.1 and 11.7 and SAP Sections 3.5 and 4.2.11.

Objective			Variable	
Priority	Type	Description	Description	Method of assessment and derivation
Exploratory	Efficacy	To explore the effects of olaparib maintenance monotherapy compared with placebo on HRQoL as assessed by the individual domains of the TOI of the FACT-O.	FACT-O: a questionnaire composed of the following subscales: physical, social/family, emotional and functional well-being as well as the additional concerns scales consisting of specific ovarian cancer symptoms. TOI: derived from the FACT-O questionnaire and is considered to target the most relevant symptoms together with function and physical wellbeing and can be directly related to signs and symptoms and AEs.	See CSP Sections 6.2, 6.5, 11.3 and 12.2.3.6 and SAP Sections 3.3 and 4.2.9.
Exploratory ^a	Efficacy	To explore the efficacy of olaparib by assessment of OS adjusting for the impact of spontaneous switching (outside of study design) to PARP inhibitors or other potentially active investigational agents.	OS: the time from the date of randomisation until death due to any cause. Exploratory analyses of OS adjusting for impact of subsequent PARP inhibitor.	See CSP Sections 6.2, 6.3, 11.1.2, 12.2.3.2 and 12.2.3.8 and SAP Sections 3.2.3 and 4.2.4.
Exploratory ^a	Efficacy	To explore whether resistance mechanisms to olaparib can be identified through analysis of tumour and blood samples - archival tumour (mandatory), tumour biopsy and blood sample at baseline and on progression (optional).	Tumour and blood sampling results.	See CSP Section 6.7

Objective			Variable	
Priority	Type	Description	Description	Method of assessment and derivation
Exploratory ^a	Exploratory ^a	Future exploratory research into factors that may influence development of cancer and/or response to study treatment (where response is defined broadly to include efficacy, tolerability or safety) may be performed on the collected and stored archival tumour samples that were mandatory for entry onto the study or on optional tumour biopsy samples collected during the course of the study.	Tumour sampling results	See CSP Section 6.7
Exploratory ^a	Pharmacogenetics	To collect and store DNA according to each country's local and ethical procedures for future exploratory research into genes/genetic variation that may influence response (ie, distribution, safety, tolerability and efficacy) to study treatments and or susceptibility to disease (optional).	Optional pharmacogenetics results	See CSP Section 6.8, 7.2.1, and 11.6.

Análise estatística

- 5.28. Foi inicialmente determinado que seriam necessários 206 eventos (progressão de doença ou morte) para fornecer um poder de 90% ao ensaio, com um nível de significância de 0.05 (teste bicaudal), de modo a mostrar uma diferença significativa na SLP entre o grupo de olaparib e o grupo de placebo, com um *hazard ratio* (HR) correspondente para progressão de doença ou morte de 0.62 (assumindo uma PFS mediana de 13 meses no grupo de placebo). Como a taxa de eventos do *endpoint* primário foi inferior ao previsto, foi feita uma emenda ao protocolo de forma a que a análise primária da SLP fosse realizada quando cerca de 196 eventos tivessem ocorrido (maturidade dos dados de cerca de 50%) ou quando tivessem passado pelo menos 3 anos desde a randomização da última doente (o que ocorresse primeiro).
- 5.29. Os dados de eficácia e HRQoL foram analisados na população com intenção de tratamento. Os dados de segurança foram analisados na população de segurança (todas as doentes que receberam ≥ 1 dose da intervenção do ensaio).
- 5.30. A análise do tempo para o primeiro e para o segundo tratamentos subsequentes não foi ajustada para comparações múltiplas. Os testes bicaudais para o tempo para o primeiro tratamento subsequente, tempo para o segundo tratamento subsequente e variação no *score* do *Trial Outcome Index* (TOI) desde a avaliação basal foram efetuados com um nível de significância de 0.05.
- 5.31. A análise da SLP foi efetuada com um teste *log-rank* estratificado. As análises da SLP2, SG, tempo para o primeiro tratamento subsequente e tempo para o segundo tratamento subsequente foram efetuadas com um método semelhante ao usado para a análise da SLP.

Fluxo dos doentes no estudo

- 5.32. De 3 de Setembro de 2013 a 6 de Março de 2015, um total de 391 doentes foram submetidas a randomização. No total, foram incluídas 1084 doentes, no entanto 693 foram excluídas (a grande maioria por não preencher os critérios de inclusão/exclusão). As 391 doentes randomizadas correspondem a 260 doentes no braço de olaparib e 131 doentes no braço de placebo. Todas as 260 doentes do grupo de olaparib e 130 de 131 doentes do grupo de placebo receberam a

intervenção do estudo. Uma doente do grupo de placebo decidiu retirar o consentimento antes de receber a intervenção (Figura 1).

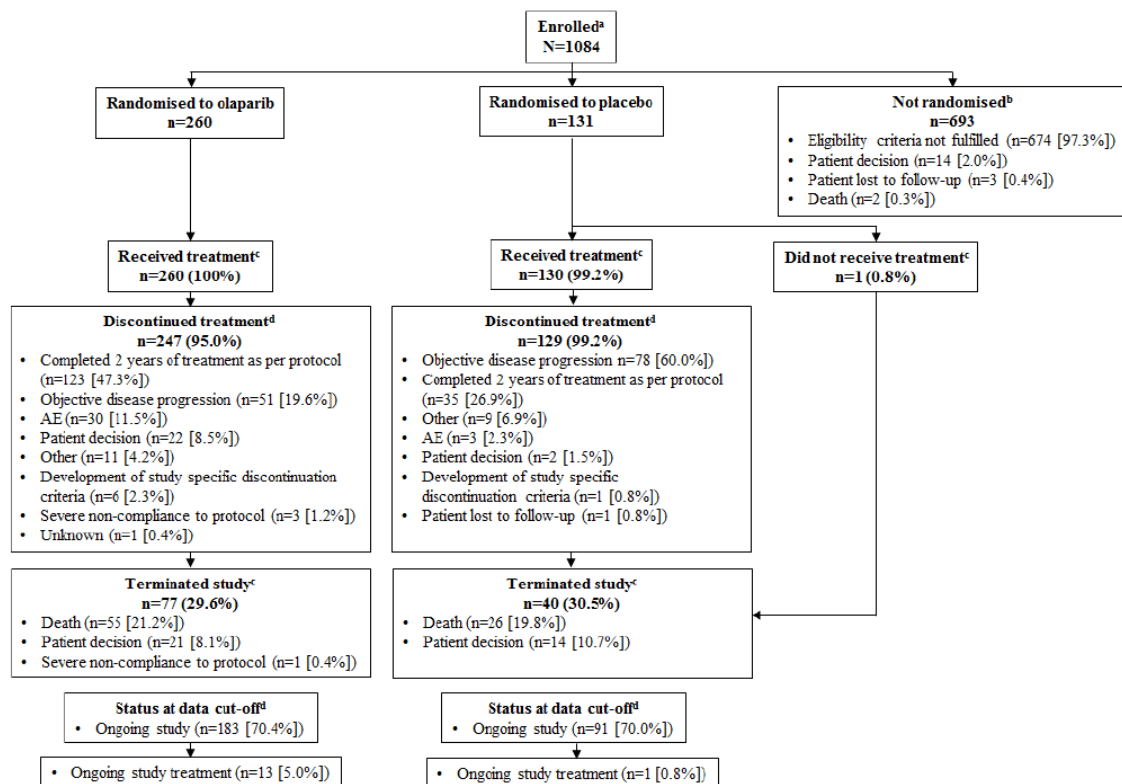


Figura 1 – Fluxo dos doentes no estudo

5.33. A duração mediana do *follow-up* foi de 40.7 meses (IQR 34.9-42.9) no grupo de olaparib e de 41.2 meses (IQR 32.2-41.6) no grupo de placebo.

5.34. Um total de 123 doentes (47%) no grupo de olaparib e 35 (27%) no grupo placebo completaram a intervenção do ensaio aos 2 anos de acordo com o protocolo, enquanto que 26 (10%) e 3 (2%) respetivamente mantiveram a medicação do estudo além dos 2 anos. Dos doentes que receberam a intervenção do estudo além dos 2 anos, 13 estavam ainda sob olaparib e 1 estava ainda sob placebo aquando da data de *cut-off* para a análise primária (17 de Maio de 2018).

Características basais dos doentes no estudo

5.35. As características basais estão bem equilibradas nos grupos do estudo.

5.36. A tabela 5 mostra as características demográficas dos doentes no estudo.

Tabela 5 – Características demográficas basais

		Olaparib 300 mg bd (N=260)	Placebo (N=131)	Total (N=391)
Age (years)	n	260	131	391
	Mean	53.6	53.4	53.5
	Standard deviation	9.38	9.79	9.51
	Min	29	31	29
	Q1	47.0	47.0	47.0
	Median	53.0	53.0	53.0
	Q3	59.5	59.0	59.0
	Max	82	84	84
Age group (years), n (%)	<50	94 (36.2)	48 (36.6)	142 (36.3)
	≥50 to <65	131 (50.4)	64 (48.9)	195 (49.9)
	≥65	35 (13.5)	19 (14.5)	54 (13.8)
Sex, n (%)	Female	260 (100)	131 (100)	391 (100)
Race, n (%)	White	214 (82.3)	106 (80.9)	320 (81.8)
	Black or African American	2 (0.8)	2 (1.5)	4 (1.0)
	Asian	39 (15.0)	20 (15.3)	59 (15.1)
	American Indian or Alaskan Native	0	1 (0.8)	1 (0.3)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.5)
	Other	4 (1.5)	1 (0.8)	5 (1.3)
Ethnic group, n (%)	Hispanic or Latino	11 (4.2)	7 (5.3)	18 (4.6)
	Not Hispanic or Latino	249 (95.8)	124 (94.7)	373 (95.4)

bd twice daily; FAS Full Analysis Set; Max maximum; Min minimum; Q quartile.

5.37. A tabela 6 mostra as características da doença aquando da randomização.

Tabela 6 – Características basais da doença

	Number (%) of patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=260)	Placebo (N=131)	Total (N=391)
ECOG performance status			
(0) Normal activity	200 (76.9)	105 (80.2)	305 (78.0)
(1) Restricted activity	60 (23.1)	25 (19.1)	85 (21.7)
Missing	0	1 (0.8)	1 (0.3)
<i>BRCA</i> status previously known			
Known	136 (52.3)	74 (56.5)	210 (53.7)
Unknown	124 (47.7)	57 (43.5)	181 (46.3)
Myriad/BGI or locally reported <i>BRCA</i> gene name ^a			
<i>BRCA1</i>	191 (73.5)	91 (69.5)	282 (72.1)
<i>BRCA2</i>	66 (25.4)	40 (30.5)	106 (27.1)
Both	3 (1.2)	0	3 (0.8)
Locally reported <i>gBRCA</i> status			
<i>BRCA</i> mutated	132 (50.8)	74 (56.5)	206 (52.7)
Missing ^b	128 (49.2)	57 (43.5)	185 (47.3)
Myriad <i>gBRCA</i> status			
<i>BRCA</i> mutated	253 (97.3)	130 (99.2)	383 (98.0)
<i>BRCA</i> VUS	1 (0.4)	0	1 (0.3)
<i>BRCA</i> wildtype	2 (0.8)	0	2 (0.5)
Missing	4 (1.5)	1 (0.8)	5 (1.3)

	Number (%) of patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=260)	Placebo (N=131)	Total (N=391)
Foundation Medicine <i>tBRCA</i> status			
<i>BRCA</i> mutated	214 (82.3)	110 (84.0)	324 (82.9)
<i>BRCA</i> VUS	3 (1.2)	2 (1.5)	5 (1.3)
<i>BRCA</i> wildtype	10 (3.8)	2 (1.5)	12 (3.1)
Missing	33 (12.7)	17 (13.0)	50 (12.8)
Tumour grade			
Well differentiated (G1)	0	0	0
Moderately differentiated (G2)	26 (10.0)	12 (9.2)	38 (9.7)
Poorly differentiated (G3)	215 (82.7)	105 (80.2)	320 (81.8)
Undifferentiated (G4)	5 (1.9)	4 (3.1)	9 (2.3)
Unassessable (GX)	14 (5.4)	10 (7.6)	24 (6.1)
Primary tumour location			
Ovary	220 (84.6)	113 (86.3)	333 (85.2)
Fallopian tubes	22 (8.5)	11 (8.4)	33 (8.4)
Primary peritoneal	15 (5.8)	7 (5.3)	22 (5.6)
Other	3 (1.2)	0	3 (0.8)
Ovary, fallopian tube, peritoneum, omentum	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Peritoneal and ovarian	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Tubo-ovary	1 (0.4)	0	1 (0.3)
FIGO stage			
Stage III	5 (1.9)	2 (1.5)	7 (1.8)
Stage IIIA	10 (3.8)	5 (3.8)	15 (3.8)
Stage IIIB	27 (10.4)	7 (5.3)	34 (8.7)
Stage IIIC	178 (68.5)	91 (69.5)	269 (68.8)
Stage IV	40 (15.4)	26 (19.8)	66 (16.9)
Histology type			
Serous	245 (94.2)	130 (99.2)	375 (95.9)
Endometrioid	9 (3.5)	0	9 (2.3)
Mixed, epithelial	5 (1.9)	1 (0.8)	6 (1.5)
Other	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Serous papillary	1 (0.4)	0	1 (0.3)

	Number (%) of patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=260)	Placebo (N=131)	Total (N=391)
Stratification factor – response to previous platinum chemotherapy			
As randomised			
Clinical CR	213 (81.9)	107 (81.7)	320 (81.8)
PR	47 (18.1)	24 (18.3)	71 (18.2)
Recorded on eCRF			
Clinical CR	189 (72.7)	101 (77.1)	290 (74.2)
PR	71 (27.3)	30 (22.9)	101 (25.8)

^a *gBRCAm* patients reported using Myriad/BGI test were considered first before then considering locally reported *BRC4* gene name. The 5 randomised patients from China had a BGI test rather than a Myriad test.

^b Patients with unknown *gBRCA* status or patients with a local *BRC4* test that was not performed on a blood sample or whose sample type was indicated as unknown in the eCRF.

^c Metastatic disease - Patient had any metastatic site of disease.

^d Locally advanced - Patient had only locally advanced sites of disease.

bd twice daily; *BRC4* breast cancer susceptibility gene; CR complete response; eCRF electronic case report form; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; FAS Full Analysis Set; FIGO International Federation of Gynaecology and Obstetrics; PR partial response; VUS variants of uncertain significance.

5.38. A tabela 7 mostra os tratamentos de quimioterapia prévia.

Tabela 7 – Tratamento de quimioterapia anterior à randomização.

Previous treatment	Number (%) of patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=260)	Placebo (N=131)	Total (N=391)
Paclitaxel	253 (97.3)	130 (99.2)	383 (98.0)
Carboplatin	241 (92.7)	115 (87.8)	356 (91.0)
Cisplatin	46 (17.7)	32 (24.4)	78 (19.9)
Docetaxel	15 (5.8)	7 (5.3)	22 (5.6)
Gemcitabine	2 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.8)
Nab-paclitaxel	2 (0.8)	0	2 (0.5)
Bevacizumab	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Cyclophosphamide	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Doxorubicin	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Doxorubicin hydrochloride	1 (0.4)	0	1 (0.3)

Patients may appear under more than one previous treatment type, if they received more than one regimen.

bd twice daily; FAS Full Analysis Set.

5.39. A tabela 8 mostra os dados cirúrgicos prévios.

Tabela 8 – Dados cirúrgicos prévios

Debulking surgery performed prior to randomisation	Surgery timing	Outcome	Number (%) of patients		
			Olaparib 300 mg bd (N=260)	Placebo (N=131)	Total (N=391)
No			4 (1.5)	3 (2.3)	7 (1.8)
Yes	Any	Residual macroscopic disease	55 (21.2)	29 (22.1)	84 (21.5)
		No residual macroscopic disease	200 (76.9)	98 (74.8)	298 (76.2)
		Unknown	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.5)
		Total	256 (98.5)	128 (97.7)	384 (98.2)
	Upfront	Residual macroscopic disease	37 (14.2)	22 (16.8)	59 (15.1)
		No residual macroscopic disease	123 (47.3)	62 (47.3)	185 (47.3)
		Unknown	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.5)
		Total	161 (61.9)	85 (64.9)	246 (62.9)
	Interval	Residual macroscopic disease	18 (6.9)	7 (5.3)	25 (6.4)
		No residual macroscopic disease	76 (29.2)	36 (27.5)	112 (28.6)
		Total	94 (36.2)	43 (32.8)	137 (35.0)

Note: One patient had surgery on completion of chemotherapy and therefore is not included in either surgery category.

bd twice daily; FAS Full Analysis Set.

Resultados de eficácia

Sobrevida Livre de Progressão (PFS)

- 5.40. A avaliação do *endpoint* primário foi efetuada após 198 das 391 doentes terem tido progressão da doença avaliada pelo investigador ou terem morrido (maturidade dos dados de 51%).
- 5.41. Na análise primária, a estimativa de *Kaplan-Meier* para doentes livres de progressão de doença e de morte aos 3 anos foi de 60% no grupo de olaparib, em comparação com 27% no grupo de placebo. Verificou-se uma melhoria significativa na sobrevivência livre de progressão (PFS) no grupo de olaparib [HR 0.30 (IC 95%, 0.23-0.41); $P < 0.001$] (Figura 2).
- 5.42. A PFS mediana desde o final da quimioterapia foi de 13.8 meses no grupo de placebo e não foi alcançada no grupo de olaparib.

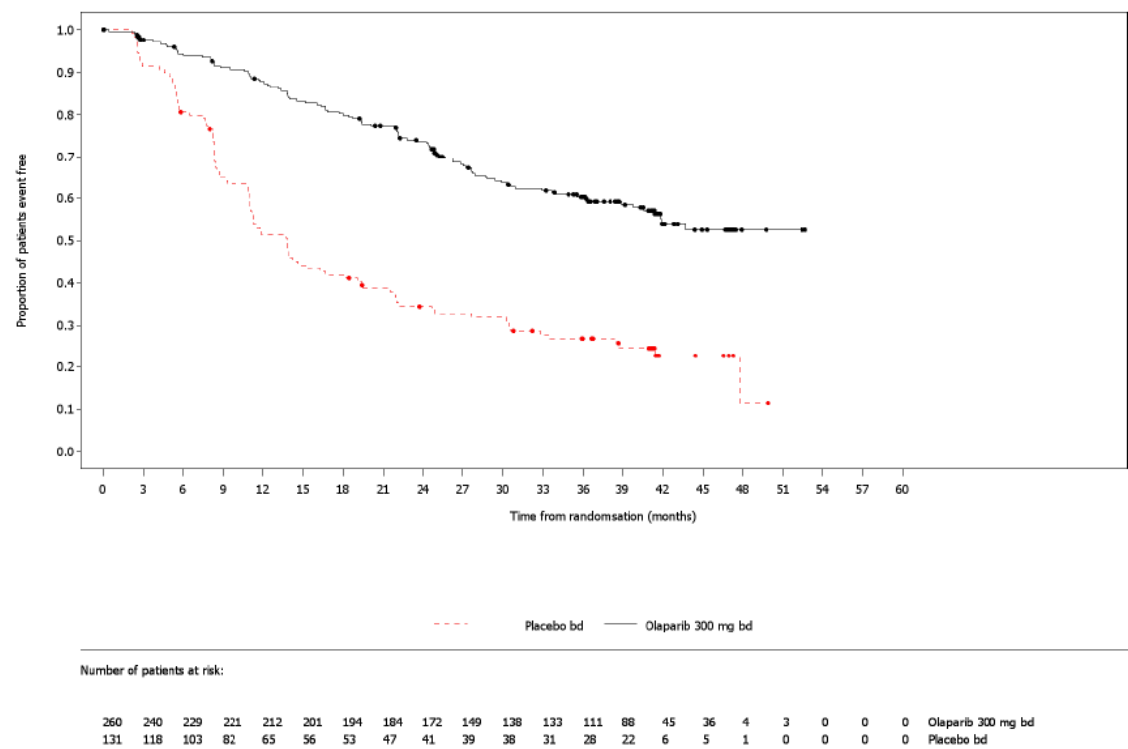
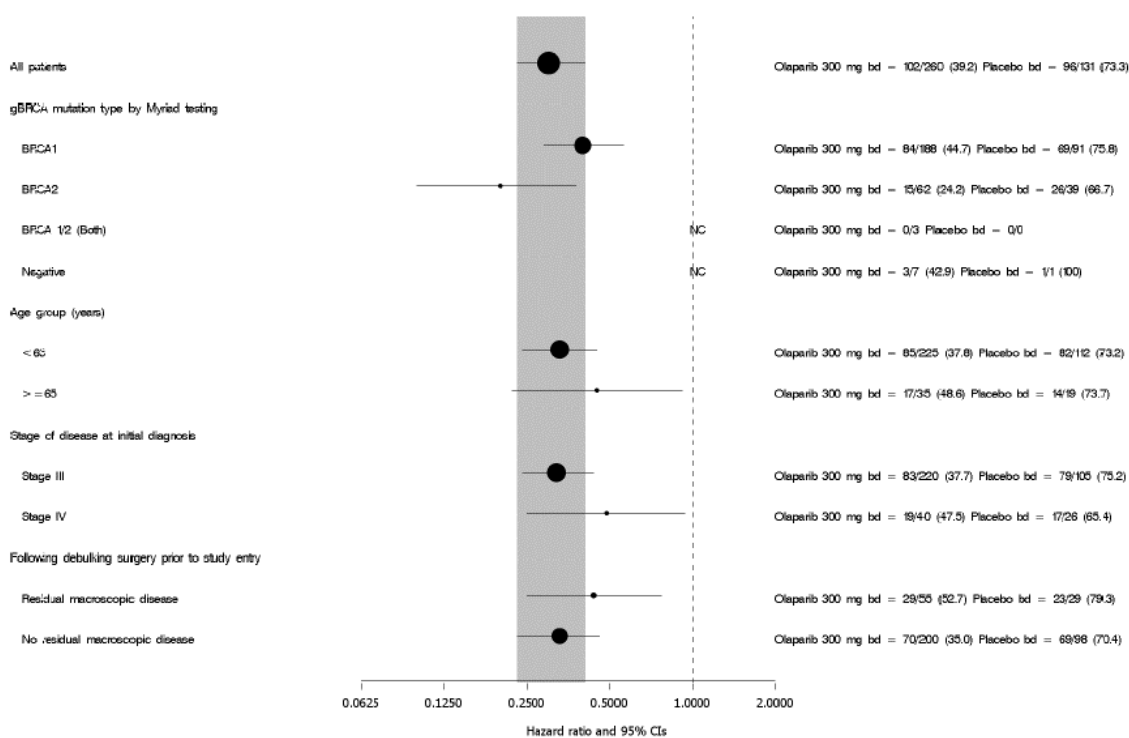
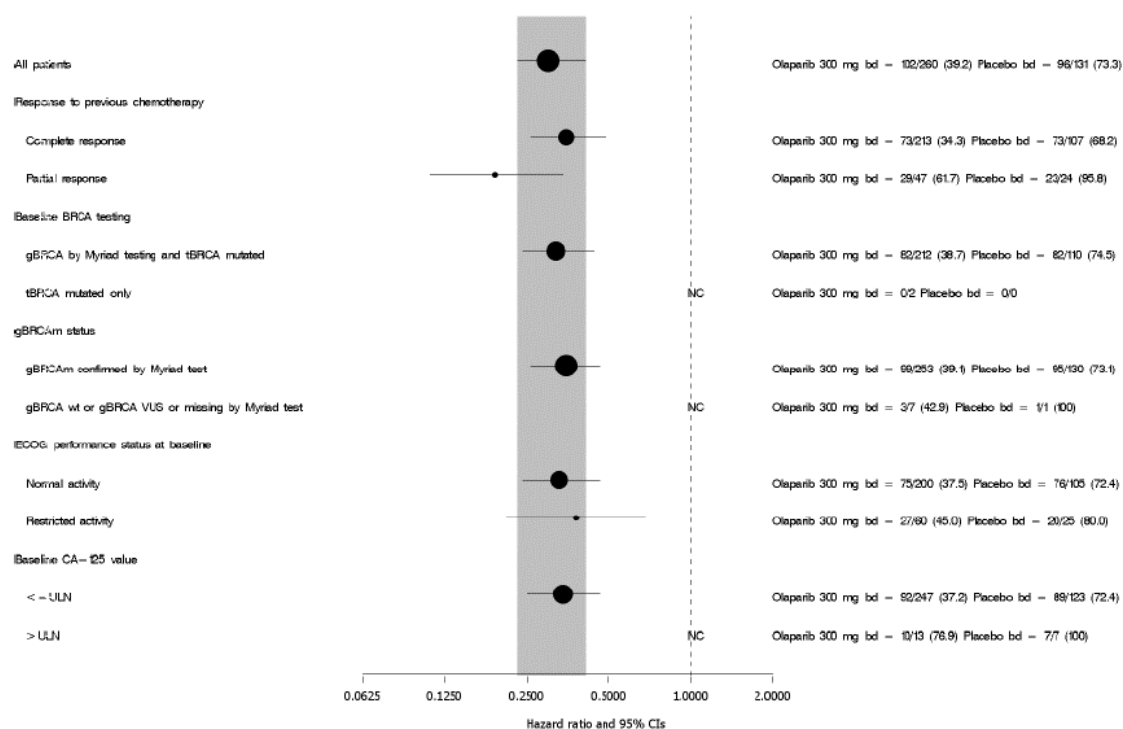


Figura 2 – PFS avaliada pelo investigador

- 5.43. Na análise de PFS avaliada pelo comité de avaliação radiológica independente (IRC) (maturidade dos dados de 38%), a estimativa de *Kaplan-Meier* para a PFS aos 3 anos foi de 69% no grupo de olaparib e de 35% no grupo de placebo [HR 0.28 (IC 95%, 0.20-0.39); $P < 0.001$]. A PFS mediana foi de 14.1 meses nas doentes do grupo de placebo e não foi alcançada no grupo de olaparib.
- 5.44. A figura 3 mostra os resultados da análise de subgrupos da PFS.



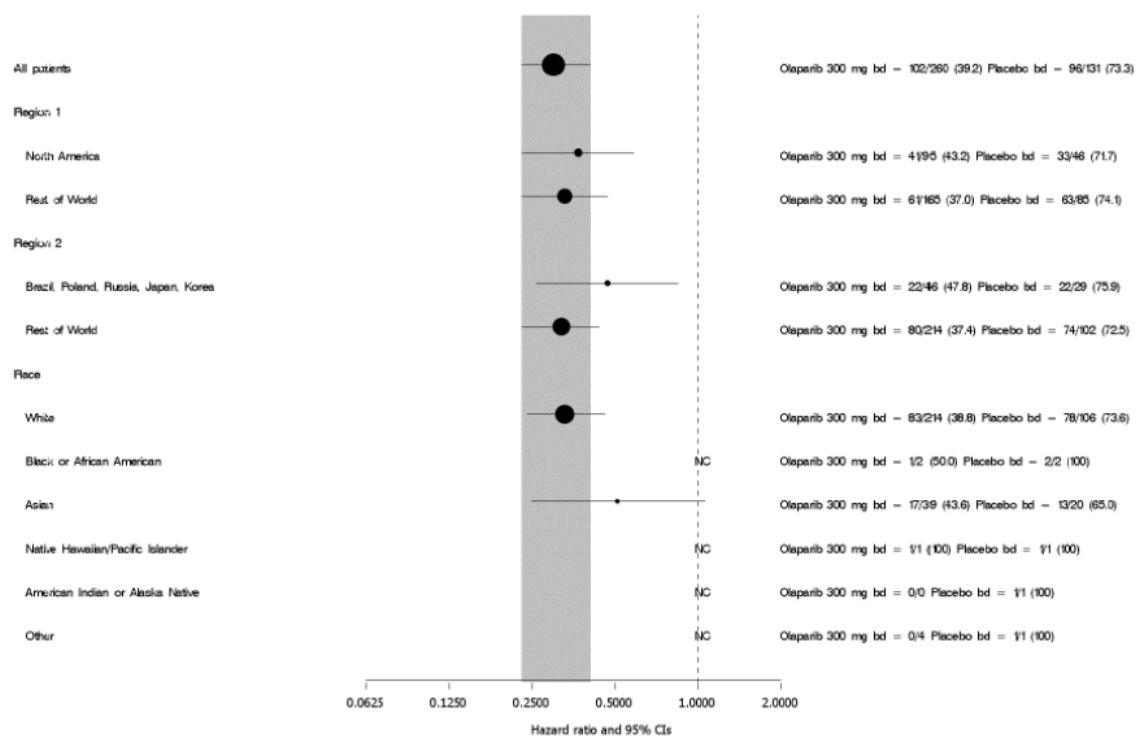


Figura 3 – Análise de subgrupos da PFS

Sobrevida Livre de Progressão 2 (PFS2)

5.45. A estimativa de *Kaplan-Meier* para a PFS2 aos 3 anos (maturidade dos dados de 31%) foi de 75% no grupo de olaparib e 60% no grupo de placebo [HR 0.50 (IC 95%, 0.35-0.72); $P < 0.001$]. A mediana para a SLP2 no grupo de placebo foi de 41.9 meses e não foi alcançada para as doentes do grupo de olaparib (Figura 4).

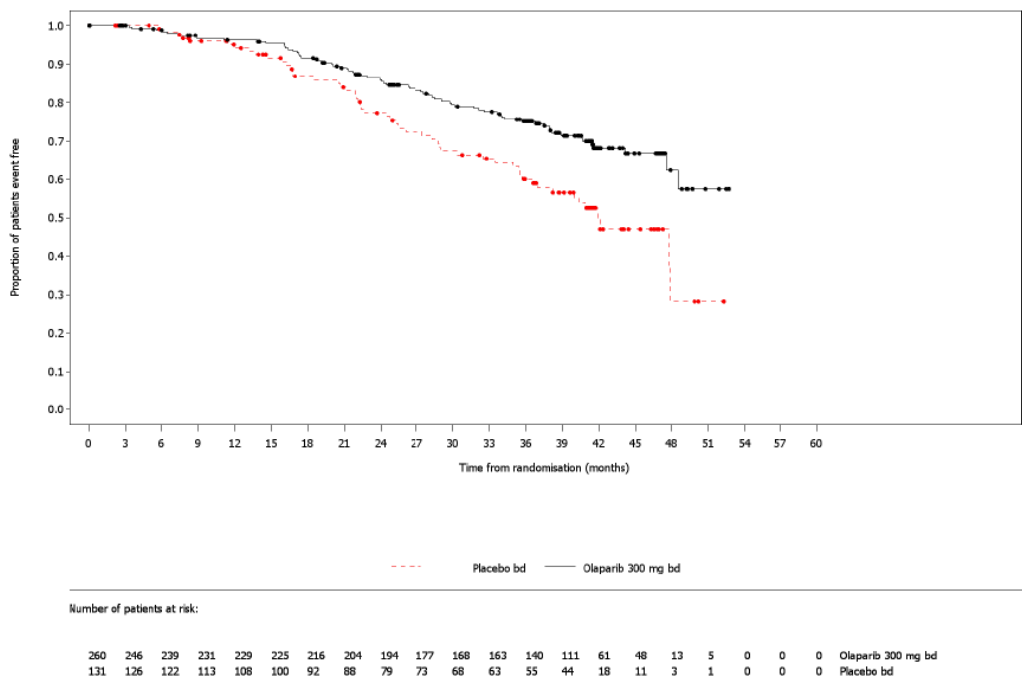


Figura 4 – PFS 2 no estudo

5.46. Note-se que, das doentes que receberam tratamento subsequente, a percentagem de doentes cujo primeiro tratamento subsequente incluiu um inibidor da PARP foi 35.1% (33/94) no grupo de placebo e 11% (10/91) no grupo de olaparib.

Sobrevida Global (OS)

5.47. Na análise interina para a sobrevivência global (maturidade dos dados de 21%), a estimativa para a SG aos 3 anos foi de 84% no grupo de olaparib e 80% no grupo de placebo [HR 0.95 (IC 95%, 0.60-1.53)]. Não foi alcançada a mediana de SG em nenhum dos grupos. Não se conseguiu identificar uma diferença significativa entre os grupos, nem houve sugestão de um efeito deletério para as doentes no grupo de olaparib (Figura 5).

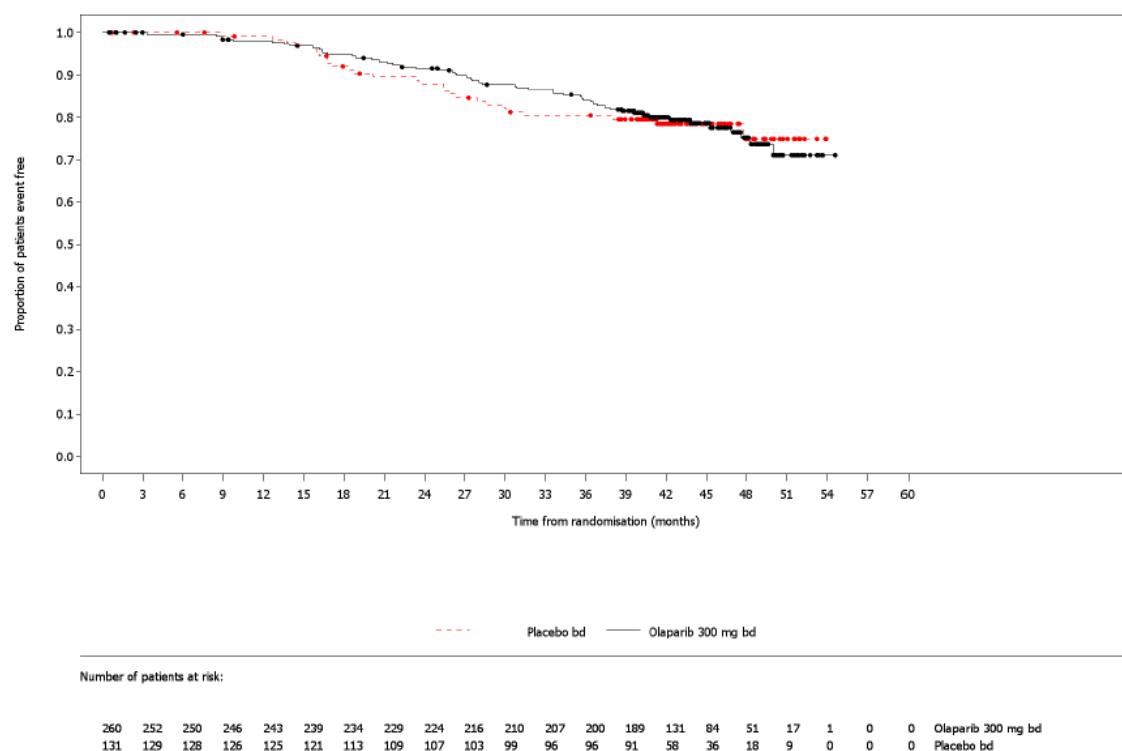


Figura 5 – Sobrevida global do estudo

Tempo desde a randomização até ao início do primeiro tratamento subsequente ou morte

5.48. A mediana do tempo para o primeiro tratamento subsequente ou morte foi de 51.8 meses no grupo de olaparib e 15.1 meses no grupo de placebo [HR 0.30 (IC 95%, 0.22-0.40)].

Tempo desde a randomização até ao início do segundo tratamento subsequente ou morte

5.49. A mediana do tempo para o segundo tratamento subsequente ou morte foi de 40.7 meses no grupo de placebo e não foi alcançada no grupo de olaparib; a estimativa aos 3 anos foi de 74% no grupo de olaparib e 56% no grupo de placebo [HR 0.45 (IC 95%, 0.32-0.63)].

5.50. A tabela 9 mostra os tratamentos subsequentes realizados.

Tabela 9 – Tratamentos subsequentes realizados

	Number (%) of patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=260)	Placebo (N=131)	Total (N=391)
Total	91 (35.0)	94 (71.8)	185 (47.3)
Platinum chemotherapy	58 (22.3)	50 (38.2)	108 (27.6)
Platinum in combination with bevacizumab	22 (8.5)	15 (11.5)	37 (9.5)
PARP inhibitor	20 (7.7)	49 (37.4)	69 (17.6)
Any other chemotherapy regimen (excluding platinum or bevacizumab containing)	35 (13.5)	26 (19.8)	61 (15.6)
Other bevacizumab containing regimen	9 (3.5)	12 (9.2)	21 (5.4)
Other investigational agents	4 (1.5)	3 (2.3)	7 (1.8)
Hormonal agent	0	4 (3.1)	4 (1.0)

Patients may appear under more than one subsequent treatment type.

Taxa de resposta

5.51. Nos doentes que apresentavam evidência de doença no início do estudo a taxa de resposta foi de 42,6% no grupo do olaparib e de 23,1% no grupo placebo (Tabela 10).

Tabela 10 – Taxa de resposta dos doentes com evidência de doença no início do estudo

Response status	Best objective response	Number (%) of patients	
		Olaparib 300 mg bd (N=54)	Placebo (N=26)
Response	Total	23 (42.6)	6 (23.1)
	CR ^a	15 (27.8)	3 (11.5)
	PR ^a	8 (14.8)	3 (11.5)
Non-response	Total	31 (57.4)	20 (76.9)
	SD $\geq$ 12 weeks	26 (48.1)	13 (50.0)
	Progression	4 (7.4)	7 (26.9)
	RECIST progression	4 (7.4)	7 (26.9)
	Not evaluable	1 (1.9)	0
	No evaluable follow-up assessments	1 (1.9)	0

^a Response does not require confirmation.

Patients with evidence of disease at baseline are considered evaluable for response.

Qualidade de vida

5.52. Na avaliação *baseline*, as pontuações para os questionários foram elevadas e sem diferenças entre os braços. A média da pontuação do TOI foi de 73.6 no grupo de olaparib e 75.0 no grupo de placebo. A pontuação permaneceu estável no grupo de olaparib (237 doentes), com uma média ajustada da alteração desde a *baseline* aos 2 anos de 0.30 pontos (IC 95%, -0.72 a 1.32), comparado com uma alteração de 3.30 pontos (IC 95%, 1.84-4.76) para o grupo de placebo (125 doentes). A diferença estimada entre grupos foi de -2,05 pontos (IC 95%, -5,60 a 1.50). Essa diferença não foi considerada clinicamente significativa (dado que é inferior a 10 pontos).

Resultados de segurança

5.53. A tabela 11 mostra o tipo de eventos adversos do estudo.

Tabela 11 – Tipo de eventos adversos do estudo

AE category	Number (%) of patients ^a	
	Olaparib 300 mg bd (N=260)	Placebo (N=130)
Any AE	256 (98.5)	120 (92.3)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	102 (39.2)	24 (18.5)
Any AE with outcome = death	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	54 (20.8)	16 (12.3)
Any AE leading to discontinuation of olaparib/placebo	30 (11.5)	3 (2.3)
Any AE leading to dose interruption	135 (51.9)	22 (16.9)
Any AE leading to dose reduction	74 (28.5)	4 (3.1)

^a Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category were counted once in each of those categories.

Eventos adversos

5.54. Ocorreram eventos adversos em 98,5% dos doentes do grupo do olaparib e em 92,3% do grupo placebo.

Eventos adversos grau 3 ou 4

5.55. Ocorreram eventos adversos de grau 3 ou 4 em 39% dos doentes no grupo de olaparib e 18% dos doentes no grupo de placebo. A anemia foi o evento adverso de grau 3 ou 4 mais comum, tendo ocorrido em 22% dos doentes do braço de olaparib e 2% dos doentes no grupo de placebo.

Mortalidade relacionada com eventos adversos

5.56. Durante o tratamento ou nos 30 dias após suspensão da terapêutica com olaparib não existiram mortes relacionadas com o tratamento.

5.57. Será de notar, contudo, que 2 dos casos de leucemia mieloide aguda (LMA) que ocorreram após os 30 dias de suspensão da terapêutica no grupo do olaparib faleceram.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

5.58. Descontinuação do tratamento por eventos adversos relacionados com o tratamento: 30 casos no grupo de olaparib (11.5%) e 3 casos (2.3%) no grupo de placebo. A náusea (6 casos – 2.3%), a anemia (6 casos – 2.3%) e a fadiga (4 casos – 1.5%) foram os principais eventos adversos relacionados com o tratamento que levaram à descontinuação de olaparib.

Síndrome mielodisplásica ou LMA

5.59. Ocorreram 3 casos de leucemia mieloide aguda (LMA) no grupo de olaparib (1%). Nenhum caso de LMA foi registado no grupo de placebo. Os 3 casos de LMA ocorreram mais de 30 dias depois da conclusão do tratamento com olaparib.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevida global (Crítico – 9)

- 6.1. Na análise interina para a sobrevivência global (maturidade dos dados de 21%), a estimativa para a SG aos 3 anos foi de 84% no grupo de olaparib e 80% no grupo de placebo [HR 0.95 (IC 95%, 0.60-1.53)]. Não foi alcançada a mediana de SG em nenhum dos grupos.
- 6.2. Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do olaparib no *outcome* sobrevida global.

Sobrevida livre de progressão (Importante – 6)

- 6.3. Na análise primária do estudo SOLO 1, a estimativa de *Kaplan-Meier* para doentes livres de progressão de doença e de morte aos 3 anos foi de 60% no grupo de olaparib, em comparação com 27% no grupo de placebo. Verificou-se uma melhoria significativa na sobrevida livre de progressão (PFS) no grupo de olaparib [HR 0.30 (IC 95%, 0.23-0.41); $P < 0.001$].
- 6.4. Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do olaparib no *outcome* sobrevida livre de progressão.

Qualidade de vida (Crítico - 9)

- 6.5. A pontuação permaneceu estável no grupo de olaparib (237 doentes), com uma média ajustada da alteração desde a *baseline* aos 2 anos de 0.30 pontos (IC 95%, -0.72 a 1.32), comparado com uma alteração de 3.30 pontos (IC 95%, 1.84-4.76) para o grupo de placebo (125 doentes). A diferença estimada entre grupos foi de -2,05 pontos (IC 95%, -5,60 a 1.50).
- 6.6. Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do olaparib no *outcome* qualidade de vida.

Taxa de resposta (Importante – 6)

- 6.7. Nos doentes que apresentavam evidência de doença no início do estudo a taxa de resposta foi de 42,6% no grupo do olaparib e de 23,1% no grupo placebo. A análise é exploratória, não possuindo poder para extrair daí conclusões nem tendo sido aplicados testes estatísticos comparativos.

6.8. Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do olaparib no *outcome* taxa de resposta.

Duração mediana da resposta (Importante – 6)

6.9. Não existem dados comparativos que permitam avaliar este *outcome*.

Taxa de eventos adversos (Importante – 6)

6.10. Ocorreram eventos adversos em 98,5% dos doentes do grupo do olaparib e em 92,3% do grupo placebo.

6.11. Assim, não existe evidência de dano adicional do olaparib na taxa de eventos adversos.

Taxa de eventos adversos grau 3 ou 4 (Crítico – 8)

6.12. Ocorreram eventos adversos de grau 3 ou 4 em 39% dos doentes no grupo de olaparib e 18% dos doentes no grupo de placebo.

6.13. Assim, existe evidência de dano adicional do olaparib na taxa de eventos adversos grau 3 ou 4.

Mortalidade relacionada com o tratamento (Crítico – 9)

6.14. Durante o tratamento ou nos 30 dias após suspensão da terapêutica com olaparib não existiram mortes relacionadas com o tratamento. Será de notar, contudo, que 2 dos casos de LMA que ocorreram após os 30 dias de suspensão da terapêutica no grupo do olaparib faleceram.

6.15. Assim, não existe evidência de dano adicional do olaparib na mortalidade relacionada com o tratamento.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos (Crítico – 8)

6.16. Descontinuação do tratamento por eventos adversos relacionados com o tratamento: 30 casos no grupo de olaparib (11.5%) e 3 casos (2.3%) no grupo de placebo.

6.17. Assim, existe evidência de dano adicional do olaparib na descontinuação do tratamento por eventos adversos.

Síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide aguda (Crítico – 8)

6.18. Ocorreram 3 casos de leucemia mieloide aguda (LMA) no grupo de olaparib (1%). Nenhum caso de LMA foi registrado no grupo de placebo. Os 3 casos de LMA ocorreram mais de 30 dias depois da conclusão do tratamento com olaparib.

6.19. Assim, existe evidência de dano adicional do olaparib relativamente à ocorrência de LMA.

7. Qualidade da evidência submetida

A evidência submetida pela empresa apresenta uma qualidade elevada para o *outcome* sobrevida livre de progressão, não tendo sido encontrados riscos significativos de viés para este *outcome*.

A evidência submetida é moderada para o *outcome* qualidade de vida e baixa para os restantes *outcomes* de eficácia (sobrevida global e taxa de resposta), uma vez que os dados apresentados não possuem poder estatístico para ser produzida qualquer inferência e os doentes poderiam ser submetidos a outros tratamentos subsequentes após a progressão.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de olaparib na indicação “em monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, avançado (estádios FIGO III e IV), com mutação BRCA1/2 (germinativa e/ou somática) em resposta (completa ou parcial) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina”.

Não existiam comparadores possíveis para a avaliação, sendo o olaparib comparado com a ausência de tratamento.

Considerou-se adequada a evidência fornecida pelo estudo SOLO 1 que é um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, que visa avaliar a eficácia de olaparib em monoterapia como tratamento de manutenção em doentes com mutação BRCA1 e/ou BRCA2 e cancro do ovário, da trompa de Falópio ou primário peritoneal (histologia endometrióide ou seroso de alto grau), estadio III ou IV (FIGO), recém-diagnosticado, com resposta clínica (completa ou parcial) depois de quimioterapia baseada em platina.

Notou-se que no estudo SOLO 1 se verificou uma melhoria significativa na sobrevida livre de progressão (PFS) no grupo de olaparib [HR 0.30 (IC 95%, 0.23-0.41); $P < 0.001$].

Notou-se ainda que no estudo SOLO 1 não existe evidência de valor terapêutico acrescentado ou não existem dados disponíveis na sobrevida global, qualidade de vida, taxa de resposta ou duração mediana da resposta.

Notou-se que o olaparib associou-se a dano adicional nos *outcomes* eventos adversos grau 3 e 4, interrupção do tratamento por eventos adversos e ocorrência de síndrome mielodisplásica ou LMA. Notou-se ainda que não existe evidência de dano adicional no *outcome* taxa de eventos adversos e mortalidade relacionada com o tratamento.

9. Valor terapêutico acrescentado

No balanço da análise de benefício-risco, o olaparib provou possuir valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação em avaliação.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- estudo SOLO 1 que é um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, que visa avaliar a eficácia de olaparib em monoterapia como tratamento de manutenção em doentes com mutação BRCA1 e/ou BRCA2 e cancro do ovário, da trompa de Falópio ou primário peritoneal (histologia endometrióide ou seroso de alto grau), estadio III ou IV (FIGO), recém-diagnosticado, com resposta clínica (completa ou parcial) depois de quimioterapia baseada em platina;
- No estudo SOLO 1 verificou-se uma melhoria significativa na sobrevida livre de progressão (PFS) no grupo de olaparib [HR 0.30 (IC 95%, 0.23-0.41); $P < 0.001$]. No estudo SOLO 1 não existe evidência de valor terapêutico acrescentado ou não existem dados disponíveis na sobrevida global, qualidade de vida, taxa de resposta ou duração mediana da resposta;
- No estudo SOLO 1 o olaparib associou-se a dano adicional nos *outcomes* eventos adversos grau 3 e 4, interrupção do tratamento por eventos adversos e ocorrência de síndrome mielodisplásica

ou LMA. Não existe evidência de dano adicional no *outcome* taxa de eventos adversos e mortalidade relacionada com o tratamento.

- O balanço risco benefício é favorável à atribuição de valor terapêutico acrescentado ao olaparib, uma vez que o incremento de eventos adversos grau 3 e 4 com o olaparib não se associou a um incremento de mortalidade ou agravamento da qualidade de vida nos doentes.

10. Avaliação económica

O estudo consiste numa avaliação económica do olaparib para doentes adultas com cancro do ovário, da trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, avançado (estádios FIGO III e IV) com mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática em resposta (completa ou parcial), após completarem a primeira linha de quimioterapia baseada em platina.

De notar que o olaparib já se encontra financiado no SNS como tratamento de manutenção após uma segunda linha de quimioterapia, em situação de recidiva. O medicamento continua a ser opção como tratamento após a segunda linha mesmo quando é utilizado, no caso deste pedido, como tratamento de manutenção após quimioterapia com base em platina em primeira linha.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada com 3 estádios: livre de progressão, progressão e morte. A sobrevivência livre de progressão (PFS) e global (OS) foram modeladas usando uma abordagem piecewise com base nos dados de Kaplan-Meier observados no ensaio clínico SOLO-1 até ao ano 2 (final do tratamento com olaparib para 90% dos doentes no ensaio SOLO-1), e funções de sobrevivência ajustadas a partir do ano 2.

No entanto, dado a imaturidade dos dados para o comparador, a OS para o comparador foi estimada com base na OS do olaparib, assumindo um efeito proporcional ao longo do tempo. Dado a imaturidade dos dados de OS, o efeito proporcional foi calculado com base na PFS2, assumindo que existe uma ligação forte entre PFS2 e OS.

No estágio PFS, o risco de morte foi assumido igual ao da população com mutação BRCA sem cancro em caso de sobrevivência de um mínimo de 7 anos após o diagnóstico. Ou seja, a curva de PFS foi extrapolada até aos 7 anos. Os dados da OS foram naturalmente extrapolados até a curva de OS se cruzar com a curva PFS, para evitar situações aberrantes. Foram considerados os eventos adversos de grau 3 ou superior, com probabilidades retiradas do ensaio SOLO-1.

Foi medida a qualidade de vida no ensaio SOLO-1, com base no EQ-5D-5L, com aplicação das tarifas portuguesas para obter as utilidades. Foram consideradas desutilidades associadas aos eventos adversos.

Foram considerados os custos seguintes: custos com medicação subsequente (olaparib e quimioterapia) e a sua administração; custos de seguimento dos doentes; após progressão, custos iguais para o tratamento e o comparador, correspondentes à situação após descontinuação; custos de tratamento dos eventos adversos, baseados em dados da literatura. Todos os recursos foram valorizados com tarifas oficiais.

11. Conclusões

O olaparib provou possuir valor terapêutico acrescentado não quantificável no tratamento em monoterapia de manutenção de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, avançado (estádios FIGO III e IV), com mutação BRCA1/2 (germinativa e/ou somática) em resposta (completa ou parcial) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina.

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

- 12.1. Avaliação Técnico-Científica do Valor Terapêutico Acrescentado do medicamento Lynparza® (Olaparib) no Cancro do Ovário epitelial de alto grau, avançado, após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina – AstraZeneca;
- 12.2. K. Moore *et al*; *Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer*; The New England Journal of Medicine, Dec 27; 379(26): 2495-2505;2018;
- 12.3. F. Bray *et al.*, *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*; CA: CANCER J CLIN 2018; 68: 394-424;
- 12.4. <https://worldovariancancercoalition.org>, acedido em 14 de outubro;
- 12.5. J. Ferlay *et al.* *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018*; European Journal of Cancer 103 (2018) 356 – 387;
- 12.6. Publicações – Instituto Nacional de Estatística, causas de morte residentes em Portugal 2017 <https://www.ine.pt/xportal/>, acedido em 12 de outubro 2019;
- 12.7. <https://www.roreno.com.pt/pt/publicacoes/publicacoes-nacionais.htm>, acedido em 15 de outubro 2019;
- 12.8. H. Nabais, *et al.* 100 perguntas chave no Cancro do Ovário – 2015;
- 12.9 J. Ledermann *et al*; *Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology, Volume 24, Issue Supplement 6, October 2013: pages vi24–vi32;
- 12.10. N. Colombo *et al*; *ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease*, Annals of Oncology 30: 672–705, 2019;
- 12.11. RCM do medicamento Lynparza (olaparib);
- 12.12. Cancer Tomorrow WHO, WHO.https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphictype?type=0&population=900&mode=population&sex=2&cancer=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0.\2018, acedido a 20 de outubro de 2019;
- 12.13. Cancro Ginecológico – Consensos Nacionais 2016;

12.14. E. Capoluongo *et al.* *Main implications related to the switch to BRCA1/2 tumor testing in ovarian cancer patients: a proposal of a consensus*; *Oncotarget*. 2018 Apr 13; 9(28): 19463–19468;

12.15. CSR do estudo Solo 1.