

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LYNPARZA (OLAPARIB)

Em monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas que têm adenocarcinoma metastático do pâncreas e não progrediram após um período mínimo de 16 semanas de tratamento com platina num regime em primeira linha de quimioterapia

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

22/01/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 16/01/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Olaparib

Nome do medicamento: Lynparza

Apresentação(ões): 56 Unidades, comprimido revestido por película, dosagens 100 mg e 150 mg, n^{os} registo 5751029 e 5751037 respetivamente

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: indicado em monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas que têm adenocarcinoma metastático do pâncreas e não progrediram após um período mínimo de 16 semanas de tratamento com platina num regime em primeira linha de quimioterapia.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Lynparza (Olaparib) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público em monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas que têm adenocarcinoma metastático do pâncreas e não progrediram após um período mínimo de 16 semanas de tratamento com platina num regime em primeira linha de quimioterapia.

Face ao comparador melhores cuidados de suporte o medicamento apresentou prova de valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação em avaliação.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

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

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

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do pâncreas é considerado um dos tumores mais letais, com taxas de incidência e mortalidade muito próximas. Em 2014 correspondia à 4ª causa de morte por cancro (depois do cancro do pulmão, colorretal e próstata nos homens e depois do cancro da mama, colorretal e pulmão nas mulheres). Prevê-se que nos próximos anos possa vir a tornar-se na 2ª causa de morte por cancro.¹

O diagnóstico é habitualmente realizado em fases avançadas da doença (cerca de 80% dos casos), o que restringe a possibilidade de abordagens com intuito curativo. Mesmo nos doentes com doença ressecável, a grande maioria irá recidivar.

Em 2018, a incidência reportada em Portugal foi de 2,8% (1619 novos casos). Em linha com os dados epidemiológicos da literatura, a incidência foi ligeiramente superior em homens do que em mulheres. Devido à elevada mortalidade (1594 mortes/ano), a prevalência aos 5 anos observada no país é baixa.²

O cancro pancreático em Portugal é uma das principais causas de morte por motivos oncológicos, com elevado número de anos potenciais de vida perdidos.

A maioria dos casos de cancro do pâncreas são casos esporádicos, podendo relacionar-se com alguns fatores de risco conhecidos como o tabaco, a obesidade e episódios prévios de pancreatite crónica. A existência de mutações germinativas está relacionada com uma minoria dos casos ~10%.¹ As mutações em genes como BRCA2, p16, ATM, STK11, PRSS1/PRSS2, SPINK1, PALB2 (relacionados com a recombinação homóloga) e em genes de reparação do ADN poderão relacionar-se com várias síndromes hereditárias e diferentes riscos para cancro do pâncreas. Destes, as mutações germinativas dos genes BRCA1/2 são das mais frequentes, correspondendo a cerca de 5-7% de todas essas alterações hereditárias.^{3,4}

Na doença metastizada as opções terapêuticas recaem sobre a quimioterapia, com sobrevivências globais medianas inferiores a 12 meses.^{5,6} Ao contrário do que acontece com outras patologias associadas a mutações germinativas, o cancro do pâncreas associado a mutações dos genes BRCA1/2 não tem uma abordagem terapêutica diferente dos casos considerados esporádicos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Cerca de 4 a 7% dos doentes com cancro do pâncreas apresentam mutação BRCA1/2. O olaparib é um inibidor potente da PARP capaz de induzir letalidade sintética em células tumorais BRCA1 ou 2 – deficientes.

A PARP (poli – (ADP-ribose) – polimerase) é uma enzima chave na reparação do ADN, ativada aquando de lesão de cadeia única. Quando se verifica esta lesão, a PARP contribui para a reparação homóloga, inibindo processos de reparação menos conservadores e garantindo a sobrevivência da célula. A ausência ou inibição desta enzima, leva a deficiência de recombinação homóloga, especificamente no fenótipo *BRCAness*, o que impossibilita a reparação do ADN com consequente morte celular, fenómeno designado por letalidade sintética.

Em 1997 gemcitabina em monoterapia foi estabelecida como *standard of care* como 1ª linha de tratamento, após ter sido demonstrada maior benefício clínico e vantagem na sobrevivência comparativamente a tratamento com fluoropirimidina (5-FU). Foram avaliadas combinações com gemcitabina, que incluíam agentes como irinotecano, oxaliplatino, cisplatino ou fluoropirimidinas. Foi demonstrada vantagem na sobrevivência da terapêutica de combinação comparativamente a gemcitabina em monoterapia, em três meta-análises publicadas.

A combinação de oxaliplatino e fluoropirimidina (5-FU ou capecitabina) é considerada uma opção terapêutica em 1ª linha de tratamento de doentes com cancro pâncreas metastizado. A recomendação para a sua utilização é de categoria 2B, de acordo com extrapolação para primeira linha dos estudos de fase III CONKO 003 (FOLFOX vs melhor tratamento de suporte) e fase II CapeOX, que tinham incluído doentes tratados com linha prévia.

Atualmente, em doentes com doença metastizada e com bom *performance status*, está recomendada quimioterapia com esquema FOLFIRINOX (5-FU, irinotecan, oxaliplatino), associado a sobrevivência mediana de 12 meses. Este esquema está associado a toxicidade não desprezível, nomeadamente toxicidade hematológica e gastrointestinal. Apesar da toxicidade e de acordo com ensaio PRODIGE que avaliou eficácia de FOLFIRINOX comparativamente a gemcitabina (considerado o “standard of care”), a deterioração de qualidade de vida foi menor no grupo de doentes tratados com tripleto comparativamente a monoterapia.

Uma opção terapêutica também exequível e considerada categoria 1 em 1ª linha de doentes com adenocarcinoma pancreático, corresponde a combinação de gemcitabina e nab-paclitaxel. De acordo com estudo fase III MPACT, a adição de nab-paclitaxel esteve associada a um aumento na sobrevivência mediana em cerca de 2 meses (8.7 vs 6.6 meses). A toxicidade mais frequentemente associada ao nab-paclitaxel foi neutropenia, fadiga e neuropatia.

Não há dados acerca de comparação direta de FOLFIRINOX e gemcitabina/nabpaclitaxel, no entanto uma comparação indireta dos dois regimes terapêuticos sugere uma atividade ligeiramente superior com maior toxicidade para tripleto.

Mesmo considerando os esquemas terapêuticos associados a maior eficácia, a progressão de doença é um facto. Cerca de 15-20% dos doentes não apresentam benefício clínico e têm progressão de doença na primeira avaliação de resposta. A gestão do intervalo livre de doença após 1ª linha até progressão pode considerar suspensão de tratamento, descalar tratamento para agente menos tóxico ou mesmo terapêutica de manutenção. A manutenção é uma estratégia já considerada em vários tipos de cancros, com o objetivo de aumentar sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global, sem compromisso na qualidade de vida dos doentes.

Até à data nenhuma terapêutica alvo foi aprovada especificamente no subgrupo de doentes com cancro do pâncreas e mutação germinativa BRCA 1/2 e especificamente como estratégia de manutenção.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas que têm adenocarcinoma metastático do pâncreas e não progrediram após um período mínimo de 16 semanas de tratamento com platina num regime em primeira linha de quimioterapia.	Olaparib	<ul style="list-style-type: none">• Melhores cuidados de suporte• Manutenção da quimioterapia previa até progressão ou toxicidade

Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<i>Olaparib</i> Dose: 300 mg duas vez por dia. Duração: Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
	Medicamento comparador	Sem tratamento específico
Outros elementos a	Medicamento em avaliação	NA

considerar na comparação	Medicamento comparador	NA
--------------------------	------------------------	----

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

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação Atribuída	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sobrevivência global	9	Crítico
Qualidade de vida	8	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	4	Importante
<i>Medidas de Segurança</i>		
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítico
Eventos adversos grau 3 ou 4	8	Crítico
Interrupção do tratamento por eventos adversos	7	Crítico
Eventos adversos	4	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação

- Estudo POLO ⁽¹⁾

Lista de estudos excluídos da avaliação:

- Não foi excluído nenhum estudo

Estudos incluídos na análise

- Estudo Polo ⁽¹⁾

Estudo prospetivo, multicêntrico, duplamente cego, de fase 3. Os doentes foram aleatorizados 3:2 para manutenção com olaparib vs placebo. Não foi realizada estratificação. A manutenção com olaparib teve início 4 a 8 semanas após a última dose de quimioterapia.

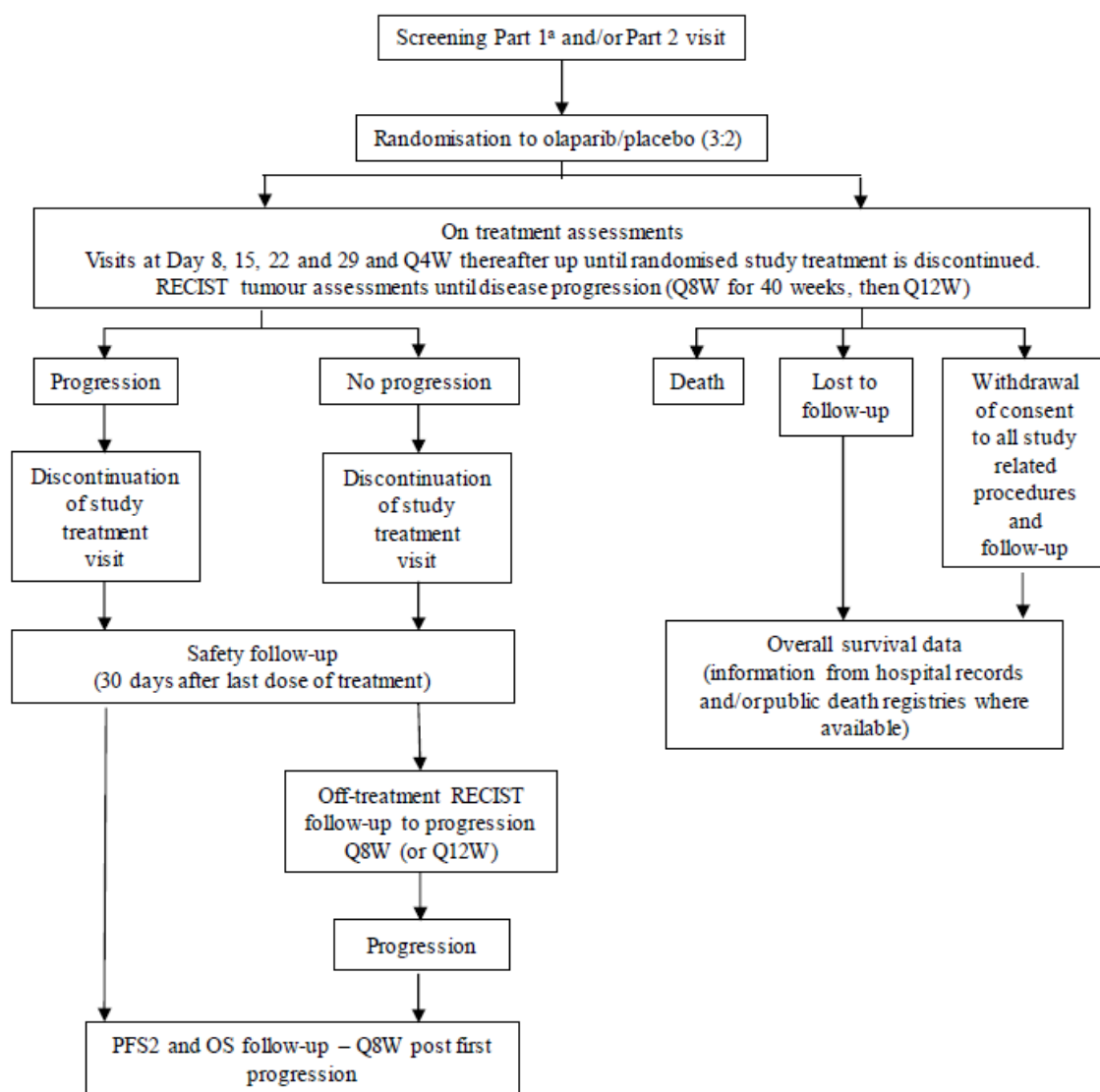
Crítérios de inclusão

Os principais critérios de inclusão para o estudo foram os seguintes:

- Indivíduos adultos (idade ≥ 18 anos);
- ADP confirmado por histologia ou citologia;
- Mutação BRCA 1 ou 2 germinativa;
- Doentes submetidos a 1ª linha de quimioterapia com período mínimo e contínuo de 16 semanas para carcinoma pâncreas metastizado;
- O platino poderia ter sido descontinuado em qualquer altura das 16 semanas devido a toxicidade, tendo que ter tido resolução para grau 1 (de acordo com CTCAE versão 4.0) antes de randomização, à exceção de alopecia, neuropatia periférica grau 3 e anemia grau 2;
- Funções hematológica, renal e hepática adequadas.

Desenho do estudo

A figura 1 mostra o desenho do estudo Polo.



^a Screening Part 1 only required if a patient's *gBRCAm* status was unknown.

BRCA breast cancer susceptibility gene; *gBRCAm* germline *BRCA* mutated; OS overall survival; PFS2 time from randomisation to second progression; Q4W every 4 weeks; Q8W every 8 weeks; Q12W every 12 weeks; RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.

Figura 1 – Desenho do estudo POLO

Outcomes do estudo

A tabela 4 mostra os outcomes definidos para o estudo POLO.

Tabela 4- Outcomes do estudo POLO

Objective			Variable
Priority	Type	Description	Description
Primary	Efficacy	To determine the efficacy of olaparib maintenance monotherapy compared to placebo by progression-free survival (PFS).	PFS: the time from randomisation until the date of objective radiological disease progression according to modified RECIST v1.1 or death (by any cause in the absence of disease progression) regardless of whether the patient withdrew from randomised therapy or received another anticancer therapy prior to disease progression.
Secondary	Efficacy	To determine the efficacy of olaparib maintenance monotherapy compared to placebo.	OS: the time from the date of randomisation until death due to 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. TFST: time to first subsequent therapy or death. TSST: time to second subsequent therapy or death. TDT: time to study treatment discontinuation or death. ORR: the number of with a BoR of CR and PR according to the BICR data divided by the number of patients in the treatment group with measurable disease at baseline. DCR: the percentage of patients who have at least 1 confirmed visit response of CR or PR or have demonstrated SD for at least 16 weeks prior to any evidence of progression.
Objective			Variable
Priority	Type	Description	Description
Secondary	Efficacy	To assess the effect of olaparib on HRQoL as measured by the EORTC QLQ-C30 global QoL scale.	EORTC QLQ-C30: a questionnaire (30 questions) used to evaluate disease symptoms, functional impacts (eg. physical functioning), and HRQoL and to characterise clinical benefit from the patient perspective.
Safety	Safety	To assess the safety and tolerability of olaparib maintenance monotherapy.	AEs, SAEs, DAEs, OAEs, laboratory, vital signs and ECGs.
Exploratory	Other	To assess the effect of olaparib on functioning as measured by the EORTC QLQ-C30 functioning domains (physical, role, cognitive, emotional and social). To assess the effect of olaparib on pancreatic adenocarcinoma symptoms as measured by the EORTC QLQ-PAN26 items and scales. To assess clinically relevant symptoms as measured by the EORTC QLQ-C30 and PAN26, including pain, fatigue, nausea, weight loss (or difficulty gaining weight/loss of appetite), jaundice. To assess change in performance status as measured by the ECOG performance status scale.	EORTC QLQ-C30: a questionnaire (30 questions) used to evaluate disease symptoms, functional impacts (eg. physical functioning), and HRQoL and to characterise clinical benefit from the patient perspective. EORTC QLQ-PAN26: a questionnaire comprised of 26 questions assessing pain, dietary changes, jaundice, altered bowel habit, emotional problems related to pancreatic adenocarcinoma, and other symptoms (cachexia, indigestion, flatulence, dry mouth, taste changes).

Fluxo dos doentes no estudo

Entre janeiro de 2015 e janeiro de 2019 foram considerados elegíveis para inclusão um total de 3315 doentes, dos quais 247 (7.5%) com mutação germinativa BRCA. Destes, 154 doentes foram randomizados: 92 doentes para o grupo do olaparib e 62 doentes para o grupo do placebo (Figura 2).

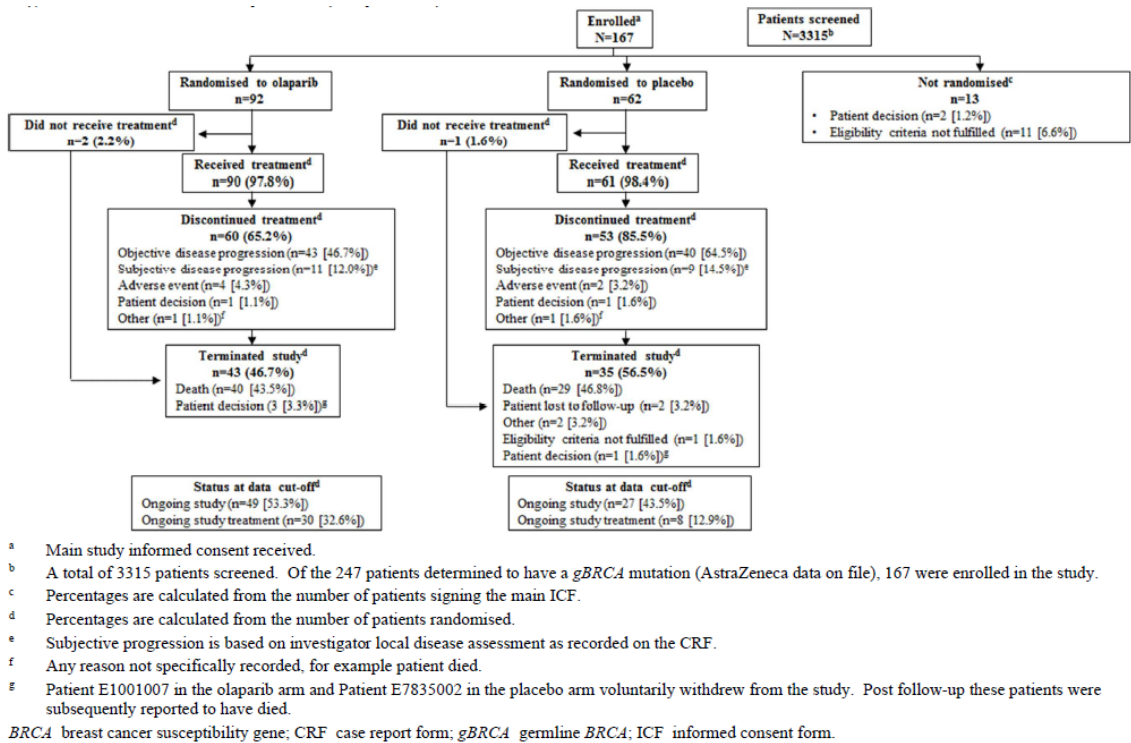


Figura 2 - Fluxo dos doentes no estudo POLO

No braço de intervenção foi administrado olaparib 300 mg, via oral, 2x ao dia, e, no braço controlo placebo.

As características da população incluída estavam equilibradas entre os braços de interesse e estão descritas na tabela 5.

Tabela 5 Características dos doentes incluídos no estudo POLO

		Olaparib 300 mg bd (N=92)	Placebo (N=62)	Total (N=154)
Age (years)	n	92	62	154
	Mean	58.2	56.4	57.5
	Standard deviation	10.27	9.07	9.81
	Median	57.0	57.0	57.0
	Min	37	36	36
	Max	84	75	84
Age group (years), n (%)	35 to 44	8 (8.7)	7 (11.3)	15 (9.7)
	45 to 54	27 (29.3)	20 (32.3)	47 (30.5)
	55 to 64	29 (31.5)	22 (35.5)	51 (33.1)
	65 to 74	24 (26.1)	12 (19.4)	36 (23.4)
	75 to 84	4 (4.3)	1 (1.6)	5 (3.2)
Sex, n (%)	Male	53 (57.6)	31 (50.0)	84 (54.5)
	Female	39 (42.4)	31 (50.0)	70 (45.5)
Race, n (%)	White	82 (89.1)	59 (95.2)	141 (91.6)
	Black or African American	5 (5.4)	0	5 (3.2)
	Asian	4 (4.3)	2 (3.2)	6 (3.9)
	American Indian or Alaskan Native	1 (1.1)	0	1 (0.6)
	Other	0	1 (1.6)	1 (0.6)
Ethnic group, n (%)	Hispanic or Latino	4 (4.3)	2 (3.2)	6 (3.9)
	Not Hispanic or Latino	88 (95.7)	60 (96.8)	148 (96.1)

	Olaparib 300 mg bd (N=92)	Placebo (N=62)	Total (N=154)
Time from original diagnosis to randomisation (months)			
n	91	61	152
Median	6.87	6.97	6.93
Minimum, Maximum	3.6, 38.4	4.1, 30.2	3.6, 38.4
Histology type at diagnosis, n (%)			
Adenocarcinoma (not otherwise specified)	53 (57.6)	37 (59.7)	90 (58.4)
Pancreatic adenocarcinoma	38 (41.3)	17 (27.4)	55 (35.7)
Adenocarcinoma: acinar	0	4 (6.5)	4 (2.6)
Adenocarcinoma: papillary	0	1 (1.6)	1 (0.6)
Adenocarcinoma: solid with mucus formation	0	1 (1.6)	1 (0.6)
Not affected ^a	0	1 (1.6)	1 (0.6)
Missing	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)
Primary tumour location at diagnosis			
Pancreas	91 (98.9)	61 (98.4)	152 (98.7)
Missing	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)
Any general or specific site of metastasis prior to chemotherapy ^b			
No	0	0	0
Yes	89 (96.7)	61 (98.4)	150 (97.4)
Missing	3 (3.3)	1 (1.6)	4 (2.6)
Site of metastasis prior to chemotherapy			
Liver	61 (66.3)	48 (77.4)	109 (70.8)
Lymph node	22 (23.9)	13 (21.0)	35 (22.7)
Lung	10 (10.9)	5 (8.1)	15 (9.7)
Peritoneum	10 (10.9)	5 (8.1)	15 (9.7)
Other	8 (8.7)	5 (8.1)	13 (8.4)
Bone	2 (2.2)	2 (3.2)	4 (2.6)
Adrenal gland	2 (2.2)	1 (1.6)	3 (1.9)
Gastrointestinal system	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (1.9)
Ascites	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)
Mediastinum	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)
Extent of disease at baseline			
Metastatic ^c	87 (94.6)	55 (88.7)	142 (92.2)
Biliary stent at baseline			
Presence of biliary stent	1 (1.1)	4 (6.5)	5 (3.2)
Absence of biliary stent	91 (98.9)	58 (93.5)	149 (96.8)

	Olaparib 300 mg bd (N=92)	Placebo (N=62)	Total (N=154)
ECOG performance status at baseline			
(0) Normal activity	65 (70.7)	38 (61.3)	103 (66.9)
(1) Restricted activity	25 (27.2)	23 (37.1)	48 (31.2)
Missing	2 (2.2)	1 (1.6)	3 (1.9)
<i>BRCA</i> status previously known (local result available) at baseline			
Known	30 (32.6) ^d	17 (27.4)	47 (30.5) ^d
Unknown	62 (67.4) ^d	45 (72.6)	107 (69.5) ^d
Locally reported <i>BRCA</i> status at baseline			
<i>BRCA</i> mutated ^e	30 (32.6)	16 (25.8)	46 (29.9)
<i>BRCA1</i>	10 (10.9)	5 (8.1)	15 (9.7)
<i>BRCA2</i>	19 (20.7)	11 (17.7)	30 (19.5)
Both <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i>	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Missing ^f	62 (67.4)	46 (74.2)	108 (70.1)
Myriad reported <i>BRCA</i> status at baseline			
<i>BRCA</i> mutated ^e	89 (96.7)	61 (98.4)	150 (97.4)
<i>BRCA1</i>	29 (31.5)	16 (25.8)	45 (29.2)
<i>BRCA2</i>	59 (64.1)	45 (72.6)	104 (67.5)
Both <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i>	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Missing	3 (3.3)	1 (1.6)	4 (2.6)

A duração mediana de quimioterapia de primeira linha foi de 5,0 meses no grupo olaparib e de 5,1 meses no grupo placebo.

Variantes de FOLFIRINOX foram os regimes de quimioterapia mais utilizados em primeira linha (83,8%) e 33,1% dos doentes tinham recebido tratamento de primeira linha durante >6 meses. Não houve limites na duração máxima da terapia com platina anterior permitida antes da admissão no ensaio. Era permitido um regime modificado se os doentes tivessem recebido pelo menos 16 semanas de tratamento com platina.

À data de cut-off para análise final, 15 de janeiro de 2019, 30 doentes ainda se mantinham a receber olaparib e 8 placebo.

A análise do *endpoint* primário foi realizado quando 104 dos 154 doentes tiveram progressão de doença ou morreram.

Resultados de eficácia

Sobrevivência Livre de Progressão (SLP)

A sobrevivência livre de progressão mediana foi superior no grupo tratado com olaparib comparativamente ao grupo placebo: 7.4 meses vs 3.8 meses, com um risco de progressão de doença ou morte 47% inferior no grupo de intervenção face ao grupo controlo (HR=0,53; IC95% 0.35-0.82, p=0.004). A partir dos 6 meses de follow-up verificou-se uma percentagem acima do dobro nos doentes que estavam vivos e sem progressão de doença e tratados com olaparib comparativamente ao grupo placebo. (Figura 3).

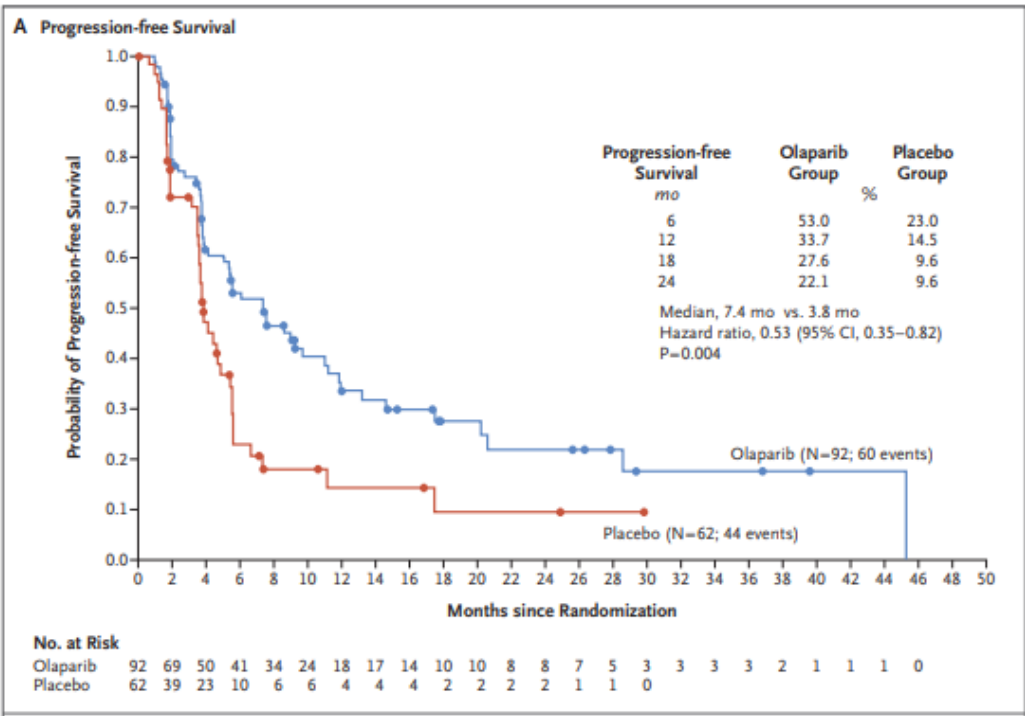


Figura 3 - Curva Kaplan-Meier de Sobrevivência Livre de Progressão (SLP)

Na análise de subgrupos de SLP pré-planeada, verifica-se benefício de olaparib em todos, sem evidência de diferenças. (Figura 4)

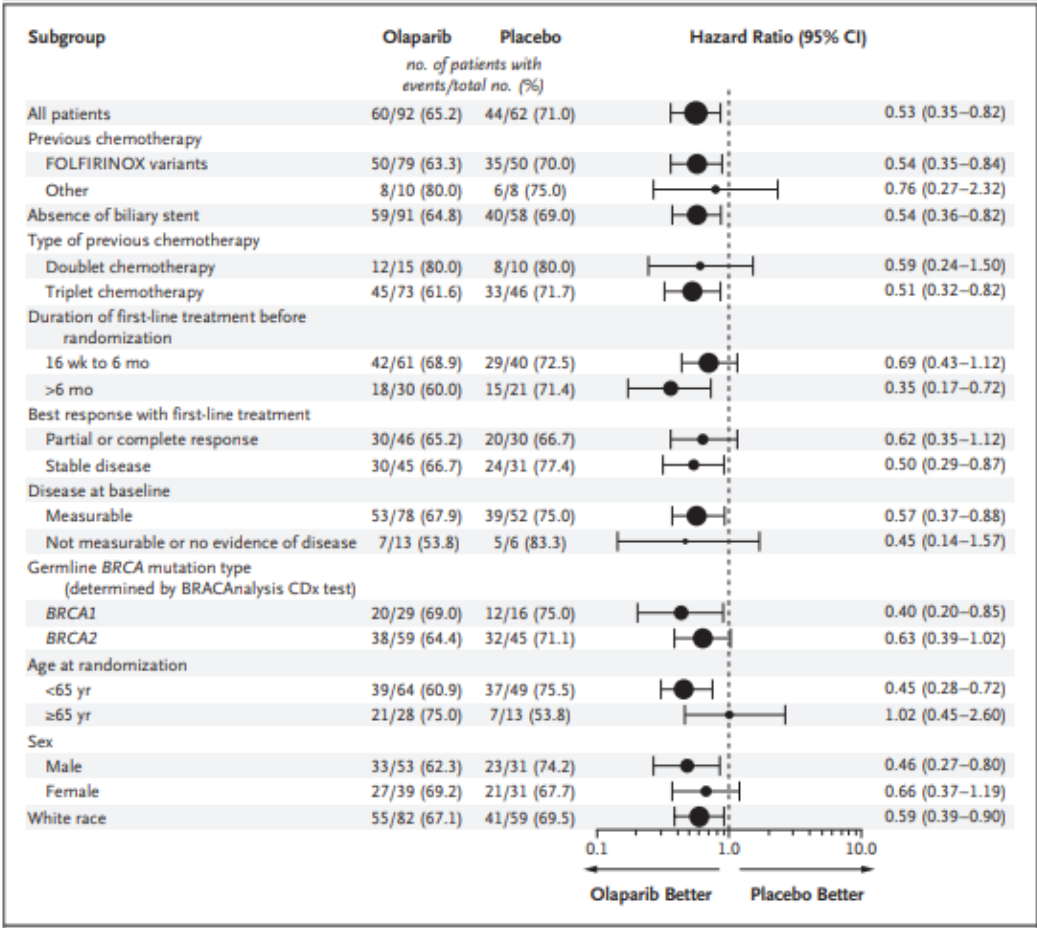


Figura 4 - Análise de subgrupos de SLP

Sobrevivência Global (SG)

À data da análise os resultados da SG eram ainda imaturos, pois tinham ocorrido apenas 71 dos 154 (46%) eventos necessários para a análise deste outcome.

Não foi verificada diferença na sobrevivência global entre os grupos: SG mediana de 18.9 meses no grupo olaparib e SG 18.1 meses no grupo placebo (HR=0,91; IC95%:0.56-1.46, p=0.68). (figura 5)

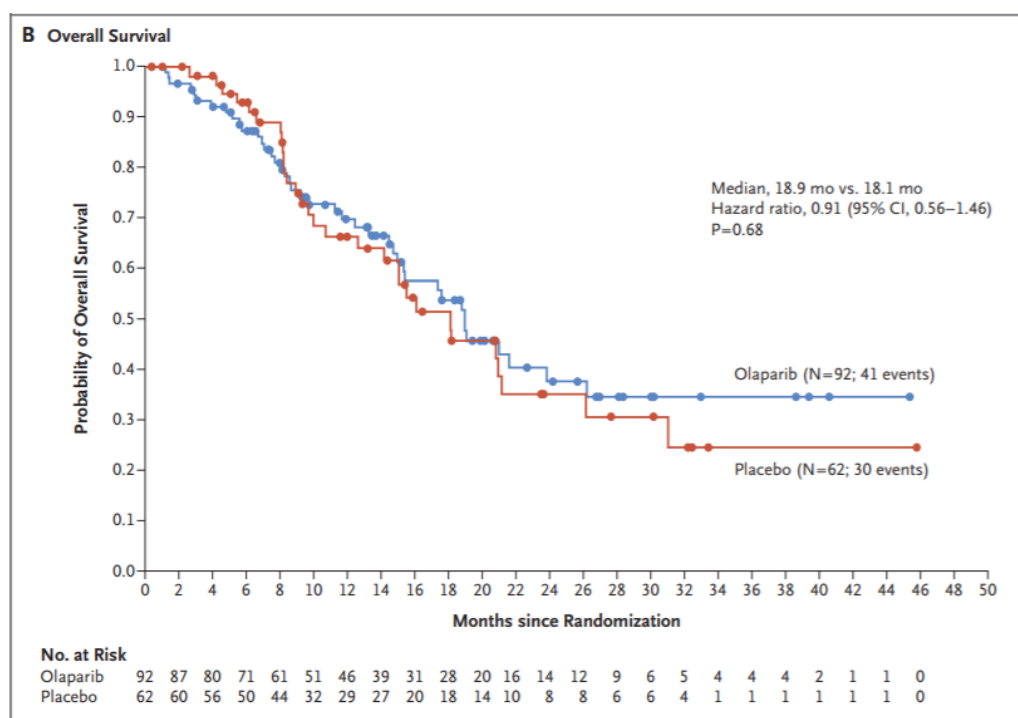


Figura 5 - Curva Kaplan-Meier de Sobrevivência Global

Sobrevivência Livre de Segunda Progressão (SLSP)

A mediana da sobrevivência livre de segunda progressão, definida como tempo de randomização até segunda progressão (radiológica ou progressão sintomática) ou morte, foi de 13.2 meses para o grupo olaparib e 9.2 meses para o grupo placebo (HR=0,76; IC95%: 0.46-1.23).

Taxa de Resposta

Considerando doentes com doença mensurável à data a randomização, a taxa de resposta, baseada em avaliação central independente, foi de 23% no grupo olaparib (18 de 78 doentes) e 12% no grupo placebo (6 de 52 doentes) (OR, 2.30; IC95%:0.89-6.76).

A duração mediana de resposta foi de 24.9 meses no grupo de intervenção (IC95%:14.8-não passível de cálculo) e de 3.7 meses no grupo de controlo (IC95%:2.1-não passível de cálculo).

O tempo mediano até resposta foi de 5.4 meses para os doentes tratados com olaparib e 3.6 meses para o grupo de controlo.

Qualidade de Vida

A análise da qualidade de vida com recurso ao questionário EORTC QLQ-C30, não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, com uma diferença estimada de -2,47 (IC 95% -7,27 a 2,33), $p=0,310$.

Resultados de segurança

Os eventos adversos encontram-se resumidos na tabela 6.

Tabela 6 – Resumo dos eventos adversos relacionados com o tratamento

Variable	Olaparib (N= 91)		Placebo (N= 60)		Between-Group Difference (95% CI)	
	Any Grade	Grade ≥ 3 number (percent)	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3 percentage points
Adverse event						
Any	87 (96)	36 (40)	56 (93)	14 (23)	2 (-5 to 12)	16 (-0.02 to 31)
Fatigue or asthenia	55 (60)	5 (5)	21 (35)	1 (2)	25 (7 to 41)	4 (-4 to 11)
Nausea	41 (45)	0	14 (23)	1 (2)	22 (4 to 36)	-2 (-9 to 3)
Anemia†	25 (27)	10 (11)	10 (17)	2 (3)	11 (-3 to 24)	8 (-2 to 17)
Abdominal pain	26 (29)	2 (2)	15 (25)	1 (2)	4 (-12 to 18)	1 (-8 to 6)
Diarrhea	26 (29)	0	9 (15)	0	14 (-1 to 26)	NC
Decreased appetite	23 (25)	3 (3)	4 (7)	0	19 (5 to 30)	3 (-3 to 9)
Constipation	21 (23)	0	6 (10)	0	13 (-0.02 to 25)	NC
Vomiting	18 (20)	1 (1)	9 (15)	1 (2)	5 (-9 to 17)	-1 (-8 to 5)
Back pain	17 (19)	0	10 (17)	1 (2)	2 (-12 to 14)	-2 (-9 to 3)
Arthralgia	14 (15)	1 (1)	6 (10)	0	5 (-7 to 16)	1 (-5 to 6)
Interruption of intervention owing to adverse event	32 (35)	NA	3 (5)	NA	30 (17 to 42)	NA
Dose reduction owing to adverse event	15 (16)	NA	2 (3)	NA	13 (2 to 23)	NA
Discontinuation of intervention owing to adverse event	5 (5)	NA	1 (2)	NA	4 (-4 to 11)	NA

The table includes adverse events of any grade that occurred in at least 15% of the patients in the safety population of either trial group during the trial intervention or up to 30 days after discontinuation of the trial intervention. Adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. NA denotes not applicable, and NC not calculated. The anemia category includes anemia, decreased hemoglobin level, decreased red-cell count, decreased hematocrit, erythropenia, macrocytic anemia, normochromic anemia, normochromic normocytic anemia, and normocytic anemia.

No total, a taxa de eventos adversos de qualquer grau foi de 96% no braço do olaparib e de 93% no braço do placebo, o que corresponde a uma diferença de 2 pontos percentuais (IC95%: -5 a 12).

A taxa de eventos adversos graves (grau ≥ 3) foi de 40% no braço do olaparib e de 23% no braço do placebo, o que corresponde a uma diferença de 16 pontos percentuais (IC95%: - 0.02 a 31). Os eventos adversos grau ≥ 3 mais comuns no olaparib foram a anemia e a fadiga.

A taxa de abandono por evento adverso foi de 5% no braço do olaparib e de 2% no braço do placebo, o que corresponde a uma diferença de 4 pontos percentuais (IC95%: - 4 a 11).

A taxa de mortalidade associada ao tratamento foi de 0% (não foram registradas mortes relacionadas com eventos adversos).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevida global (Crítico 9)

- No estudo POLO não foi verificada diferença na sobrevivência global entre os grupos: SG mediana de 18.9 meses no grupo olaparib e SG 18.1 meses no grupo placebo (HR=0,91; IC95%:0.56-1.46, p=0.68).
- Salienta-se que os resultados da SG são ainda imaturos na altura da análise.
- Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do olaparib no outcome sobrevida global.

Qualidade de vida (Crítico 9)

- No estudo POLO, na análise da qualidade de vida com recurso ao questionário EORTC QLQ-C30, não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, com uma diferença estimada de -2,47 (IC 95% -7,27 a 2,33), p=0,310.
- Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do olaparib no outcome qualidade de vida.

Sobrevida livre de progressão (Importante 6)

- A sobrevivência livre de progressão mediana foi superior no grupo tratado com olaparib comparativamente ao grupo placebo: 7.4 meses vs 3.8 meses, com um risco de progressão de doença ou morte 47% inferior no grupo de intervenção face ao grupo controlo (HR=0,53; IC95% 0.35-0.82, p=0.004).
- Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do olaparib no outcome sobrevivida livre de progressão.

Taxa de resposta (Importante 4)

- Considerando doentes com doença mensurável à data a randomização, a taxa de resposta, baseada em avaliação central independente, foi de 23% no grupo olaparib (18 de 78 doentes) e 12% no grupo placebo (6 de 52 doentes) (OR, 2.30; IC95%:0.89-6.76).
- Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do olaparib no outcome taxa de resposta.

Mortalidade relacionada com o tratamento (Crítico - 9)

- Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

Eventos adversos grau 3 ou 4 (Crítico - 8)

- A taxa de eventos adversos graves (grau ≥ 3) foi de 40% no braço do olaparib e de 23% no braço do placebo, o que corresponde a uma diferença de 16 pontos percentuais (IC95%: - 0.02 a 31). Os eventos adversos grau ≥ 3 mais comuns no olaparib foram a anemia e a fadiga.
- Assim, não existe evidência de dano adicional significativo do olaparib.

Interrupção do tratamento por eventos adversos (Crítico - 7)

- A taxa de abandono por evento adverso foi de 5% no braço do olaparib e de 2% no braço do placebo, o que corresponde a uma diferença de 4 pontos percentuais (IC95%: - 4 a 11).
- Assim, não existe evidência de dano adicional significativo do olaparib.

Eventos adversos (Importante – 4)

- A taxa de eventos adversos de qualquer grau foi de 96% no braço do olaparib e de 93% no braço do placebo, o que corresponde a uma diferença de 2 pontos percentuais (IC95%: -5 a 12).
- Assim, não existe evidência de dano adicional significativo do olaparib.

7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência submetida é elevada para o outcome sobrevida livre de progressão, sendo moderada para a qualidade de vida (dada a perda de alguns doentes para avaliação) e baixa para a sobrevida global e taxa de resposta (dada a imaturidade e o reduzido número de doentes com os outcomes).

Para a avaliação de segurança a qualidade da evidencia é elevada.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do olaparib “*em monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas que têm adenocarcinoma metastático do pâncreas e não progrediram após um período mínimo de 16 semanas de tratamento com platina num regime em primeira linha de quimioterapia.*”

Observou-se que a empresa submeteu para avaliação o estudo POLO que é adequado para avaliar de forma comparativa o olaparib.

Constatou-se que no estudo POLO a sobrevivência livre de progressão mediana foi superior no grupo tratado com olaparib comparativamente ao grupo placebo: 7.4 meses vs 3.8 meses, com um risco de progressão de doença ou morte 47% inferior no grupo de intervenção face ao grupo controlo (HR=0,53;

IC95% 0.35-0.82, $p=0.004$). Não existe diferença na qualidade de vida, taxa de resposta ou sobrevida global.

Salienta-se que os dados da sobrevida global são imaturos, não sendo a decisão tomada com base neste outcome.

Observou-se que existem limitações associadas à qualidade de vida que se mantém em níveis estáveis ao longo do estudo, o que é espectável numa terapêutica de manutenção.

Observou-se também que não foram evidenciados problemas de segurança consideráveis com a terapêutica de manutenção do olaparib.

Concluiu-se que existe prova de valor terapêutico acrescentado não quantificável do olaparib face a melhores cuidados de suporte na indicação em avaliação.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo POLO, prospetivo, multicêntrico, duplamente cego, de fase 3, tendo os doentes sido aleatorizados para manutenção com olaparib ou placebo;
- No estudo POLO a sobrevivência livre de progressão mediana foi superior no grupo tratado com olaparib comparativamente ao grupo placebo: 7.4 meses vs 3.8 meses, com um risco de progressão de doença ou morte 47% inferior no grupo de intervenção face ao grupo controlo (HR=0,53; IC95% 0.35-0.82, $p=0.004$). Não existe diferença na qualidade de vida, taxa de resposta ou sobrevida global;
- Não foram evidenciados problemas de segurança consideráveis com a terapêutica de manutenção do olaparib.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do olaparib “*em monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas que têm adenocarcinoma metastático do pâncreas e não progrediram após um período mínimo de 16 semanas de tratamento com platina num regime em primeira linha de quimioterapia.*”

Concluiu-se que existe prova de valor terapêutico acrescentado não quantificável do olaparib face a melhores cuidados de suporte na indicação em avaliação.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo POLO, prospetivo, multicêntrico, duplamente cego, de fase 3, tendo os doentes sido aleatorizados para manutenção com olaparib ou placebo;
- No estudo POLO a sobrevivência livre de progressão mediana foi superior no grupo tratado com olaparib comparativamente ao grupo placebo: 7.4 meses vs 3.8 meses, com um risco de progressão de doença ou morte 47% inferior no grupo de intervenção face ao grupo controlo (HR=0,53; IC95% 0.35-0.82, p=0.004). Não existe diferença na qualidade de vida, taxa de resposta ou sobrevida global;
- Não foram evidenciados problemas de segurança consideráveis com a terapêutica de manutenção do olaparib.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento olaparib em monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas que têm adenocarcinoma metastático do pâncreas e não progrediram após um período mínimo de 16 semanas de tratamento com platina, num regime em primeira linha de quimioterapia.

O comparador foram os melhores cuidados de suporte e manutenção da quimioterapia prévia.

Foi utilizada uma abordagem de sobrevivência particionada. A estrutura do modelo considerou três estádios relevantes - livre de progressão, progressão da doença e morte. Os parâmetros de efetividade utilizados foram o tempo em tratamento (ToT), a sobrevivência livre de progressão (PFS) e a sobrevivência global (OS). Todos os dados utilizados para informar a parametrização destes indicadores foram estimados a partir dos dados do ensaio POLO. O modelo considerou também as reações adversas do olaparib e do comparador, com base nos dados do ensaio POLO. O horizonte temporal escolhido foi de 20 anos.

A extrapolação das curvas de sobrevivência para os parâmetros de efetividade foi limitada aos dados do ensaio clínico a partir da semana 16 em diante. Os autores justificam a escolha do limiar da semana 16 com o resultado da observação das curvas Kaplan-Meier (KM) do ensaio POLO, onde se verifica que as mudanças mais evidentes no declive das curvas de risco ocorreram antes da semana 16.

Foram incluídas as reações adversas de grau 3 ou superior e que ocorreram em mais de 3% dos participantes do ensaio.

Para a qualidade de vida, foram utilizados os dados recolhidos com o questionário EQ-5D-5L durante o ensaio POLO. Foi aplicado o modelo van Hout crosswalk para gerar uma base de dados compatível com as tarifas de EQ-5D-3L do Reino Unido.

A medição de recursos foi baseada no ensaio POLO, valorizados com fontes oficiais para Portugal.

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

11. Conclusões

Concluiu-se que existe prova de valor terapêutico acrescentado não quantificável do olaparib face a melhores cuidados de suporte na indicação em avaliação.

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

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

12. Referências bibliográficas

- 12.1 RAFT elaborado pelo GAE datado de 15/11/2020
- 12.2 CSR do estudo POLO.
- 12.3 Dossier de VTA submetido pela empresa