

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LYNPARZA (OLAPARIB)

Tratamento adjuvante, em monoterapia ou em associação com terapia endócrina, de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco HER2-negativo previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante

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):

Lynparza - 56 Unidades Comprimido revestido por película, 100 mg, nº registo 5751029

Lynparza - 56 Unidades Comprimido revestido por película, 150 mg, nº registo 5751037

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Tratamento adjuvante, em monoterapia ou em associação com terapia endócrina, de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco* HER2-negativo previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.

*Entende-se por cancro da mama de alto risco, no contexto do financiamento de olaparib nesta indicação:

- doentes com cancro da mama com recetores hormonais positivos e HER-2 negativos com pelo menos 4 gânglios linfáticos positivos confirmados histologicamente, tratados com quimioterapia adjuvante;
- doentes com cancro da mama com recetores hormonais positivos e HER-2 negativos, sem resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante e um CPS + EG score de pelo menos 3;
- doentes com cancro da mama com recetores hormonais negativos e HER-2 negativos (triplo-negativos), com pelo menos 1 gânglio linfático axilar positivo ou com um tumor

- primário com pelo menos 2 cm, confirmados histologicamente e tratados com quimioterapia adjuvante;
- doentes com cancro da mama com recetores hormonais negativos e HER-2 negativos (triplo-negativos), com doença invasiva residual na mama ou nos gânglios linfáticos após quimioterapia neoadjuvante (sem resposta patológica completa).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA:

O medicamento Lynparza (Olaparib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento adjuvante, em monoterapia ou em associação com terapia endócrina, de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco HER2-negativo previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.

Face a terapêutica hormonal adjuvante / capecitabina, foi concluído existir evidência de valor terapêutico acrescentado moderado.

RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO

Este medicamento não se encontra financiado no tratamento adjuvante de doentes com cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais positivos ou negativos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante tendo obtido uma resposta patológica completa.

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 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.

O prognóstico de doentes com CM não é uniforme e varia em função da raça, estadio da doença, idade, grau histológico, expressão dos recetores hormonais (de estrogénios e de progesterona) e sobre expressão de HER2.

As mutações hereditárias BRCA representam cerca de 20-25% dos casos com suscetibilidade familiar e cerca de 5% dos cancros da mama a nível global. A prevalência mais elevada de mutações BRCA está associada ao diagnóstico em idade jovem e com história familiar de cancro da mama ou cancro do ovário. Entre os subtipos de cancro da mama, a frequência relativa de mutações BRCA é mais elevada no cancro da mama triplo negativo, mesmo na ausência de história familiar. Apesar disso, potencialmente há mais mulheres com doença HR positiva/HER2 negativa que apresentam mutações BRCA face às que têm cancro da mama triplo negativo, uma vez que a maioria dos cancros da mama são HR positivos/HER2 negativos (~73%).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O olaparib é um inibidor potente das enzimas da família poli(adenosina difosfato-ribose) polimerase (PARP) – PARP-1, PARP-2 e PARP-3 – humanas, e que demonstrou previamente inibição *in vitro* do crescimento de diversas linhas celulares tumorais e *in vivo* do crescimento tumoral, tanto em monoterapia como em combinação com esquemas de quimioterapia clinicamente estabelecidos.

As PARP são enzimas necessárias à reparação eficiente de quebras na cadeia simples do DNA. Quando o olaparib se liga ao sítio ativo da PARP associada ao DNA, evita a dissociação da PARP desta molécula e que é necessária ao mecanismo de reparação e, ao sequestrá-la no DNA, bloqueia este processo. Esta situação também potencia, nas células em replicação, a formação de quebras nas cadeias duplas (DSB) do DNA. Nas células ditas normais, a via de reparação por recombinação homóloga (HRR) é eficaz a reparar estas quebras nas cadeias duplas. Nas células tumorais que apresentam mutações nos proto-oncogenes BRCA1 ou BRCA2 (BRCA1/2), que carecem de componentes funcionais da HRR, as DSB não podem ser reparadas com precisão ou efetividade, levando a deficiências na recombinação homóloga (HRD). Em sua substituição, são ativadas vias alternativas mais suscetíveis a erros, que originam um elevado grau de instabilidade genómica nas células tumorais, que pode alcançar níveis intoleráveis e resultar na sua apoptose, uma vez que estas já apresentam maior quantidade de DNA danificado relativamente às células normais.

Os genes BRCA1 e BRCA2 codificam proteínas fundamentais para a reparação do DNA por recombinação homóloga. Os cancros da mama com mutações germinativas BRCA1 ou 2 que sejam patogénicas ou provavelmente patogénicas e apresentem inativação bi-alélicas demonstram, por si só, evidência de deficiência na via de reparação por HR. A ausência de uma via HRR totalmente funcional parece constituir também um dos principais determinantes da sensibilidade à platina no cancro do ovário, e possivelmente em outras neoplasias. Em modelos *in vivo* BRCA1/2-deficientes, a administração de olaparib após o tratamento com platina resultou num aumento da sensibilidade tumoral à quimioterapia, evidenciando a potencial utilidade clínica dos inibidores PARP nestes contextos.

A administração de quimioterapia neo(adjuvante) sistémica é amplamente recomendada na grande maioria dos tumores mamários precoces com mutações BRCA1/2 que sejam considerados de alto risco de recidiva após cirurgia. Os regimes terapêuticos mais utilizados são constituídos por antraciclinas e/ou taxanos, apesar de, em doentes selecionados, poder ser utilizado o protocolo CMF (ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracilo). Os regimes baseados em antraciclinas atualmente considerados como

standard of care são constituídos por combinações de dois medicamentos, sendo um deles uma antraciclina: doxorubicina e ciclofosfamida (AC); ou epirrubicina e ciclofosfamida (EC). A adição de taxanos aumenta a eficácia destas combinações, mas à custa de toxicidade adicional. Contudo, a sua utilização permite reduzir a dose total de antraciclina através do recurso a regimes sequenciais (AC-> T ou EC-> T), que são também muito menos tóxicos em relação a esquemas concomitantes, pelo que constituem habitualmente as opções de primeira escolha. Esquemas livres de antraciclina e baseados em taxanos, como o TC (docetaxel + ciclofosfamida), podem também constituir alternativa em doentes selecionados, apesar de apresentarem eficácia inferior à combinação entre antraciclina e taxanos.

Relativamente à utilização de platinas em contexto adjuvante, não existe evidência robusta da sua utilidade clínica, tanto em doentes não selecionados com cancro da mama triplo-negativo, como em portadores de mutações BRCA1/2, pelo que não se encontra recomendada. No entanto, em contexto neoadjuvante, a utilização de platinas no cancro da mama triplo negativo, está associada ao aumento da resposta patológica completa.

Adicionalmente, importa ainda referir que todos os tumores classificados como *luminal-like* – ou seja, positivos para os recetores de estrogénio – devem ser tratados com terapia hormonal (TH) sistémica, administrada oralmente, independentemente das restantes características do tumor e especificidades terapêuticas. Tumores BRCA1/2+ de alto risco de recidiva com esta classificação devem seguir também a recomendação de instituição de TH standard, pelo que aos tratamentos anteriormente descritos se adicionam em adjuvância os medicamentos clássicos desta estratégia: tamoxifeno ou um inibidor da aromatase (letrozol, anastrozol ou exemestano), onde a decisão terapêutica tem também em conta o status pré ou pós-menopáusico da doente.

De acordo com os resultados do estudo CREATE-X, doentes com cancro da mama triplo negativo, tratados com quimioterapia neoadjuvante e sem resposta patológica completa, podem ser tratados com um ano de tratamento adjuvante com capecitabina.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

	Subpopulação	Medicamento em avaliação	Comparador
1	Adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais positivos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.	Olaparib + terapêutica hormonal adjuvante	Terapêutica hormonal adjuvante
2	Adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais negativos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante tendo obtido uma resposta patológica completa ou tratados com quimioterapia adjuvante.	Olaparib	Vigilância
3	Adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais negativos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante, não tendo obtido uma resposta patológica completa	Olaparib	Capecitabina

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p><u><i>Olaparib</i></u></p> <p>Dose: 300mg 2x/dia, per os.</p> <p>Duração: 1 ano</p>
	Medicamento comparador	<p><u><i>Tamoxifeno</i></u></p> <p>Dose: 20 mg por dia, per os</p> <p><u><i>Anastrozol</i></u></p> <p>Dose: 1 mg por dia, per os</p> <p><u><i>Letrozol</i></u></p> <p>Dose: 2,5 mg por dia, per os</p> <p><u><i>Exemestano</i></u></p> <p>Dose: 25 mg por dia, per os</p> <p><u><i>Goserrelina</i></u></p> <p>Dose: 3,6 mg sc de 28 em 28 dias</p> <p><u><i>Capecitabina</i></u></p> <p>Dose: 1250 mg/m² administrados duas vezes por dia (2000 - 2500 mg/m²/dia) durante 14 dias, seguida de um período de descanso de 7 dias, per os.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Medicamento oral.
	Medicamento comparador	Medicamento orais, exceto a goserrelina, que pode necessitar da administração (mensal) por um profissional de saúde.

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

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

Medida de avaliação	Classificação da Medida	Importância Relativa
Medidas de eficácia		
Sobrevivência Global	9	Crítico
Qualidade de Vida	9	Crítico
Sobrevivência Livre de Doença	6	Importante
Sobrevivência Livre de Doença Invasiva	6	Importante
Medidas de Segurança		
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica
Eventos adversos graves	8	Crítica
Abandono por eventos adversos	8	Crítica
Síndrome mielodisplásico ou leucemia mieloide aguda	8	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- 1- Estudo OlympiA.
- 2- RSL e comparação indireta submetidas pela empresa

Lista de estudos excluídos da avaliação:

- Não foram excluídos estudos da avaliação.

Estudo OlympiA

O OlympiA foi um estudo de fase 3 aleatorizado, multicêntrico e duplamente cego, que incluiu doentes com cancro da mama negativos para o HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) com mutações germinativas patogénicas ou variantes provavelmente patogénicas dos genes BRCA1 e BRCA2 e fatores clinico-patológicos de alto risco, após tratamento local e quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.

Desenho do estudo

Os doentes foram aleatorizados na razão de 1:1, para um ano de olaparib ou placebo. O *endpoint* primário era a sobrevivência livre de doença invasiva. Foram recrutados doentes de 420 centros em 23 países, incluindo Portugal.

Os doentes foram aleatorizados na razão de 1:1 para olaparib (300 mg) ou placebo, por via oral duas vezes por dia, durante 52 semanas. Os doentes foram estratificados de acordo com os recetores hormonais (positivos ou negativos), quimioterapia prévia (neoadjuvante ou adjuvante), utilização de regimes de quimioterapia contendo platinas (sim ou não) (Figura 1).

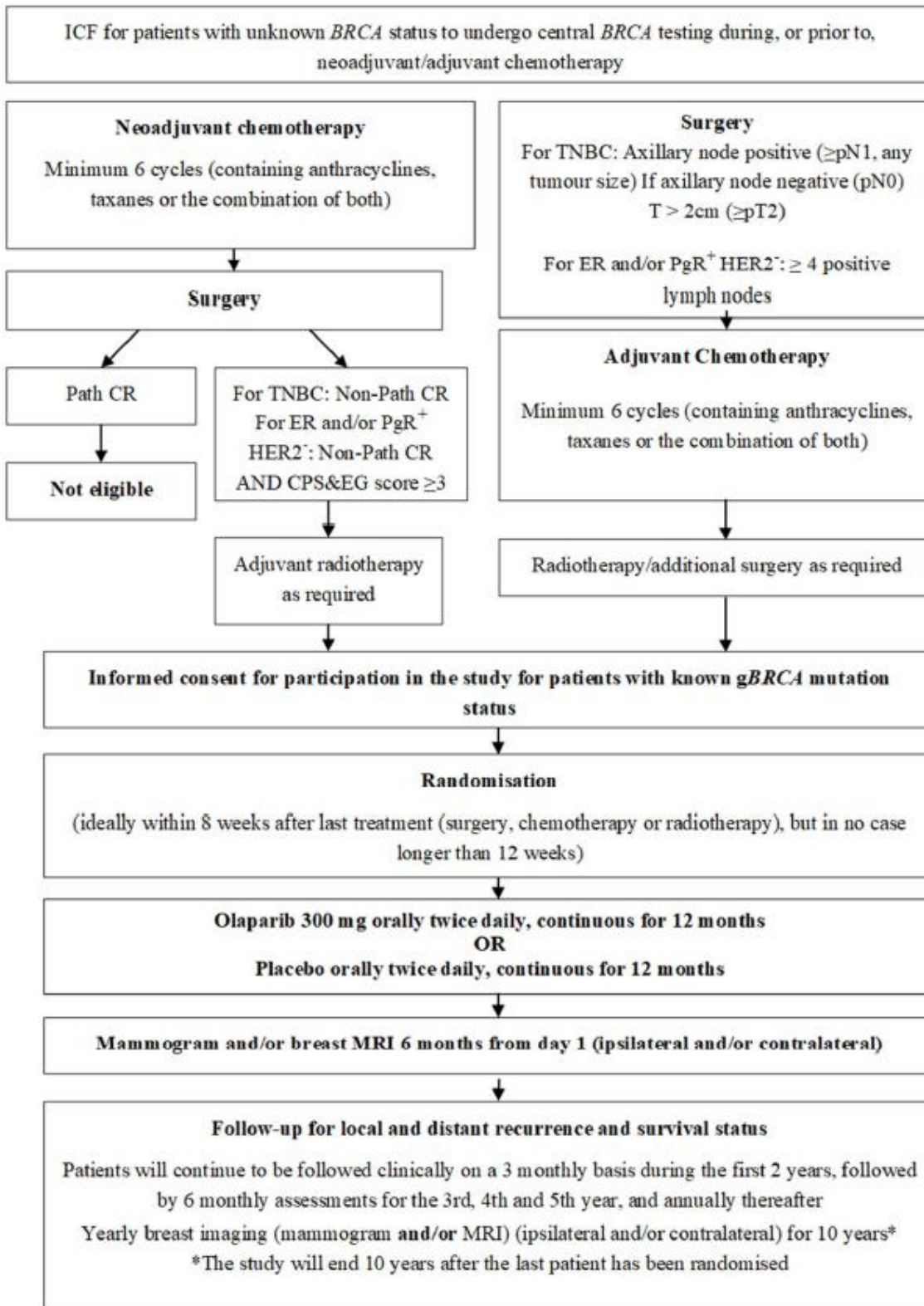


Figura 1 – Desenho do estudo

História e exame objetivo a cada 4 semanas nas primeiras 24 semanas e depois a cada 3 meses durante o primeiro ano, a cada 6 meses nos anos 3 a 5, depois anualmente.

Realizaram-se exames imagiológicos para determinar o aparecimento de doença metastática sempre que os sintomas, exame físico ou resultados laboratoriais sugeriram a possibilidade de recidiva da doença, segundo o critério do investigador.

Os doentes foram submetidos a mamografia, ressonância mamária ou ambos, anualmente.

Após um primeiro evento, os doentes foram seguidos até à primeira recidiva à distância (se não tiver sido o primeiro evento), metastização no sistema nervoso central, recidiva locorregional, cancro da mama contra-lateral, segundo tumor primário e sobrevivência.

Critérios de elegibilidade

Doentes com mutação germinativa BRCA1 ou BRCA2 considerada patogénica ou provavelmente patogénica, em testes locais ou centrais, com cancro da mama HER2-negativo de alto risco.

Foram elegíveis após completarem tratamento local (incluindo radioterapia) e quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, pelo menos duas semanas e não mais que 12 semanas, antes da entrada no estudo.

Foram considerados os resultados dos testes locais para o recetor de estrogénio, recetor de progesterona e para o HER2, para a determinação do status do recetor hormonal (*cut-off* para positividade $\geq 1\%$).

Os doentes deveriam ter completado pelo menos 6 ciclos de quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante contendo antraciclinas, taxanos ou ambos os fármacos. O tratamento com platinas foi permitido. Bifosfonatos adjuvantes e terapêutica endócrina adjuvante em doentes com recetores hormonais positivos foram administrados de acordo com as guidelines institucionais.

Não foi permitida quimioterapia adjuvante (após a cirurgia) em doentes tratados previamente com quimioterapia neoadjuvante. De salientar que na prática clínica em Portugal, doentes com cancro da mama triplo negativo que não tenham obtido uma resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante, são tratados com 6 a 8 ciclos de capecitabina adjuvante.

Doentes com cancro da mama triplo negativo tratados com quimioterapia adjuvante tinham de apresentar doença axilar ganglionar ou um tumor primário com pelo menos 2 cm no exame anatomo-patológico. Doentes com cancro da mama triplo negativo tratados com quimioterapia neoadjuvante tinham de apresentar doença invasiva residual na mama ou nos gânglios linfáticos (isto é, não podiam apresentar uma resposta patológica completa). Por este motivo, observa-se que não foi incluída no estudo uma parte da subpopulação 2 definida no PICO: doentes com cancro da mama triplo-negativo que apresentem uma resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante.

Doentes com cancro da mama com recetores hormonais positivos, Her2-negativo, tratados com quimioterapia adjuvante tinham de apresentar pelo menos 4 gânglios linfáticos positivos, confirmados histologicamente. Os doentes tratados com quimioterapia neoadjuvante, não podiam apresentar uma resposta patológica completa e deviam apresentar um CPS + EG *score* de pelo menos 3. Este *score* estima a probabilidade de recidiva de acordo com o estágio clínico e patológico, o recetor de estrogénio e o grau histológico (Tabela 1). Os *scores* variam entre 0 e 6, com valores mais elevados indicando pior prognóstico.

Medidas de eficácia e segurança

A medida de eficácia primária do estudo, sobrevivência livre de doença invasiva, foi definida como o tempo da aleatorização até à data da primeira ocorrência de um dos seguintes eventos: cancro da mama invasivo ipsilateral, doença invasiva locorregional, recorrência à distância, cancro da mama invasivo contra-lateral, segundo cancro primário invasivo, ou morte por qualquer causa. Doentes sem um evento documentado de doença invasiva ou morte foram censurados na última data em que foi documentada ausência de doença.

Os *endpoints* secundários incluíram sobrevivência livre de doença invasiva à distância, sobrevivência global e segurança.

Análise estatística

As análises de eficácia foram baseadas na população ITT (*intent-to-treat population*), que incluiu todos os doentes aleatorizados. As análises de sobrevivência foram realizadas pelo método de Kaplan-Meier. O modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox foi usado para estimar o *hazard ratio* (HR) e os intervalos de confiança

(IC), e a comparação da sobrevivência entre os grupos do estudo foi testado usando o teste de *log-rank* estratificado. A segurança foi analisada na população de doentes que recebeu pelo menos uma dose de olaparib ou placebo.

O estudo foi desenhado para uma amostra de 1800 doentes, sendo a análise primária realizada após 330 eventos de doença invasiva ou morte na população ITT. Estas condições iriam originar um poder de 90% para detetar um HR de 0,7, assumindo um nível de significância bilateral de 5%.

Foi planeada uma única análise interina da população ITT quando 165 eventos de doença invasiva ou morte ocorressem nos primeiros 900 doentes recrutados (coorte madura). Na análise interina, uma análise da coorte madura foi também pré-especificada e exigia um HR de magnitude semelhante para fornecer confiança na sustentabilidade do resultado ITT. Para controlar para o erro de tipo I na análise interina, os limites superiores baseados num procedimento de teste múltiplo hierárquico foram um valor P inferior a 0,005 para sobrevivência livre de doença invasiva, seguido de um valor P inferior a 0,005 para a sobrevivência livre de doença à distância, e um valor P inferior a 0,01 para sobrevivência global, com os intervalos de confiança para os HR seleccionados para igualar os níveis de significância necessários para cada medida na análise interina.

Resultados

Entre junho de 2014 e maio 2019, um total de 1836 doentes (incluindo 6 homens), foram aleatorizados para receber olaparib ou placebo.

Na data de *cut-off* de 27 de março de 2020, tinham sido observados um total de 284 eventos de doença invasiva ou morte (86% dos 330 eventos planeados para a análise primária), com um follow-up mediano de 2,5 anos (intervalo interquartil 1.5-3.5) na população ITT e 3,5 anos na coorte madura. Após a aleatorização, 10 doentes no grupo do Olaparib e 11 doentes no grupo placebo não iniciaram tratamento.

As características basais dos doentes estavam equilibradas entre os dois braços do estudo. De destacar que (Tabela 3 e 4):

- 82,2% dos doentes apresentavam cancro da mama triplo negativo;
- Metade foram tratados com quimioterapia adjuvante e outra metade com quimioterapia neoadjuvante, a maioria (93,7%) recebeu um regime contendo tanto antraciclina como taxanos;
- 26,5% dos doentes foram tratados com um regime de quimioterapia contendo platina;

- Nenhum doente fez quimioterapia adjuvante por doença residual, ou seja, nenhum dos doentes com cancro da mama triplo negativo que não obtiveram uma resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante, receberam tratamento com capecitabina adjuvante, que é *standard of care* em Portugal;
- No estudo Olympica, todos os participantes com recetores hormonais positivos tinham autorização para tratamento concomitante com terapêutica hormonal caso fosse clinicamente indicado. Esta população corresponde à Subpopulação 1 previamente definida no PICO pela CATS: “Adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais positivos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.” A proporção de doentes com estas características que foi tratado com terapêutica hormonal foi equivalente em ambos os braços: 86,9% no braço olaparib e 90,4% no braço placebo.

Tabela 3- Características demográficas dos doentes incluídos no estudo

	Number (%) of patients					
	Full analysis set			Myriad <i>gBRCAm</i> patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1836)	Olaparib 300 mg bd (N=777)	Placebo (N=762)	Total (N=1539)
Sponsor						
AstraZeneca	810 (87.9)	806 (88.1)	1616 (88.0)	673 (86.6)	659 (86.5)	1332 (86.5)
NRG	111 (12.1)	109 (11.9)	220 (12.0)	104 (13.4)	103 (13.5)	207 (13.5)
Geographic region						
North America	122 (13.2)	132 (14.4)	254 (13.8)	114 (14.7)	126 (16.5)	240 (15.6)
South America	16 (1.7)	12 (1.3)	28 (1.5)	14 (1.8)	12 (1.6)	26 (1.7)
Europe	481 (52.2)	452 (49.4)	933 (50.8)	466 (60.0)	437 (57.3)	903 (58.7)
Asia Pacific and South Africa ^a	302 (32.8)	319 (34.9)	621 (33.8)	183 (23.6)	187 (24.5)	370 (24.0)
Age (years) ^b						
Mean (SD)	43.0 (9.82)	43.6 (10.12)	43.3 (9.97)	43.0 (9.91)	43.8 (10.16)	43.4 (10.04)
Median (range)	42.0 (22-77)	43.0 (24-78)	42.0 (22-78)	42.0 (22-77)	43.0 (24-78)	42.0 (22-78)
Age groups						
<30 years	51 (5.5)	59 (6.4)	110 (6.0)	43 (5.5)	41 (5.4)	84 (5.5)
30-39 years	333 (36.2)	306 (33.4)	639 (34.8)	279 (35.9)	260 (34.1)	539 (35.0)
40-49 years	315 (34.2)	308 (33.7)	623 (33.9)	266 (34.2)	260 (34.1)	526 (34.2)
50-59 years	166 (18.0)	172 (18.8)	338 (18.4)	142 (18.3)	138 (18.1)	280 (18.2)
60-69 years	48 (5.2)	66 (7.2)	114 (6.2)	39 (5.0)	59 (7.7)	98 (6.4)
≥70 years	8 (0.9)	4 (0.4)	12 (0.7)	8 (1.0)	4 (0.5)	12 (0.8)
Age groups (alternative categorisation)						
<65 years	892 (96.9)	883 (96.5)	1775 (96.7)	752 (96.8)	731 (95.9)	1483 (96.4)
65-84	29 (3.1)	32 (3.5)	61 (3.3)	25 (3.2)	31 (4.1)	56 (3.6)
≥85	0	0	0	0	0	0
Sex						
Female	919 (99.8)	911 (99.6)	1830 (99.7)	775 (99.7)	758 (99.5)	1533 (99.6)
Male	2 (0.2)	4 (0.4)	6 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.5)	6 (0.4)

Tabela 4- Características basais da doença nos doentes incluídos no estudo

	Number (%) Patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1836)
Hormone Receptor Status			
TNBC ^a	753 (81.8)	758 (82.8)	1511 (82.3)
ER and/or PgR positive, HER2-negative	168 (18.2)	157 (17.2)	325 (17.7)
Prior Platinum			
No	674 (73.2)	677 (74.0)	1351 (73.6)
Yes	247 (26.8)	238 (26.0)	485 (26.4)
Prior Chemotherapy			
Adjuvant	461 (50.1)	455 (49.7)	916 (49.9)
Neoadjuvant	460 (49.9)	460 (50.3)	920 (50.1)
Prior Chemotherapy by Hormone Receptor Status			
Adjuvant TNBC	397 (43.1)	390 (42.6)	787 (42.9)
Adjuvant ER and/or PgR positive, HER2-negative	64 (6.9)	65 (7.1)	129 (7.0)
Neoadjuvant TNBC ^a	356 (38.7)	368 (40.2)	724 (39.4)
Neoadjuvant ER and/or PgR positive, HER2-negative	104 (11.3)	92 (10.1)	196 (10.7)
Baseline <i>BRCA</i> Status			
<i>BRCA1</i>	656 (71.2)	669 (73.1)	1325 (72.2)
<i>BRCA2</i>	260 (28.2)	238 (26.0)	498 (27.1)
<i>BRCA1&2</i>	2 (0.2)	5 (0.5)	7 (0.4)
No <i>gBRCA</i> mutation	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.3)
Missing	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Prior Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy for Primary Breast Cancer			
Anthracycline and taxane regimen	871 (94.6)	849 (92.8)	1720 (93.7)
Anthracycline regimen (without taxane)	7 (0.8)	13 (1.4)	20 (1.1)
Taxane regimen (without anthracycline)	43 (4.7)	52 (5.7)	95 (5.2)
Missing	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Primary Breast Cancer Surgery Prior to Randomisation			
Primary breast cancer surgery	921 (100.0)	913 (99.8)	1834 (99.9)
Non-conservative surgery	698 (75.8)	673 (73.6)	1371 (74.7)
Conservative surgery	223 (24.2)	240 (26.2)	463 (25.2)
Unknown ^b	0	2 (0.2)	2 (0.1)

^a Post randomisation 2 patients (included as TNBC) were found not to have confirmed negative HER2 status. These patients were captured as important protocol deviations in category 'No histologically confirmed non-metastatic primary invasive adenocarcinoma of the breast'.

^b E106578 (placebo) was reported to have right mastectomy (DCIS) in 2001 in the concomitant procedure of the eCRF, the patient received axillary lymph node dissection (pN1) prior to entering OlympiA study. E112449 (placebo) was reported to have occult breast carcinoma on the histology report and no visible tumour in the breast per MRI; the patient received axillary lymph node dissection (pN1) prior to entering OlympiA study.

bd = twice daily; *BRCA* = breast cancer susceptibility gene; eCRF = electronic case report form; ER = oestrogen receptor; *gBRCA* = germline *BRCA*; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; N = total number of patients; PgR = progesterone receptor; TNBC = triple negative breast cancer.

Resultados de Eficácia

O limite de eficácia foi ultrapassado na análise interina pré-especificada.

A percentagem de doentes vivos e livres de doença invasiva aos 3 anos foi de 85,9% no braço de olaparib e 77,1% no grupo placebo (diferença de 8,8%, IC 95% 4,5 – 13).

A sobrevivência livre de doença invasiva foi significativamente superior para o grupo tratado com olaparib do que para o grupo tratado com placebo (HR 0,58; IC 99,5% 0,41-0,82, $p < 0,001$). Eventos de doença invasiva ou morte foram reportados em 106 doentes no grupo do olaparib e 178 doentes no grupo placebo. A frequência de cada tipo de evento foi inferior com olaparib do que com placebo (Tabela 5 e Figura 2).

Tabela 5 – Sobrevivência livre de doença invasiva

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
Olaparib vs placebo		
Number of events (%)	106 (11.5)	178 (19.5)
Estimate of HR ^a	0.581	
99.5% CI for HR ^{b, c}	0.409, 0.816	
95% CI for HR ^{c, d}	0.455, 0.737	
log-rank test: p-value ^e	0.0000073	
Median clinical follow-up time, years ^f	2.3	2.5
Minimum/Maximum	0/5.5	0/5.5
Percentage (95% CI) of patients invasive disease free at ^g		
1 year	93.3 (91.4, 94.8)	88.4 (86.1, 90.4)
2 years	89.2 (86.8, 91.3)	81.5 (78.6, 84.0)
3 years	85.9 (82.8, 88.4)	77.1 (73.7, 80.1)

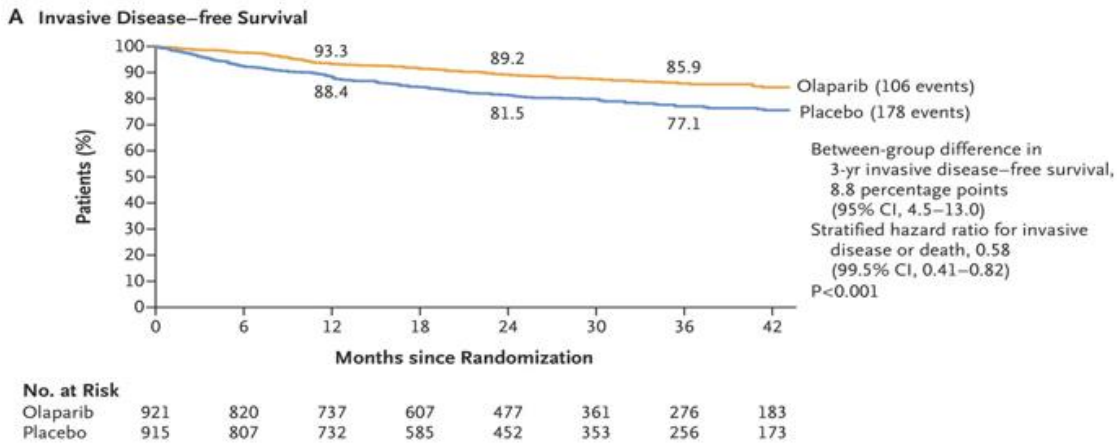


Figura 2 - Sobrevivência livre de doença invasiva

A análise de subgrupos da sobrevivência livre de doença invasiva foi consistente com a análise da população global (Figura 3).

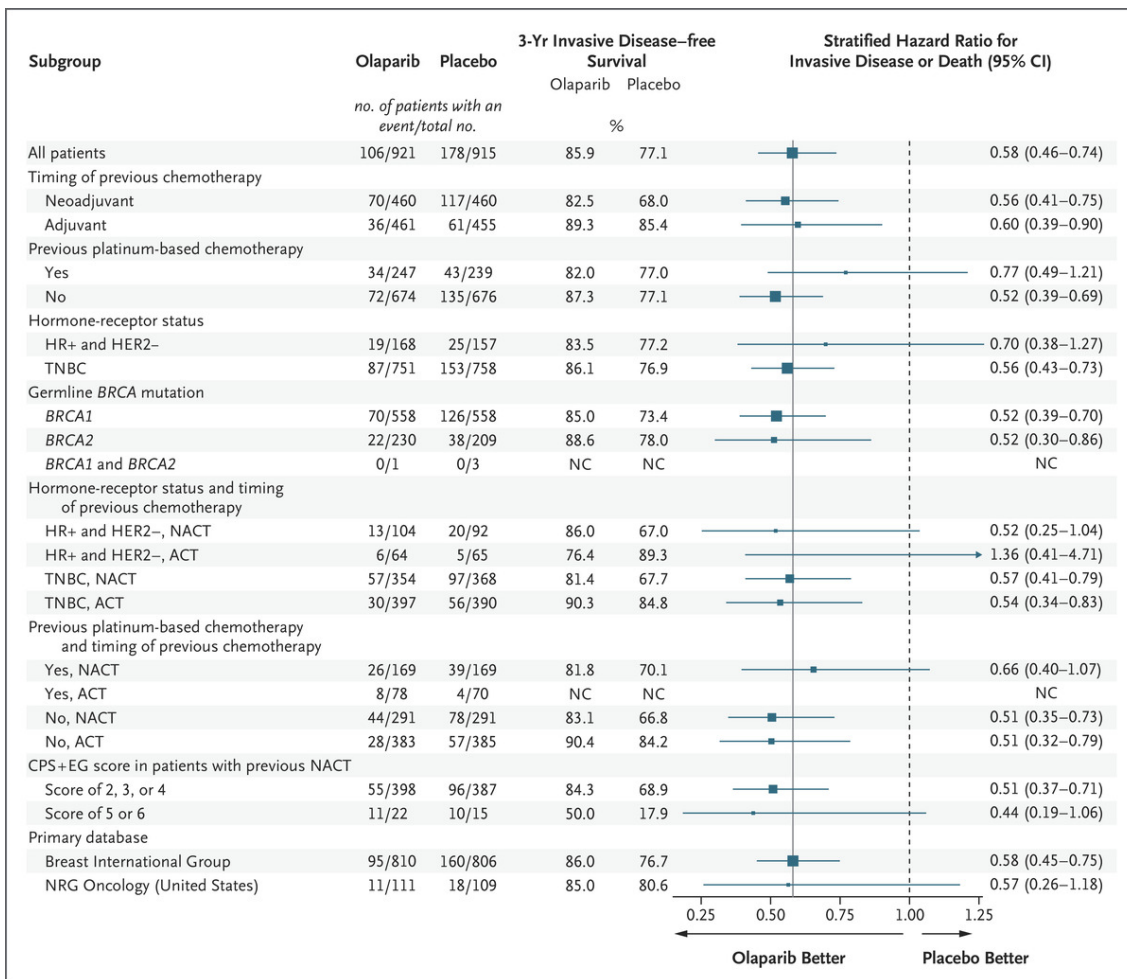


Figura 3 – Análise de Subgrupos da sobrevivência livre de doença invasiva.

A sobrevivência livre de doença à distância a 3 anos foi de 87,5% no grupo do olaparib e 80,4% no grupo placebo (diferença de 7,1%, IC 95% 3-11). A sobrevivência livre de doença à distância foi significativamente mais longa nos doentes tratados com olaparib do que nos tratados com placebo (HR 0,57, IC 95% 0,39 – 0,83; $p < 0,001$) (Tabela 6, Figura 4).

Tabela 6 – Sobrevivência livre de doença à distância

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
Olaparib vs placebo		
Number of events (%)	89 (9.7)	152 (16.6)
Estimate of HR ^a	0.574	
99.5% CI for HR ^{b, c}	0.392, 0.831	
95% CI for HR ^{b, d}	0.441, 0.744	
log-rank test: p-value ^e	0.0000257	
Median clinical follow-up time, years	2.3	2.5
Minimum/Maximum	0/5.5	0/5.5
Percentage (95% CI) of patients distant disease free at ^f		
1 year	94.3 (92.4, 95.6)	90.2 (88.1, 92.0)
2 years	90.0 (87.6, 92.0)	83.9 (81.2, 86.3)
3 years	87.5 (84.6, 89.9)	80.4 (77.2, 83.3)

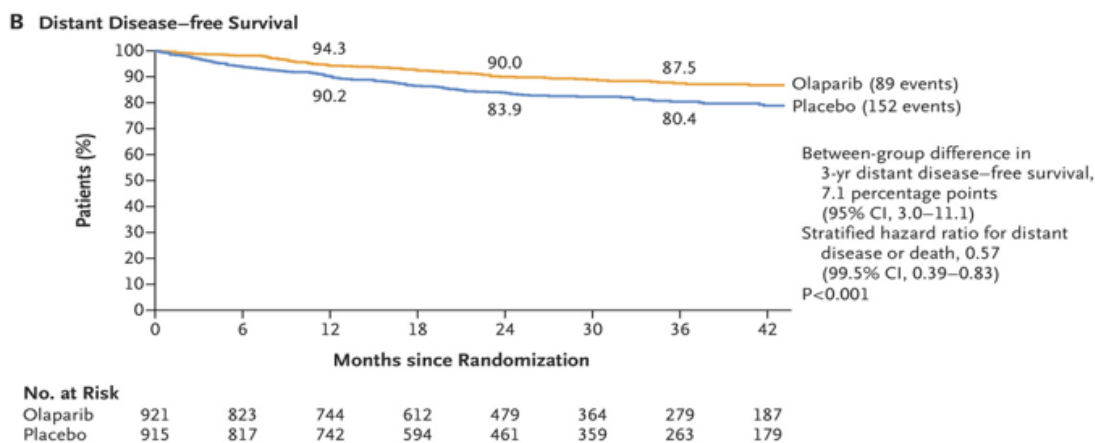


Figura 4 - Sobrevivência livre de doença à distância.

Foram reportadas menos mortes no grupo do olaparib (59) que no grupo do placebo (86), com um HR de 0,68 (IC 99%, 0,44-1,05; $p = 0.02$). No entanto, a diferença entre os grupos não ultrapassou o limite

pré-especificado para a significância de $p < 0,01$. A causa primária de morte foi cancro da mama em 55 de 59 doentes (93%) no grupo do olaparib e 82 em 86 (95%) no grupo placebo (Tabela 7, Figura 5).

Tabela 7 – Sobrevivência Global

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
Olaparib vs placebo		
Number of events (%)	59 (6.4)	86 (9.4)
Estimate of HR ^a	0.683	
99% CI for HR ^{b, c}	0.438, 1.053	
95% CI for HR ^{b, d}	0.488, 0.950	
log-rank test: p-value ^e	0.0236	
Number of deaths deemed attributable to breast cancer (%)	55 (6.0)	82 (9.0)
Median survival follow-up time, years	2.4	2.5
Minimum/Maximum	0/5.5	0/5.5
Percentage (95% CI) of patients alive at ^f		
1 year	98.1 (96.9, 98.8)	96.9 (95.5, 97.9)
2 years	94.8 (93.0, 96.2)	92.3 (90.1, 94.0)
3 years	92.0 (89.6, 93.9)	88.3 (85.4, 90.7)

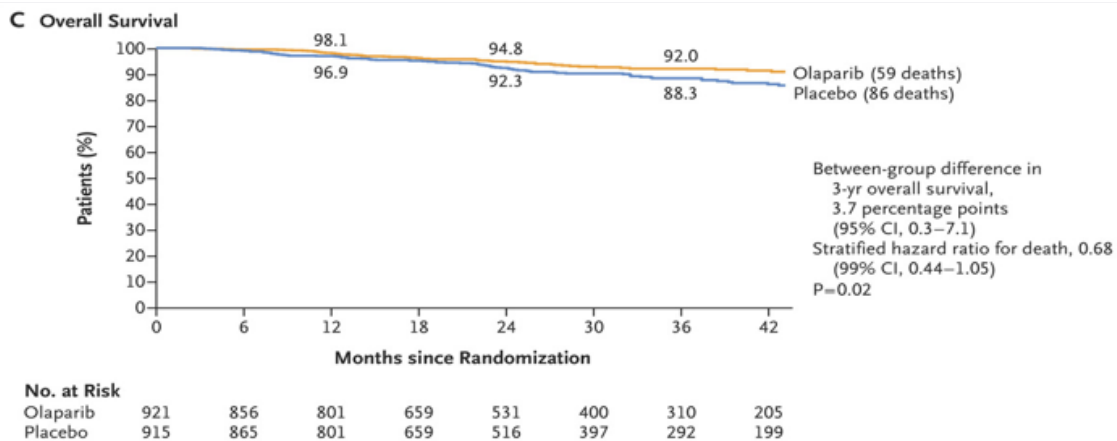


Figura 5 - Sobrevivência global.

A segunda análise interina ocorreu aos 330 eventos.

Olaparib aumentou significativamente a sobrevivência global versus placebo, com um HR de 0,68 (IC 98,5% 0,47-0,97, $p=0,009$). Observaram-se 75 mortes em 921 no braço do olaparib e 109 mortes em 915 doentes no braço do placebo; a sobrevivência global aos 4 anos foi de 89,8% versus 86,4% (diferença de 3,4%; IC 95% 0,1%-6,8%).

Observaram-se também os seguintes resultados para a sobrevivência livre de doença invasiva (IDFS) e sobrevivência livre de doença à distância (DDFS): IDFS HR=0,63 (IC 95% 0,50, 0,78); taxas de IDFS a 4 anos de 82,7% vs 75,4% (diferença de 7,3%; 95% CI 3,0%, 11,5%); DDFS HR=0,61; IC 95% 0,48, 0,77); taxas de DDFS a 4 anos de 86,5% vs 79,1% (diferença de 7,4%; IC 95% 3,6%, 11,3%).

Resultados de Segurança

Foram incluídos na análise de segurança, um total de 1815 doentes (911 no grupo do olaparib e 904 no grupo placebo).

O número médio de dias na dose de 300 mg duas vezes dia foi de 338 no grupo do olaparib e 358 no grupo placebo; a percentagem de doentes tratados com a dose ideal foi de 94,8% e 98,9%, respetivamente. A descontinuação precoce do regime do estudo ocorreu em 236 doentes (25,9%) no grupo do olaparib e 187 (20,7%) no grupo placebo.

Os eventos adversos que ocorreram em mais de 10% dos doentes em ambos os grupos estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8 – Eventos adversos que ocorreram em mais de 10% dos doentes

Adverse Event	Olaparib (N=911)				Placebo (N=904)			
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3†	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3‡
	<i>number of patients (percent)</i>							
Nausea	518 (56.9)	390 (42.8)	121 (13.3)	7 (0.8)	211 (23.3)	185 (20.5)	26 (2.9)	0
Fatigue	365 (40.1)	240 (26.3)	109 (12.0)	16 (1.8)	245 (27.1)	188 (20.8)	53 (5.9)	4 (0.4)
Anemia	214 (23.5)	68 (7.5)	67 (7.4)	79 (8.7)	35 (3.9)	19 (2.1)	13 (1.4)	3 (0.3)
Vomiting	206 (22.6)	160 (17.6)	40 (4.4)	6 (0.7)	74 (8.2)	64 (7.1)	10 (1.1)	0
Headache	180 (19.8)	145 (15.9)	33 (3.6)	2 (0.2)	152 (16.8)	120 (13.3)	31 (3.4)	1 (0.1)
Diarrhea	160 (17.6)	125 (13.7)	32 (3.5)	3 (0.3)	124 (13.7)	96 (10.6)	25 (2.8)	3 (0.3)
Decreased neutrophil count	146 (16.0)	36 (4.0)	66 (7.2)	44 (4.8)	59 (6.5)	17 (1.9)	35 (3.9)	7 (0.8)
Decreased white-cell count	143 (15.7)	41 (4.5)	75 (8.2)	27 (3.0)	52 (5.8)	27 (3.0)	22 (2.4)	3 (0.3)
Decreased appetite	119 (13.1)	101 (11.1)	16 (1.8)	2 (0.2)	53 (5.9)	45 (5.0)	8 (0.9)	0
Dysgeusia	107 (11.7)	101 (11.1)	6 (0.7)	0	38 (4.2)	36 (4.0)	2 (0.2)	0
Dizziness	104 (11.4)	91 (10.0)	12 (1.3)	1 (0.1)	67 (7.4)	61 (6.7)	5 (0.6)	1 (0.1)
Arthralgia	84 (9.2)	60 (6.6)	22 (2.4)	2 (0.2)	107 (11.8)	85 (9.4)	20 (2.2)	2 (0.2)

A tabela 9 mostra o resumo dos eventos adversos ocorridos durante o estudo.

Tabela 9 – Resumo dos eventos adversos importantes

Adverse Event	Olaparib (N=911)	Placebo (N=904)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	835 (91.7)	753 (83.3)
Serious adverse event	79 (8.7)	76 (8.4)
Adverse event of special interest†	30 (3.3)	46 (5.1)
MDS or AML	2 (0.2)	3 (0.3)
Pneumonitis‡	9 (1.0)	11 (1.2)
New primary cancer§	19 (2.1)	32 (3.5)
Grade ≥3 adverse event	221 (24.3)	102 (11.3)
Grade 4 adverse event¶	17 (1.9)	4 (0.4)
Adverse event leading to permanent discontinuation of olaparib or placebo	90 (9.9)	38 (4.2)
Adverse event leading to death**	1 (0.1)	2 (0.2)

Os eventos adversos de grau 3 ou superior que ocorreram em mais de 1% dos doentes tratados com olaparib foram os seguintes: anemia (8,7%), neutropenia (4,8%), leucopenia (3,0%), fadiga (1,8%), e linfopenia (1,2%). Nenhum evento adverso de grau 3 ou superior ocorreu em mais de 1% dos doentes no grupo placebo. Cinquenta e três doentes (5,8%) no grupo do Olaparib e 8 doentes (0,9%) no grupo placebo receberam pelo menos uma transfusão; 37 doentes no grupo do olaparib (4,1%) receberam uma única transfusão.

Eventos adversos graves ocorreram em 79 doentes (8,7%) dos doentes tratados com olaparib e 76 doentes (8,4%) tratados com placebo. Eventos adversos que levaram a morte foram paragem cardíaca

em 1 doente no grupo do olaparib e leucemia mieloide aguda (AML) e cancro do ovário, com 1 doente de cada observado no grupo placebo.

Eventos adversos de interesse especial incluíram pneumonite, radiopneumonite, síndrome mielodisplásico (MDS) ou leucemia mieloide aguda, e novos tumores primários. Nenhum destes eventos ocorreu com uma frequência superior no grupo do olaparib do que no grupo placebo; no entanto, o *follow-up* mediano ainda é curto (apenas 2,5 anos).

No grupo do olaparib, 228 doentes (25,0%) reduziram a dose do tratamento, comparado com 47 (5,2%) no grupo placebo.

Eventos adversos que levaram à descontinuação permanente do tratamento ocorreram em 90 doentes (9,9%) no grupo do olaparib e 38 doentes (4,2%) no grupo placebo. A razão mais comum de descontinuação do olaparib foi náusea (2,0%), anemia (1,8%), fadiga (1,3%), e neutropenia (1,0%).

Os resultados da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 Global Health Status and Quality of Life scale* indicaram que a qualidade de vida global não diminuiu durante os 12 meses do tratamento em nenhum dos grupos. Quaisquer diferenças entre os grupos do estudo não foram consideradas clinicamente significativas.

RSL e NMA submetidos pela empresa

Revisão Sistemática da Literatura

Objetivo

Dada a ausência de evidência clínica que permita uma comparação direta entre Olaparib e um dos comparadores identificado na matriz – Capecitabina – na Subpopulação 3 (Adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais negativos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante, não tendo obtido uma resposta patológica completa), foi necessário avaliar a possibilidade de recorrer a uma ITC para o efeito. De forma a garantir a inclusão nesta análise de todos os estudos de interesse publicados na literatura relativos à utilização destas intervenções no tratamento de doentes com as características

referidas, foi conduzida uma RSL por iniciativa do titular de autorização de introdução no mercado (TAIM), de forma a tentar a comparação indireta entre olaparib e capecitabina.

Métodos

A 22 de novembro de 2020, foram efetuadas pesquisas em bases de dados eletrónicas (*Embase; Medline*[®], incluindo a *Medline*[®] *Epub Ahead of Print* e *Medline*[®]; *EBM Reviews*, incluindo a *HTA database*, *National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, e *Cochrane Database of Systematic Reviews*), juntamente com literatura cinzenta: pesquisa manual de conferências, páginas de agências de avaliação de tecnologias de saúde e listas de referências. A 11 de janeiro de 2022 a pesquisa foi atualizada.

Na SLR original e atualizada, as pesquisas nas bases de dados eletrónicas identificaram 5.701 artigos (excluindo duplicados). No geral, um total de 48 publicações, referentes a 32 ensaios clínicos, foram consideradas relevantes.

Apenas um estudo identificado na RSL fornece evidência clínica diretamente relevante para o olaparib, o estudo OlympiA.

Como estudos de interesse para a capecitabina, foram identificados e analisados sete estudos aleatorizados, de acordo com a Tabela 10:

Tabela 10 – Resumo dos estudos que reportavam dados de eficácia de capecitabina adjuvante em cancro da mama triplo negativo (TNBC)

Capecitabine (N=7)			
Joensuu (2012), FinXX (NCT00114816), multinational (Finland and Sweden) (44) [†]	Docetaxel plus capecitabine followed by cyclophosphamide plus epirubicin plus capecitabine (N=93) vs docetaxel followed by cyclophosphamide plus epirubicin plus fluorouracil (N=109) [TNBC subgroup]	RFS	0.48 (0.26, 0.88)
Joensuu (2017), FinXX (NCT00114816), multinational (Finland and Sweden) (43) [†]	Docetaxel plus capecitabine followed by cyclophosphamide plus epirubicin plus capecitabine (N=93) vs docetaxel followed by cyclophosphamide plus epirubicin plus fluorouracil (N=109) [TNBC subgroup]	OS	0.55 (0.31, 0.96)
		RFS	0.53 (0.31, 0.92)
Joensuu (2022), FinXX (NCT00114816), multinational (Finland and Sweden) (41) [†] (43)	Docetaxel plus capecitabine followed by cyclophosphamide plus epirubicin plus capecitabine (N=93) vs docetaxel followed by cyclophosphamide plus epirubicin plus fluorouracil (N=109) [TNBC subgroup]	OS	0.59 (0.36, 0.97)
Li (2020), CBCSG010 (NCT01642771), China (11)	Capecitabine and docetaxel followed by capecitabine, epirubicin, and cyclophosphamide (N=308) vs docetaxel followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (N=302)	OS	0.67 (0.37, 1.22)
		DFS	0.66 (0.44, 0.99)
		DDFS	0.63 (0.39, 1.00)
		RFS	0.59 (0.38, 0.93)
Lluch (2020), GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01, eight countries (Spain, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Mexico, Peru, and Venezuela) (13)	Capecitabine (N=448) vs observation (N=428)	OS	0.92 (0.66, 1.28) [‡]
		DFS	0.77 (0.59, 1.00) [‡]
Martin (2015), GEICAM/2003-10 (NCT00129389), Spain (46)	Epirubicin plus docetaxel followed by capecitabine (N=95) vs epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (N=71) or [TNBC subgroup]	iDFS	1.19 (0.70, 2.04)
Wang (2021), SYSUCC-001 (NCT01112826), China (31)	Capecitabine (N=222) vs observation (N=221)	OS	0.75 (0.47, 1.19)
		DFS	0.64 (0.42, 0.95)
		DDFS	0.60 (0.38, 0.92)
		RFS	0.72 (0.46, 1.13)

Abbreviations: CI, confidence interval; DDFS, distant disease-free survival; DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; iDFS, invasive disease-free survival; NR, not reported; OS, overall survival.

[†]Joensuu 2012, final analysis at a median follow up of 59 months; Joensuu 2017, median follow up of 10.3 years; and Joensuu 2022, protocol-scheduled analysis of OS at 15 years follow up.

[‡]Adjusted for age, menopausal status, histopathologic findings, tumour size, disease stage, type of surgery, region, and the stratification factors for randomisation (basal status, number of axillary lymph nodes, and type of (neo)adjuvant chemotherapy).

Foi conduzida uma análise da viabilidade para determinar se seria apropriado conduzir uma comparação indireta (ITC) entre olaparib e capecitabina, utilizando os estudos identificados na RSL.

O principal objetivo desta análise foi concluir acerca da exequibilidade de comparar a evidência clínica disponível para as terapêuticas referidas no tratamento de doentes com cancro de mama de alto risco,

HER2-negativos (de acordo com a população total de OlympiA) e a subpopulação de cancro de mama triplo negativo (TNBC).

Como referido, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura (RSL) que identificou todos os RCTs conduzidos para a análise de eficácia e segurança dos tratamentos de doentes com cancro da mama precoce, HER2-negativo. Foram considerados na análise de viabilidade apenas os estudos conduzidos em populações de alto risco, ou com dados de subgrupos de alto risco de acordo com os critérios da população do ensaio OlympiA.

Além do estudo OlympiA, foram selecionados dois estudos para inclusão na avaliação de viabilidade, que foram aqueles que cumpriam critérios de similaridade mínimos na análise do desenho de estudo e populações: CIBOMA e CREATE-X. Um sumário dos estudos relevantes incluídos na avaliação de viabilidade é apresentado na Tabela 11 e 12.

Tabela 11 – Sumário dos estudos relevantes incluídos na avaliação de viabilidade da ITC com capecitabina

Study ID	Breast cancer population enrolled	Randomised interventions	Rationale for inclusion
OlympiA ¹⁹	HER2-negative, high-risk, early breast cancer; gBRCAm in BRCA1 or BRCA2	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparib • Placebo 	NA
CIBOMA ⁹⁵	HER2-negative (HR-positive/HER2-negative and TNBC) early breast cancer; risk and BRCA status not specified	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabine • Observation 	Capecitabine is a comparator of interest for the HER2-negative (HR-positive/HER2-negative and TNBC) population, and the control arm is aligned with that in OlympiA. Although the study includes a mixed-risk population, subgroup data are reported for high-risk patients
CREATE-X ⁹⁶	HER2-negative (HR-positive/HER2-negative and TNBC), high-risk, early breast cancer; mixed HR status, and BRCA status not specified	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabine plus standard therapy • Control plus standard therapy 	Capecitabine is a comparator of interest in the HER2-negative (HR-positive/HER2-negative and TNBC) population, and the control arm is reasonably well aligned with that in OlympiA

Abbreviations: BRCA: gene de suscetibilidade para o cancro da mama; HER2 recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2; HR: recetor hormonal; NA: não aplicável; RCT: ensaio clínico randomizado; SLR: revisão sistemática da literatura; TNBC: cancro de mama triplo negativo.

Source: AstraZeneca Data on File (Feasibility Assessment).⁶¹

Tabela 12 – Análise de viabilidade com base nos estudos relevantes incluídos na avaliação de viabilidade da ITC com capecitabina

	Olaparib (OlympiA) vs capecitabine (CIBOMA) in TNBC*	Olaparib (OlympiA) vs capecitabine (CREATE-X) in TNBC*
Study design	✓ Same settings (adjuvant)	~ Same settings (adjuvant) but post-randomisation radiotherapy allowed in CREATE-X
Population	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Only non-Asian countries in CIBOMA ✓ TNBC ✓ CIBOMA included 'mixed' risk patients, but DFS available for 'high risk' subgroup comparable with subgroup of patients who received neoadjuvant chemotherapy in OlympiA (i.e., non-PCR cohort) ✗ gBRCA mutation status unknown in CIBOMA 	<ul style="list-style-type: none"> ✗ Only Asian countries in CREATE-X ✓ TNBC (subgroup in CREATE-X) ✓ CREATE-X only included non-PCR patients, comparable with subgroup of patients who received neoadjuvant chemotherapy in OlympiA (i.e., non-PCR cohort) ✗ gBRCA mutation status unknown in CREATE-X
Treatment regimens	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Capecitabine dose presumably more closely aligned with that given to non-Asian populations 	<ul style="list-style-type: none"> ✗ Capecitabine dose not tolerable in non-Asian populations ✗ Radiotherapy allowed post-randomisation
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> ✓ iDFS and DFS assumed comparable ✗ OS data not available for TNBC non-PCR cohort of CIBOMA 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ iDFS and DFS assumed comparable ✓ OS data available in both studies
ITC feasibility	Feasible but subject to limitations due to unknown gBRCA mutation status in CIBOMA	Not recommended in non-Asian countries as efficacy data for capecitabine is specific to an Asian population

Footnotes: *The assessment of comparability and overall recommendations were made with a focus on EU markets.

Apresenta-se de seguida aquele que é o melhor cenário possível para a comparação indireta de olaparib com capecitabina, que inclui os ensaios CREATE-X e CIBOMA, na Figura 6:

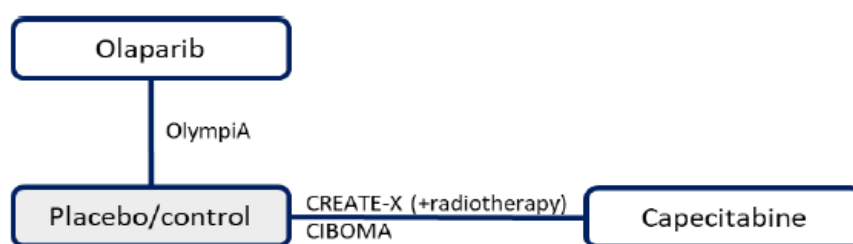


Figura 6 – Rede de evidência da ITC olaparib vs capecitabina

Perante a evidência analisada, nem o estudo CIBOMA nem o ensaio CREATE-X fornecem dados comparativos que permitam a elaboração de uma ITC metodologicamente adequada numa população alinhada com a do estudo OlympiA (TNBC com risco elevado de recidiva e mutações germinativas BRCA).

Analisando os desenhos dos estudos e características da população, os dados do CIBOMA (especialmente no subgrupo de doentes TNBC de elevado risco clínico) parecem mais adequados para comparação com os do subgrupo TNBC de OlympiA, em detrimento dos dados de CREATE-X (subgrupo TNBC), pelas seguintes razões:

- a. Desenho do ensaio: A aleatorização ocorreu após a administração de quimioterapia e radioterapia neoadjuvante e/ou adjuvante (se necessária) tanto no CIBOMA como no OlympiA; em contraste, no CREATE-X, a aleatorização ocorreu após a terapia neoadjuvante e cirurgia e antes da radioterapia (se necessária).
- b. População incluída: o OlympiA foi um RCT internacional realizado em 23 países, enquanto o CIBOMA incluiu doentes de Espanha e da América do Sul e o CREATE-X foi conduzido apenas na população asiática, limitando assim a validade externa dos dados.
- c. Regime de tratamento: o regime de administração de capecitabina no CIBOMA está mais alinhado com o administrado a populações não-asiáticas, enquanto o regime de capecitabina no CREATE-X não é o utilizado convencionalmente na população não asiática. De facto, um estudo retrospectivo em doentes TNBC nos EUA concluiu que a tolerabilidade da capecitabina era baixa comparada com a coorte de CREATE-X, a maior incidência de EAs em indivíduos não asiáticos é provavelmente devida a diferenças farmacogenéticas entre os indivíduos asiáticos e os não asiáticos, que resulta em níveis séricos mais elevados de capecitabina obtidos com doses orais mais baixas em não asiáticos.

Assumindo que no ensaio CIBOMA, o subgrupo de doentes TNBC de alto risco está suficientemente alinhado com a população TNBC de OlympiA, uma ITC seria viável para IDFS/DFS. No entanto, esta eventual ITC teria limitações conceptuais muito relevantes, pelos seguintes motivos:

- a. O *status* BRCA dos doentes no CIBOMA é desconhecido;
- b. No CIBOMA, os dados de *baseline* não estão disponíveis para o subgrupo de alto risco para o qual os dados de DFS são reportados, e os doentes não foram estratificados de acordo com o risco. Como tal, pode não ser viável usar os dados da *baseline* da população total como um substituto para o subgrupo de alto risco, e pode haver desequilíbrios nas características da *baseline* nos dois braços de tratamento, o que pode introduzir viés nas estimativas de efeito dos tratamentos.

- c. O OlympiA reportou IDFS enquanto o CIBOMA reportou DFS; o impacto deste facto não é claro, dada a informação limitada disponível para o CIBOMA.

Uma abordagem alternativa para a realização de ITCs é considerar métodos ajustados à população, como comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC). No entanto, análises MAIC ancoradas não deverão ser consideradas uma abordagem viável para comparação indireta de olaparib com capecitabina usando dados de doentes individuais (IPD) de OlympiA e dados comparativos de CIBOMA (nem CREATE-X), pelas diferenças populacionais referidas e pela escassez de dados disponíveis, crucialmente pela indisponibilidade dos dados de *baseline* que não são reportados para a subpopulação de alto risco de CIBOMA (nem para a subpopulação TNBC de CREATE-X). Adicionalmente, o *status* mutacional gBRCA é um fator prognóstico relevante que não pode ser ajustado, pois todos os pacientes no OlympiA são gBRCA mutados.

Apesar de parecer ser possível efetuar uma ITC utilizando dados de CIBOMA, espera-se que esta ITC seja pouco robusta e que a sua generalização seja limitada, além disso, não se considera viável a condução de uma MAIC ancorada.

Assim, a condução de uma ITC de olaparib versus capecitabina não é recomendável.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global (*Outcome* Crítico, pontuação 9)

- NA segunda análise do estudo OlympiA, não obstante os dados disponíveis estão ainda um pouco imaturos, conduzindo a um intervalo de confiança um pouco alargado (HR = 0,68; IC 98,5% 0,47-0,97; P = 0,009), mas estatisticamente e clinicamente significativo. Observaram-se 75 mortes em 921 no braço do olaparib e 109 mortes em 915 doentes no braço do placebo; a sobrevivência global aos 4 anos foi de 89,8% versus 86,4% (diferença de 3,4%; IC 95% 0,1%-6,8%).
- Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do olaparib no *outcome* sobrevivência global.

Qualidade de vida (*Outcome* Crítico, pontuação 9)

- Quaisquer diferenças entre os grupos em comparação no estudo OlympiA não foram clinicamente significativas de acordo com os instrumentos utilizados, pelo que se considera que a administração adjuvante de olaparib não teve impacto negativo na qualidade de vida dos participantes do estudo.
- Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do olaparib no *outcome* qualidade de vida.

Sobrevivência Livre de Doença Invasiva (*Outcome* Importante, pontuação 6)

- Na primeira análise interina, a percentagem de doentes vivos e livres de doença invasiva aos 3 anos foi de 85,9% no braço de olaparib e 77,1% no grupo placebo (diferença de 8,8%, IC 95% 4,5 – 13). A sobrevivência livre de doença invasiva foi significativamente superior para o grupo tratado com olaparib do que para o grupo tratado com placebo (HR 0,58; IC 99,5% 0,41-0,82, $p < 0,001$).
- Na segunda análise interina para a sobrevivência livre de doença invasiva (IDFS) foi determinado um HR=0,63 (IC 95% 0,50, 0,78); taxas de IDFS a 4 anos de 82,7% vs 75,4% (diferença de 7,3%; 95% CI 3,0%, 11,5%).
- Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do olaparib no *outcome* sobrevivência livre de doença invasiva.

Sobrevivência Livre de Doença à Distância (*Outcome* Importante, pontuação 6)

- A sobrevivência livre de doença à distância a 3 anos foi de 87,5% no grupo do olaparib e 80,4% no grupo placebo (diferença de 7,1%, IC 95% 3-11). A sobrevivência livre de doença à distância foi significativamente mais longa nos doentes tratados com olaparib do que nos tratados com placebo (HR 0,57, IC 95% 0,39 – 0,83; $p < 0,001$).
- Na segunda análise interina para a sobrevivência livre de doença à distância (DDFS) foram atingidos resultados de HR=0,61; IC 95% 0,48, 0,77); taxas de DDFS a 4 anos de 86,5% vs 79,1% (diferença de 7,4%; IC 95% 3,6%, 11,3%).

- Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do olaparib no outcome sobrevida livre de doença.

Mortalidade relacionada com o tratamento (*Outcome* crítico, pontuação 9)

- Eventos adversos que levaram a morte foram paragem cardíaca em 1 doente no grupo do olaparib e leucemia mieloide aguda (AML) e cancro do ovário, com 1 doente de cada observado no grupo placebo.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do olaparib no outcome mortalidade relacionada com o tratamento.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos (*Outcome* crítico, pontuação 8)

- Eventos adversos que levaram à descontinuação permanente do tratamento ocorreram em 90 doentes (9,9%) no grupo do olaparib e 38 doentes (4,2%) no grupo placebo. A razão mais comum de descontinuação do olaparib foi náusea (2,0%), anemia (1,8%), fadiga (1,3%), e neutropenia (1,0%).
- Assim, existe evidência de dano adicional do olaparib no outcome descontinuação do tratamento por eventos adversos.

Eventos adversos de grau 3 ou 4 (*Outcome* crítico, pontuação 8)

- Eventos adversos grau 3 ou 4 ocorreram em 24,3% dos doentes tratados com olaparib e 11,3% dos doentes tratados com placebo.
- Assim, existe evidência de dano adicional do olaparib no outcome reações adversas grau 3 ou 4.

Incidência de síndrome mielodisplásico ou leucemia mieloide aguda (*Outcome* crítico, pontuação 8)

- Nenhum destes eventos ocorreu com uma frequência superior no grupo do olaparib do que no grupo placebo; no entanto, o *follow-up* mediano ainda é curto para uma análise fiável do risco de ocorrência dos mesmos (apenas 2,5 anos).

- Assim, não existe evidência de dano adicional do olaparib no outcome incidência de síndrome mielodisplásico ou leucemia mieloide aguda.

Eventos adversos globais (*Outcome* Importante, pontuação 6)

- No estudo ocorreram eventos adversos em 91,7% dos doentes do grupo do olaparib e 83,3% do grupo placebo.
- Assim, existe evidência de dano adicional do olaparib no outcome reações adversas.

7. Qualidade da evidência submetida

Foi elaborada a classificação individual, para todas as medidas previamente identificadas como relevantes, da confiança na evidência (“qualidade”) acerca das estimativas de efeito relacionadas com a utilização dos medicamentos em avaliação. As conclusões obtidas encontram-se sumariadas na tabela apresentada de seguida (Tabela 9).

Estas dizem respeito exclusivamente ao Risco de Viés dos dados obtidos através da análise do estudo OlympiA, visto que, perante os dados disponíveis e na ausência de uma ITC viável que combine resultados de vários estudos, não é adequada a análise de critérios como a Imprecisão, Inconsistência, Evidência Indireta, ou Viés de Publicação.

Tabela 9 – Análise da Qualidade da Evidência

<i>Medidas de Avaliação</i>	Riscos específicos de viés envolvidos na avaliação global do Risco de Viés					Qualidade da Evidência
	Ausência de Alocação Oculta	Ausência de Ocultação	Inclusão Incompleta de Doentes	Reporte Seletivo de Outcomes	Outras Limitações	
<i>Medidas de Eficácia</i>						
Sobrevivência Global	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alta
Qualidade de Vida	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alta
Sobrevivência Livre de Doença (à Distância)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alta
Sobrevivência Livre de Doença Invasiva	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alta
<i>Medidas de Segurança</i>						
Mortalidade associada à terapêutica	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alta
Abandono da terapêutica por eventos adversos	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alta
Reações adversas grau 3 e 4	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alta
Síndrome Mielodisplásico ou LMA	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alta
Eventos adversos	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alta

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de olaparib para o “tratamento adjuvante, em monoterapia ou em associação com terapia endócrina, de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco HER2-negativo previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante”.

Salienta-se que na matriz de avaliação definida inicialmente foram definidos 3 subgrupos de doentes, nomeadamente: Subgrupo 1 - Cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais positivos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante; Subgrupo 2 - Cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais negativos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante tendo obtido uma resposta patológica completa ou tratados com quimioterapia adjuvante; Subgrupo 3 - cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais negativos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante não tendo obtido uma resposta patológica completa.

Salienta-se também que os comparadores definidos foram para o Subgrupo 1 a terapêutica hormonal adjuvante, para o Subgrupo 2 a vigilância clínica e para o subgrupo 3 a capecitabina.

A empresa submeteu para a presente avaliação o estudo OlympiA, que é um estudo de fase 3 aleatorizado, multicêntrico e duplamente cego, que incluiu doentes com cancro da mama negativos para o HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) com mutações germinativas patogénicas ou variantes provavelmente patogénicas dos genes BRCA1 e BRCA2 e fatores clinico-patológicos de alto risco, após tratamento local e quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, comparando olaparib com placebo.

A empresa submeteu ainda uma revisão sistemática da literatura e uma análise de exequibilidade de comparação indireta para o subgrupo 3, tentando comparar olaparib com capecitabina, sendo demonstrada a impossibilidade de efetuar a comparação indireta de forma adequada, dada a limitação da evidência existente para o comparador.

Observou-se que no estudo OlympiA foram excluídos os doentes com cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais negativos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante tendo obtido uma resposta patológica completa.

A população de alto risco incluída do estudo OlympiA incluiu:

- doentes com cancro da mama com recetores hormonais positivos e HER2 negativos com pelo menos 4 gânglios linfáticos positivos confirmados histologicamente, tratados com quimioterapia adjuvante.
- doentes com cancro da mama com recetores hormonais positivos e HER2 negativos, sem resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante e um CPS + EG score de pelo menos 3.
- doentes com cancro da mama com recetores hormonais negativos e HER2 negativos (triplo-negativos), com pelo menos 1 gânglio linfático axilar positivo ou com um tumor primário com pelo menos 2 cm, confirmados histologicamente e tratados com quimioterapia adjuvante.
- doentes com cancro da mama com recetores hormonais negativos e HER2 negativos (triplo-negativos), com doença invasiva residual na mama ou nos gânglios linfáticos após quimioterapia neoadjuvante (sem resposta patológica completa).

Constatou-se que no estudo OlympiA existe evidência de melhoria da sobrevivência global com um HR = 0,68; IC 98,5% 0,47-0,97; P = 0,009 determinado na segunda análise interina. Estes dados são suportados ainda pela melhoria da sobrevivência livre de doença invasiva que foi significativamente superior para o grupo tratado com olaparib do que para o grupo tratado com placebo (HR 0,58; IC 99,5% 0,41-0,82, $p < 0,001$) na primeira análise interina, o que foi confirmado nos dados mais maduros existentes da segunda análise interina sendo determinado um HR=0,63 (IC 95% 0,50, 0,78); taxas de IDFS a 4 anos de 82,7% vs 75,4% (diferença de 7,3%; 95% CI 3,0%, 11,5%). Existiu ainda evidência de melhoria do outcome sobrevivência livre de doença à distância. Não existiu diferença clinicamente significativa na qualidade de vida.

No estudo OlympiA o olaparib apesar de se associar a um aumento de eventos adversos graves, interrupção por eventos adversos ou eventos adversos, não evidenciou problemas de segurança consideráveis que não sejam manuseáveis do ponto de vista clínico.

Foi considerado ainda que a Subpopulação 1 – Adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais positivos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante – está sub-representada no estudo, pelo que este não tem poder suficiente para detetar diferenças nos *outcomes* entre grupos de tratamento nesta população. Apesar deste facto, constatou-se que na análise de subgrupo os resultados apresentados para estes doentes são consistentes com os dados globais do estudo pelo que é aceitável que não seja realizada qualquer restrição para a utilização de olaparib nesta Subpopulação.

Considerou-se que no Subgrupo 3 - Adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais negativos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante, não tendo obtido uma resposta patológica completa, a demonstração por parte da empresa de impossibilidade de realização de uma comparação indireta adequada com a capecitabina é adequada. Considerou-se que dado os doentes terem sido incluídos no estudo OlympiA, nesta situação específica, dado que este ser o único estudo que inclui apenas doentes BRCA mutados, será aceitável considerar a existência de benefício do olaparib nestes doentes.

Foi concluído que o olaparib apresentou evidência de valor terapêutico acrescentado moderado no tratamento adjuvante, em monoterapia ou em associação com terapia endócrina, de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco HER2-negativo previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.

Salienta-se que a utilização deverá ser restringida nos doentes com cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais negativos e positivos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante tendo obtido uma resposta patológica completa, dada a inexistência de dados nesta subpopulação.

Entende-se por cancro da mama de alto risco, no contexto do financiamento de olaparib nesta indicação:

- doentes com cancro da mama com recetores hormonais positivos e HER2 negativos com pelo menos 4 gânglios linfáticos positivos confirmados histologicamente, tratados com quimioterapia adjuvante.
- doentes com cancro da mama com recetores hormonais positivos e HER2 negativos, sem resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante e um CPS + EG score de pelo menos 3.
- doentes com cancro da mama com recetores hormonais negativos e HER2 negativos (triplo-negativos), com pelo menos 1 gânglio linfático axilar positivo ou com um tumor primário com pelo menos 2 cm, confirmados histologicamente e tratados com quimioterapia adjuvante.
- doentes com cancro da mama com recetores hormonais negativos e HER2 negativos (triplo-negativos), com doença invasiva residual na mama ou nos gânglios linfáticos após quimioterapia neoadjuvante (sem resposta patológica completa).

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo OlympiA, que é um estudo de fase 3 aleatorizado, multicêntrico e duplamente cego, que incluiu doentes com cancro da mama negativos para o HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) com mutações germinativas patogénicas ou variantes provavelmente patogénicas dos genes BRCA1 e BRCA2 e fatores clínico-patológicos de alto risco, após tratamento local e quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, comparando olaparib com placebo;
- No estudo OlympiA foram incluídos:
 - doentes com cancro da mama com recetores hormonais positivos e HER2 negativos com pelo menos 4 gânglios linfáticos positivos confirmados histologicamente, tratados com quimioterapia adjuvante.
 - doentes com cancro da mama com recetores hormonais positivos e HER2 negativos, sem resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante e um CPS + EG score de pelo menos 3.

- doentes com cancro da mama com recetores hormonais negativos e HER2 negativos (triplo-negativos), com pelo menos 1 gânglio linfático axilar positivo ou com um tumor primário com pelo menos 2 cm, confirmados histologicamente e tratados com quimioterapia adjuvante.
- doentes com cancro da mama com recetores hormonais negativos e HER2 negativos (triplo-negativos), com doença invasiva residual na mama ou nos gânglios linfáticos após quimioterapia neoadjuvante (sem resposta patológica completa).
- No estudo OlympiA existe evidência de melhoria da sobrevivência global com um HR = 0,68; IC 98,5% 0,47-0,97; P = 0,009 determinado na segunda análise interina. Estes dados são suportados ainda pela melhoria da sobrevivência livre de doença invasiva que foi significativamente superior para o grupo tratado com olaparib do que para o grupo tratado com placebo (HR 0,58; IC 99,5% 0,41-0,82, p<0,001) na primeira análise interina, o que foi confirmado nos dados mais maduros existentes da segunda análise interina sendo determinado um HR=0,63 (IC 95% 0,50, 0,78); taxas de IDFS a 4 anos de 82,7% vs 75,4% (diferença de 7,3%; 95% CI 3,0%, 11,5%). Existiu ainda evidência de melhoria do outcome sobrevivência livre de doença à distância. Não existiu diferença clinicamente significativa na qualidade de vida;
- No estudo OlympiA o olaparib apesar de se associar a um aumento de eventos adversos graves, interrupção por eventos adversos ou eventos adversos, não evidenciou problemas de segurança consideráveis que não sejam manuseáveis do ponto de vista clínico;
- Revisão sistemática da literatura e uma análise de exequibilidade de comparação indireta para o subgrupo de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais negativos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante, não tendo obtido uma resposta patológica completa, tentando comparar olaparib com capecitabina. Nesta análise foi demonstrada a impossibilidade de efetuar a comparação indireta de forma adequada, dada a limitação da evidência existente para o comparador. Dado os doentes desta subpopulação terem sido incluídos no

estudo OlympiA e este ser o único estudo que inclui apenas doentes BRCA mutados, será aceitável considerar a existência de benefício do olaparib nestes doentes.

9. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu-se que o olaparib apresentou evidência de valor terapêutico acrescentado moderado no tratamento adjuvante, em monoterapia ou em associação com terapia endócrina, de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco* HER2-negativo previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.

É recomendado que este medicamento não seja financiado no tratamento de doentes com cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais positivos ou negativos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante tendo obtido uma resposta patológica completa, dada a inexistência de dados nesta subpopulação.

*Entende-se por cancro da mama de alto risco, no contexto do financiamento de olaparib nesta indicação:

- doentes com cancro da mama com recetores hormonais positivos e HER2 negativos com pelo menos 4 gânglios linfáticos positivos confirmados histologicamente, tratados com quimioterapia adjuvante.
- doentes com cancro da mama com recetores hormonais positivos e HER2 negativos, sem resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante e um CPS + EG score de pelo menos 3.
- doentes com cancro da mama com recetores hormonais negativos e HER2 negativos (triplo-negativos), com pelo menos 1 gânglio linfático axilar positivo ou com um tumor primário com pelo menos 2 cm, confirmados histologicamente e tratados com quimioterapia adjuvante.
- doentes com cancro da mama com recetores hormonais negativos e HER2 negativos (triplo-negativos), com doença invasiva residual na mama ou nos gânglios linfáticos após quimioterapia neoadjuvante (sem resposta patológica completa).

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do olaparib no tratamento de adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama (CM) precoce de alto risco, com recetores hormonais positivos e HER2-negativo (HER+/HER- e TNBC), previamente tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante em associação com terapêutica hormonal adjuvante.

Foi considerado como comparador a vigilância clínica. Apesar de não ter sido o comparador selecionado inicialmente para a subpopulação 2 (ver abaixo), a CE-CATS considerou este comparador aceitável na ausência de melhor informação.

A análise foi realizada considerando duas subpopulações, de acordo com o definido pela CE-CATS: (1) adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais positivos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante (população ITT); (2) adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama precoce de alto risco, com recetores hormonais negativos e HER2-negativo, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante, não tendo obtido uma resposta patológica completa (população TNBC). De notar que a CE-CATS considerou que a subpopulação 1 era demasiado pequena para uma comparação robusta, mas que os resultados neste subgrupo eram consistentes com os da população global (ITT).

Foi desenvolvido um modelo de semi-Markov com 5 estádios: sobrevivência livre de doença invasiva (iDFS), CM não metastático ou loco regional, CM metastático com recorrência precoce (<2 anos) à distância, CM metastático com recorrência tardia (≥ 2 anos), morte.

No estágio iDFS, os doentes iniciam imediatamente o tratamento adjuvante com olaparib durante 1 ano. Após descontinuação ou conclusão do tratamento, os doentes que permanecem livres de recorrência mantêm-se em vigilância seguindo uma abordagem “watch and wait”, que inclui os custos de seguimento e avaliação de recorrências (locorregionais ou metastáticas). No estágio de CM não metastático, os doentes podem transitar para os estádios metastáticos com recorrência ou morte. Foi excluída a possibilidade de remissão no estágio CM não-metastático. Nos estádios metastáticos, podem apenas ocorrer transições para a morte. O risco de morte é maior no estágio com recorrência precoce do que tardia (pressuposto baseado na literatura).

As probabilidades de transição foram medidas através de curvas de sobrevivência modelizadas através de distribuições paramétricas selecionadas de acordo com os métodos habituais. As curvas de

sobrevivência foram retiradas na maior parte dos casos do ensaio clínico OlympiA, que serviu de base para a avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS. Foram assumidos como pressupostos: (i) a igualdade das probabilidades de transição no estágio iDFS após cruzamento das curvas de tratamento e comparador, no máximo a partir do 4º ano; (ii) uma taxa de recorrência nula ao fim de 5 anos, para a população ITT.

No estudo OlympiA, a qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVRS) foi avaliada através da aplicação dos questionários FACIT-Fatigue e EORTC QLQ-C30. O questionário FACIT-Fatigue é um instrumento utilizado para avaliar o impacto da fadiga nas atividades e funções diárias, enquanto o QLQ-C30 é uma avaliação padrão da QVRS específica para o cancro. Os questionários foram aplicados na baseline e a cada 6 meses durante um período de 2 anos. Os valores de utilidades por estágio foram estimados através do mapeamento dos dados obtidos pela aplicação do EORTC QLQ-C30, utilizando um algoritmo de mapeamento para EQ-5D-5L retirado da literatura. Foram aplicadas as tarifas portuguesas do EQ-5D-5L.

Para os estádios iDFS e pós-recorrência não metastática, foram assumidas utilidades iguais para os 2 braços e os 2 estádios. Foram consideradas as desutilidades relacionadas com eventos adversos graves, medidas através dos dados do estudo OlympiA. Todos os valores foram ajustados por idade e sexo.

A quantificação dos recursos de saúde consumidos foi estimada: (i) com recurso à literatura (tratamento dos EA); (ii) com base nos dados obtidos a partir do ensaio OlympiA (proporções de doentes por tipo de tratamento, ver abaixo); (iii) através de dois painéis de peritos nacionais realizados pelo TAIM em 2019 e 2023 (seguimento e linhas terapêuticas subsequentes adaptadas ao contexto português).

Alguns detalhes e pressupostos da medição de recursos devem ser destacados: (i) A proporção de doentes submetidos a radioterapia e cirurgia em doentes com CM não-metastático foi obtida a partir de dados reportados no estudo OlympiA agregados por braço de tratamento e subpopulações; (ii) Assumiu-se que os doentes que avançam para o CM metastático com recorrência de início precoce têm a possibilidade de receber tratamento cirúrgico e radioterapia paliativa, e que podem receber múltiplas linhas de tratamento paliativo até à morte. A proporção que realiza tratamento ativo subsequente foi estimada em 75% com base nos dados obtidos a partir do estudo OlympiA. A distribuição dos doentes pelos regimes em primeira linha terapêutica foi estimada a partir dos tratamentos após recorrência metastática descritos no estudo OlympiA; (iii) No caso de recorrência metastática tardia, a proporção de doentes que realiza cada um dos procedimentos (cirurgia e radioterapia) foi estimada de acordo com os dados recolhidos no estudo OlympiA. Na componente farmacológica, assumiu-se que a mesma

proporção (75%) de doentes recebem mais do que uma linha de tratamento e incorrem o mesmo número médio de linhas de tratamento subsequentes. Os regimes terapêuticos selecionados e as respetivas proporções de utilização foram estimados a partir de pressupostos realizados com base nos tratamentos após recorrência metastática descritos no estudo OlympiA. Em linhas terapêuticas subsequentes, consideraram-se os mesmos pressupostos realizados para o CM metastático de início precoce, com ajustamento para a prática clínica portuguesa.

A toma do medicamento consiste na administração de 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) duas vezes por dia. No estudo OlympiA, a maioria dos doentes completou até 1 ano de tratamento (tempo mediano da primeira à última dose de 364 dias).

No contexto dos doentes com TNBC, o comparador considerado no modelo foi a vigilância da doença, não tendo sido atribuídos custos com medicamentos. Para os doentes do grupo ITT, o comparador consistiu no tratamento com terapêutica hormonal adjuvante e vigilância.

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

Da avaliação farmacoterapêutica concluiu-se existir evidência de valor terapêutico acrescentado moderado de olaparib na indicação financiada.

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

CSR do estudo OlympiA.

Relatório da RSL e exequibilidade de comparação indireta submetido pela empresa.

RAFT elaborado pelo GAE da CATS.