

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ZEJULA (NIRAPARIB)

Tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial avançado (Estádios FIGO III e IV) de alto grau, do ovário, trompas de Falópio ou peritoneal primário as quais respondem (completa ou parcialmente) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina.

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

14/03/2025

Zejula (niraparib)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 10/03/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): niraparib

Nome do medicamento: Zejula

Apresentações:

- 56 cápsulas, doseadas a 100 mg, n.º registo 5738117;
- 84 cápsulas, doseadas a 100 mg, n.º registo 5734629.

Titular da AIM: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Zejula é indicado como monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial avançado (Estádios FIGO III e IV) de alto grau, do ovário, trompas de Falópio ou peritoneal primário as quais respondem (completa ou parcialmente) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Zejula (niraparib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *como monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial avançado (Estádios FIGO III e IV) de alto grau, do ovário, trompas de Falópio ou peritoneal primário as quais respondem (completa ou parcialmente) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina.*

Face ao comparador “vigilância ativa” na população de doentes adultas com cancro epitelial avançado (Estádios FIGO III e IV) de alto grau, do ovário, trompas de Falópio ou peritoneal primário as quais respondem (completa ou parcialmente) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina, sem mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática (subpopulação 1), o medicamento niraparib foi sugestivo de benefício adicional não quantificável.

Na subpopulação 2, doentes adultas com cancro do ovário, da trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, avançado (estádios FIGO III e IV), em resposta (completa ou parcial) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina, com mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática, embora não tenha sido possível demonstrar benefício adicional de niraparib em relação a olaparib, foi recomendado o seu financiamento.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Subpopulação 1: No âmbito da avaliação económica, do medicamento Zejula (niraparib), 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.

Subpopulação 2: O medicamento Zejula (niraparib) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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

O cancro do ovário é uma doença que afeta predominantemente mulheres pós-menopáusicas, com >80% dos casos diagnosticados em mulheres com mais de 50 anos. A maioria dos casos de cancro do ovário têm origem epitelial (CEO), correspondendo a cerca de 90% dos casos e incluindo vários subtipos histológicos (seroso, endometriode, de células claras, mucinoso, entre outros).

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

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

Além dos genes BRCA1 e BRCA2, foram também identificadas em doentes com CEO variantes patogénicas nos genes BRIP1, PALB2, RAD51C, RAD51D e nos genes de reparação associados à síndrome de Lynch. Do ponto de vista das mutações somáticas, no caso dos CSAG, cerca de metade apresenta

mutações em algum gene relacionado com a função de recombinação homóloga. Estas alterações têm importância diagnóstica, prognóstica e de resposta à terapêutica. Os doentes com mutação BRCA têm uma melhor resposta ao tratamento com platina e também a terapêuticas-alvo, como os inibidores da PARP.

O tratamento inicial do CEO é a cirurgia de citorredução, exceto se a doença for considerada irrisecável ou se houver contra-indicação cirúrgica. Na maioria dos casos está também indicada quimioterapia adjuvante com o duplete carboplatina e paclitaxel. O tratamento habitualmente preconizado condiciona iatrogenia significativa sob a forma de neutropenia, alopecia, disgeusia, anorexia, astenia, neuropatia periférica, menopausa prematura, infertilidade e disfunção sexual. O tempo despendido em tratamento apresenta-se também como um fator negativo associado a esta doença e a acrescentar à sintomatologia descrita, contribuindo estes fatores de forma decisiva para a qualidade de vida das doentes com este diagnóstico.

A recidiva da doença acontece em 70 a 80% dos casos e raramente é curável. Pode acompanhar-se de sintomatologia debilitante, incluindo perda ponderal, edema, ascite, saciedade precoce, fadiga e dor abdominal, a que acresce o sofrimento psicológico e impacto nas relações familiares e sociais. As taxas de sobrevivência dependem de vários fatores incluindo o estágio do tumor e a idade da doente aquando do diagnóstico. Em doentes com CEO em estágio inicial a sobrevivência aos cinco anos é de 80% a 90%, sendo de apenas 25% no caso de CEO em estágio avançado.

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

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Niraparib é um inibidor de enzimas de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP), PARP-1 e PARP-2, que desempenham um papel na reparação do ADN. Estudos in vitro mostraram que a citotoxicidade induzida por niraparib pode envolver a inibição da atividade enzimática da PARP e maior formação de

complexos de PARP-ADN, resultando em danos do ADN, apoptose e morte celular. Foi observado um aumento da citotoxicidade induzida por niraparib em linhas celulares tumorais com ou sem deficiências nos genes supressores de tumor BRCA1 e BRCA2. Em tumores xenoenxertados ortotópicos, derivados de doentes com cancro do ovário seroso de alto grau e cultivados em ratos, niraparib revelou reduzir o crescimento em tumores com BRCA1 e BRCA2 mutado, em tumores com BRCA de tipo selvagem mas com recombinação homóloga (HR) deficiente, e em tumores com BRCA de tipo selvagem e sem deficiência detetável de HR.

A cirurgia de resseção máxima combinada com quimioterapia englobando um derivado da platina e paclitaxel permite obter remissão clínica completa em cerca de 75% dos casos de carcinoma epitelial do ovário. No entanto, após 18 a 28 meses, aproximadamente 75% das respondedoras recidivam. O objetivo da terapêutica de manutenção é prevenir ou atrasar a recidiva.

Do ponto de vista da terapêutica farmacológico, encontra-se já financiado o medicamento olaparib. Este medicamento está, no entanto, reservado para as doentes com mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática, com resposta (completa ou parcial) após conclusão da primeira linha de quimioterapia à base de platina, com base nos resultados do ensaio clínico SOLO1.

Fora do contexto de doença BRCA 1/2 positiva, não está disponível no SNS nenhum tratamento de manutenção após conclusão da quimioterapia pós-operatória baseada em platina. O bevacizumab seria um comparador possível nas doentes com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, avançado, estádios FIGO IIIB, IIIC e IV, após quimioterapia com carboplatina e paclitaxel (em associação com bevacizumab), com base nos ensaios GOG 218 e ICON7. No entanto, essa alternativa não está disponível no SNS (avaliação prévia desfavorável).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Zejula (niraparib) para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial avançado (Estádios FIGO III e IV) de alto grau, do ovário, trompas de Falópio ou peritoneal primário as quais respondem (completa ou parcialmente) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina.

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

Tabela 1: População e comparadores selecionados

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Doentes adultas com cancro do ovário, da trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, avançado (estádios FIGO III e IV), em resposta (completa ou parcial) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina, sem mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática	Niraparib	Vigilância ativa	Prática clínica atual
2	Doentes adultas com cancro do ovário, da trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, avançado (estádios FIGO III e IV), em resposta (completa ou parcial) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina, com mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática	Niraparib	Olaparib	Prática clínica atual

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação População 1	Medicamento em avaliação	<p>Niraparib</p> <p>A dose inicial recomendada de niraparib é de 200 mg (duas cápsulas de 100 mg), administrada uma vez por dia. No entanto, para doentes que pesem ≥ 77 kg e apresentem contagem de plaquetas na linha de base $\geq 150.000/\mu\text{l}$, a dose inicial recomendada de niraparib é de 300 mg (três cápsulas de 100 mg), administrada uma vez por dia.</p>
	Medicamento comparador	Melhor terapêutica de suporte
Termos de comparação População 2	Medicamento em avaliação	<p>Niraparib</p> <p>A dose inicial recomendada de niraparib é de 200 mg (duas cápsulas de 100 mg), administrada uma vez por dia. No entanto, para doentes que pesem ≥ 77 kg e apresentem contagem de plaquetas na linha de base $\geq 150.000/\mu\text{l}$, a dose inicial recomendada de niraparib é de 300 mg (três cápsulas de 100 mg), administrada uma vez por dia.</p>
	Medicamento comparador	<p>Olaparib</p> <p>Disponível em comprimidos de 100 mg e 150 mg.</p> <p>Dose recomendada de olaparib - 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) tomada duas vezes por dia, equivalente a uma dose total diária de 600 mg. O comprimido de 100 mg está disponível para redução de dose.</p>

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos pela encontram-se na Tabela 3. Classificaram-se estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sobrevida global	9	Crítico
Sobrevida livre de progressão	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Sobrevida livre de progressão 2	6	Importante
<i>Medidas de Segurança</i>		
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos de grau 3 ou 4	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico
Interrupção de tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Síndrome mielodisplásico ou leucemia mieloide aguda	8	Crítico

Nota: Os *outcomes* são quantificados numa escala de 1 a 9, de acordo com a metodologia GRADE, com o objetivo de hierarquizar a sua importância.

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu os seguintes estudos para avaliação: ensaio clínico PRIMA2 (Gonzalez-Martin 2019; CSR 2020) e uma revisão sistemática² com potencial método de comparação indireta de tratamentos (ITC) (SLR 2020; Lorusso 2022; PBAC Public Summary Documents 2021/22).

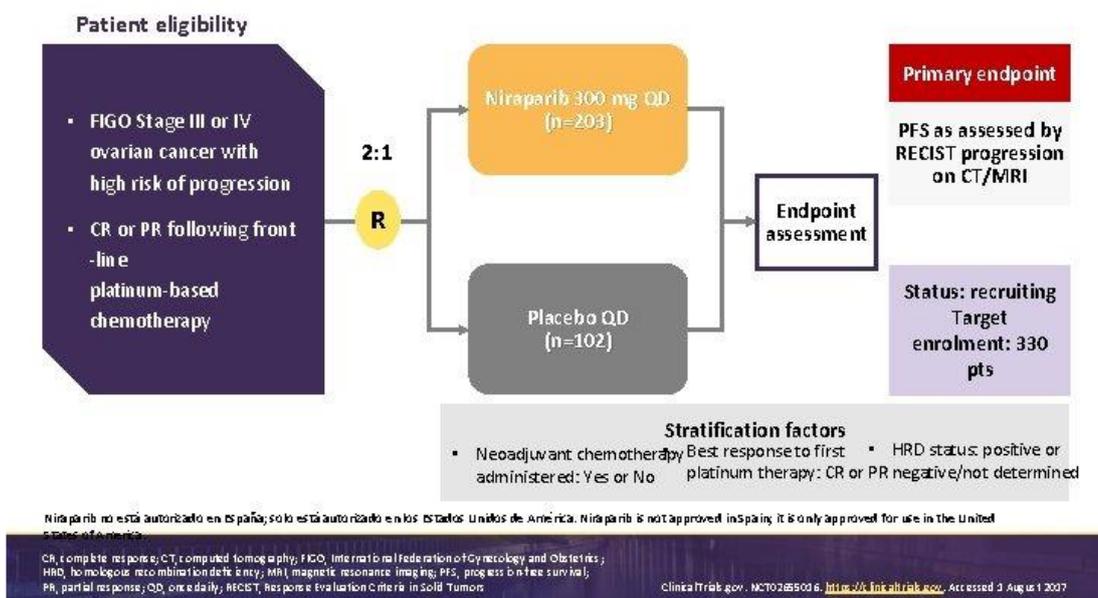
Foi considerado apenas o primeiro estudo (estudo PRIMA), relativo à população de doentes sem mutação BRCA (Subpopulação 1), relevante para a presente avaliação.

No que diz respeito à população de doentes com mutação BRCA (Subpopulação 2) o TAIM disponibilizou uma revisão sistemática da literatura para avaliar a exequibilidade de comparação indireta entre os ensaios clínicos que investigaram a eficácia de Niraparib e de Olaparib, tendo concluído que não seria possível realizar tal comparação devido à heterogeneidade entre os estudos disponíveis para a comparação (estudo PRIMA e estudo SOLO-1).²

Estudo PRIMA

O estudo PRIMA foi um ensaio clínico de fase III multicêntrico e com dupla ocultação no qual as doentes incluídas foram aleatorizadas numa proporção de 2:1 para tratamento com niraparib ou placebo.

Figura 1 – Desenho do estudo PRIMA



O tratamento consistiu na administração oral de uma dose inicial de 300 mg do fármaco em estudo (ou placebo correspondente) uma vez por dia, em ciclos de 28 dias, durante um período máximo de 36 meses ou até progressão da doença. Uma adenda ao protocolo após a inclusão de 65% dos doentes, permitiu a redução da dose inicial do medicamento / placebo para 200 mg em doentes com um peso corporal basal inferior a 77 Kg e/ou uma contagem plaquetária basal inferior a 150.000/mm³.

A aleatorização foi estratificada em função da magnitude da resposta terapêutica ao tratamento de primeira linha com o regime de quimioterapia à base de platina (resposta completa vs. resposta parcial), realização de tratamento neoadjuvante (sim vs. não), e estado de recombinação homóloga tumoral (deficiente vs. proficiente ou não determinada). O *endpoint* primário era a sobrevida livre de progressão (PFS). Foram recrutados doentes de 220 centros em 20 países europeus e norte-americanos, que não incluíram Portugal.

Foi estimado que a inclusão de 620 participantes no estudo permitisse atingir um poder superior a 90% para identificar uma diferença estatisticamente significativa na PFS entre ambos os tratamentos, considerando um erro unilateral de tipo I de 0,025. Estes critérios correspondem a um *Hazard Ratio* (HR) de 0,65 para a PFS, assumindo uma mediana de 14 meses para as doentes tratadas com niraparib aquando da análise primária de eficácia.

A resposta ao tratamento foi avaliada pelos investigadores e por uma comissão de revisão independente cega, e incluiu revisões radiológicas e clínicas. Foram utilizados os critérios RECIST v.1.1 e utilizada tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) em avaliações periódicas conduzidas a cada 12 semanas (± 7 dias) desde a visita do Ciclo Adicionalmente, foram feitas avaliações do biomarcador CA-125 no final de cada ciclo (4 centralmente).

O estudo incluiu doentes do sexo feminino com idade igual ou superior a 18 anos e diagnóstico histologicamente confirmado de cancro do ovário, peritoneu ou trompas de Falópio, com um tumor de tipo seroso de alto grau ou endometrióide e de estadió FIGO III ou IV.

Antes da entrada no estudo, todos as doentes tinham recebido entre seis e nove ciclos de quimioterapia baseada em platina e obtido uma resposta completa ou parcial à terapêutica, de acordo com a avaliação do investigador.

Os principais critérios de exclusão do estudo incluíam:

- Tipo histológico tumoral que não o seroso ou o endometrióide;
- Tumores de estadio FIGO III com citorredução completa R0 após cirurgia de redução tumoral primária;
- Necessidade prévia de mais de duas cirurgias de redução tumoral;
- Tratamento prévio com niraparib ou outro inibidor da PARP;
- Historial ou diagnóstico atual de síndrome mielodisplásico ou leucemia mielóide aguda.

A medida de avaliação primária de eficácia do estudo PRIMA foi a sobrevivência livre de progressão (PFS).

As medidas de avaliação secundárias incluíram:

- a sobrevivência global (OS);
- o tempo até primeira terapêutica antineoplásica subsequente;
- a sobrevivência livre de segunda progressão (PFS 2) – definida como o tempo desde a aleatorização até progressão durante uma terapêutica antineoplásica subsequente ao tratamento para o qual foi aleatorizado;
- a avaliação farmacocinética;
- resultados reportados pelas doentes (PRO), nomeadamente avaliações através dos instrumentos:
 - o Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index (FOSI), um questionário específico validado para avaliar a presença e impacto de sintomas relacionados com o cancro do ovário;
 - o EuroQoL 5D5L (EQ-5D-5L), um questionário genérico para avaliação de qualidade de vida;
 - o EORTC QLQ-C30, um questionário genérico para avaliação da qualidade de vida de doentes com patologias oncológicas;
 - o EORTC QLQ-OV28, um módulo específico para avaliação de sintomas relacionados com o cancro do ovário que se adiciona ao questionário anterior.

A avaliação de segurança foi realizada através da monitorização e classificação de todos os eventos adversos (EA), análises laboratoriais, sinais vitais e exame físico.

Um total de 733 participantes foram incluídas no estudo PRIMA e aleatorizadas para tratamento com niraparib (487 doentes) ou placebo (246 doentes), consistindo na população global do estudo (intenção de tratar [ITT]), para a qual foram realizadas as análises de eficácia. A Tabela 4 apresenta as principais características basais das doentes incluídas na população ITT no estudo PRIMA, que se encontravam adequadamente balanceadas entre os braços de tratamento.

Das 733 participantes aleatorizadas, 475 iniciaram tratamento numa dose fixa inicial (FSD) de 300mg e 258 numa dose individualizada inicial (ISD) de 200mg, caso se verificasse um peso <77kg e/ou uma contagem de plaquetas a nível basal <150000 células/mm³. Cinco doentes não chegaram a receber qualquer tratamento do estudo (três no braço niraparib e duas no braço placebo), tendo estas sido excluídas das análises de segurança.

De notar que a maioria das doentes incluídas apresentaram-se em estadio FIGO III, foi tratada com quimioterapia neoadjuvante, e atingiu uma resposta completa após quimioterapia baseada em platina. Entre as doentes tratadas com quimioterapia neoadjuvante, 26% apresentaram-se sem doença residual visível após cirurgia. A maioria das doentes eram BRCA-*wildtype*.

Tabela 4 – Características basais das doentes incluídas na população ITT

Characteristic	Niraparib		Placebo	
	HRD Population (N=247)	Overall Population (N=487)	HRD Population (N=126)	Overall Population (N=246)
Median age (range) — yr	58 (32–83)	62 (32–85)	58 (33–82)	62 (33–88)
ECOG score — no. (%) [†]				
0	182 (73.7)	337 (69.2)	97 (77.0)	174 (70.7)
1	65 (26.3)	150 (30.8)	29 (23.0)	72 (29.3)
International FIGO stage — no. (%) [‡]				
III	161 (65.2)	318 (65.3)	78 (61.9)	158 (64.2)
A	4 (1.6)	7 (1.4)	1 (0.8)	4 (1.6)
B	10 (4.0)	16 (3.3)	9 (7.1)	12 (4.9)
C	140 (56.7)	285 (58.5)	67 (53.2)	138 (56.1)
Not specified	7 (2.8)	10 (2.1)	1 (0.8)	4 (1.6)
IV	86 (34.8)	169 (34.7)	48 (38.1)	88 (35.8)
Primary tumor location — no. (%)				
Ovary	201 (81.4)	388 (79.7)	105 (83.3)	201 (81.7)
Fallopian tube	32 (13.0)	65 (13.3)	13 (10.3)	32 (13.0)
Peritoneum	14 (5.7)	34 (7.0)	8 (6.3)	13 (5.3)
Histologic type — no. (%) [§]				
Serous	234 (94.7)	465 (95.5)	116 (92.1)	230 (93.5)
Endometrioid	5 (2.0)	11 (2.3)	6 (4.8)	9 (3.7)
Other	8 (3.2)	11 (2.3)	4 (3.2)	6 (2.4)
Receipt of neoadjuvant chemotherapy — no. (%)				
Yes	156 (63.2)	322 (66.1)	80 (63.5)	167 (67.9)
No	91 (36.8)	165 (33.9)	46 (36.5)	79 (32.1)
Clinical response after platinum-based chemotherapy — no. (%)				
Complete response	185 (74.9)	337 (69.2)	93 (73.8)	172 (70.0)
Partial response	62 (25.1)	150 (30.8)	33 (26.2)	74 (30.0)
Cancer antigen 125 level — no. (%)				
≤ULN	236 (95.5)	450 (92.4)	120 (95.2)	226 (91.9)
>ULN	9 (3.6)	34 (7.0)	5 (4.0)	18 (7.3)
Missing data	2 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.8)	2 (0.8)
No. of cycles of platinum-based chemotherapy — no. (%)				
6	165 (66.8)	333 (68.4)	84 (66.7)	170 (69.1)
7–9	52 (21.1)	124 (25.5)	28 (22.2)	62 (25.2)
Missing data	30 (12.1)	30 (6.2)	14 (11.1)	14 (5.7)

[†] Percentages may not total 100 because of rounding. HRD denotes homologous-recombination deficiency, and ULN upper limit of the normal range.

[‡] According to the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status evaluation, a score of 0 indicates that the patient is fully active and able to carry on all predisease performance without restriction, and a score of 1 indicates that the patient is restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature.

[§] Details regarding staging criteria according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) guidelines are provided in Table S2 in the Supplementary Appendix.

[¶] Histologic data for one patient were missing, but a serous tumor was identified on cytologic analysis.

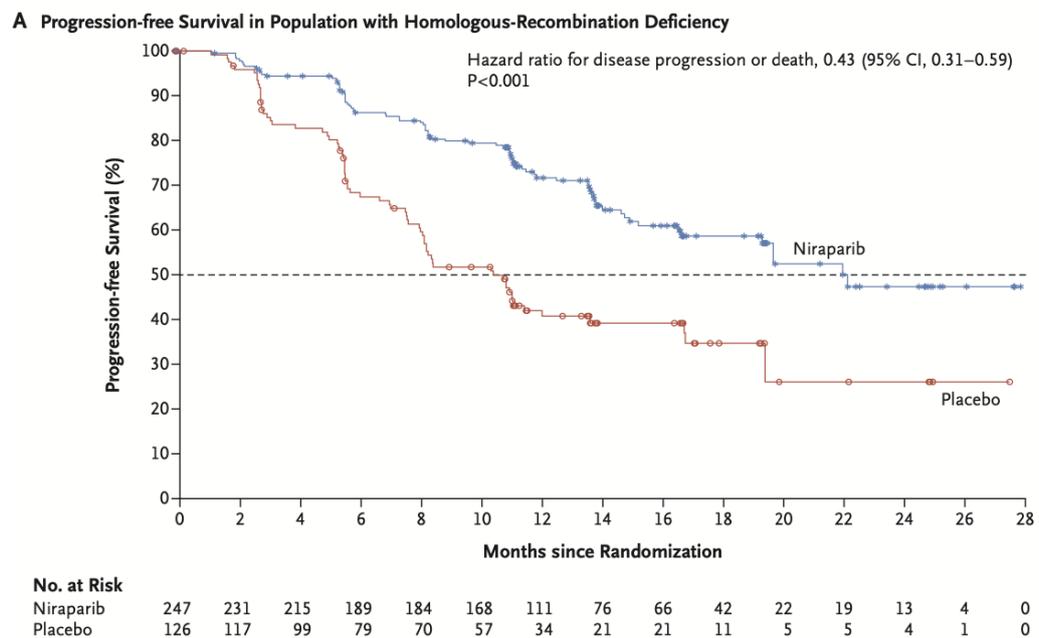
Resultados de eficácia:

Sobrevivência livre de progressão

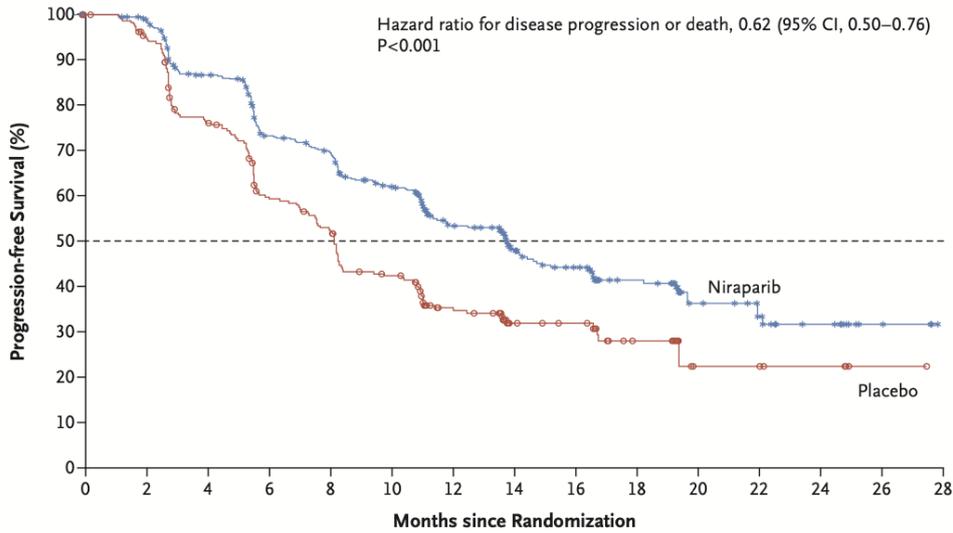
Na análise primária de eficácia, tinham ocorrido 386 eventos de progressão ou morte na população global e o tempo mediano de seguimento foi de 13,8 meses (Gonzalez-Martin 2019, CSR 2020).

A PFS mediana foi de 13,8 meses para as doentes tratadas com niraparib e 8,2 meses para as doentes sob placebo. O tratamento com niraparib permitiu um ganho estatisticamente significativo e clinicamente relevante de 5,6 meses na PFS, correspondendo a uma redução do risco de progressão ou morte de 38% (HR= 0,62; intervalo de confiança a 95% [IC95%]: 0,50 a 0,76; valor- $p < 0,001$) (Figura 2) (Gonzalez-Martin 2019, CSR 2020). A PFS estimada de acordo com subgrupos pré-especificados encontra-se logo de seguida, na Figura 3. Na figura 3 é possível verificar que o benefício de niraparib em relação a placebo ocorre tanto na subpopulação 1 como na subpopulação 2 do PICO.

Figura 2 – Estimativas de Kaplan-Meier para a PFS na população com deficiências na função de recombinação homóloga (A) e População Global (B)



B Progression-free Survival in Overall Population



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Niraparib	487	454	385	312	295	253	167	111	94	58	29	21	13	4	0
Placebo	246	226	177	133	117	90	60	32	29	17	6	6	4	1	0

Figura 3 – PFS de acordo com subgrupos pré-especificados

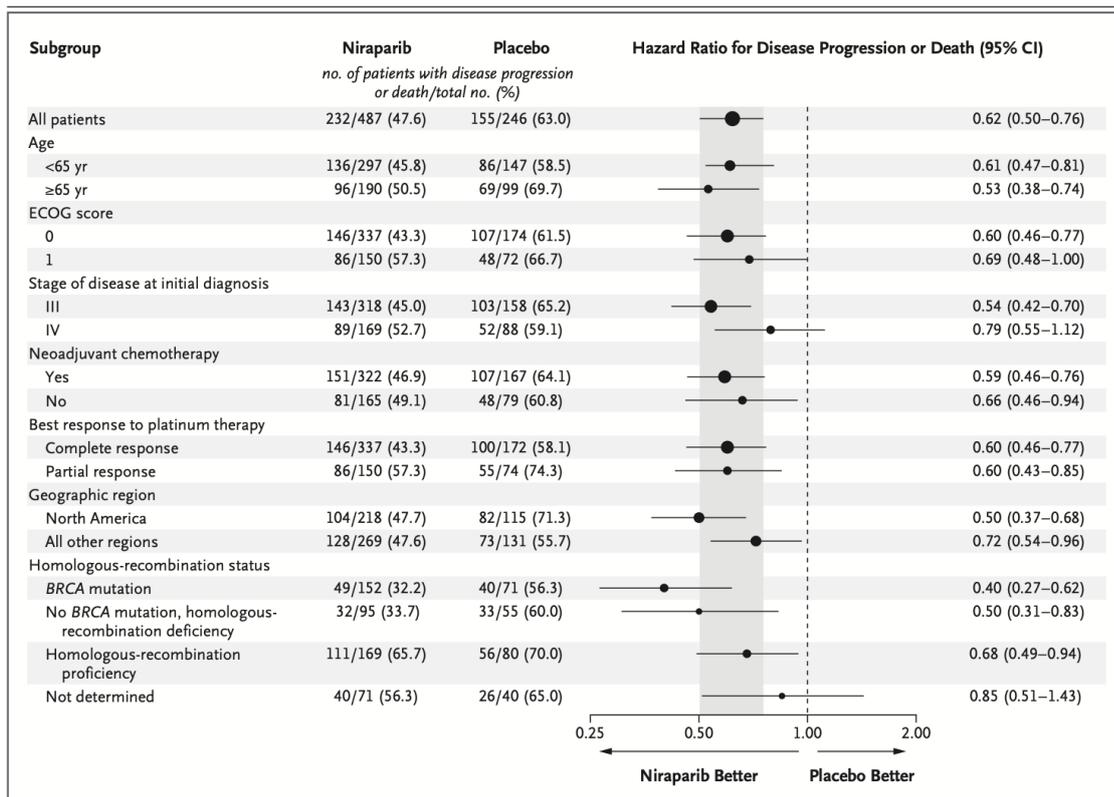


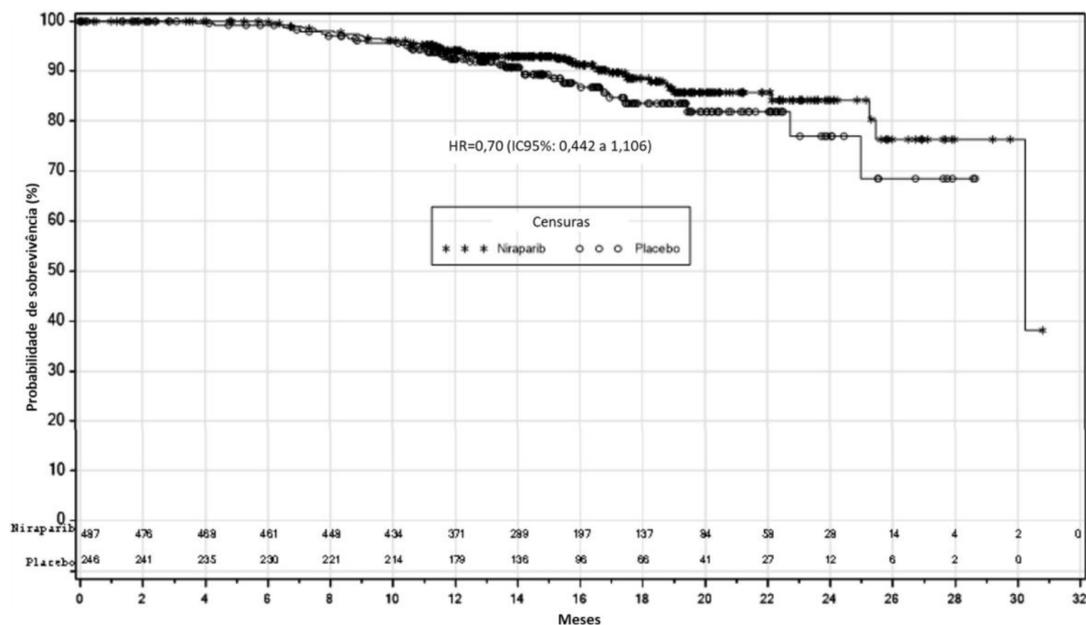
Figure 3. Disease Progression or Death, According to Prespecified Subgroups.

Shown is the incidence of disease progression or death, according to the listed subgroups, in the two trial groups. On the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status evaluation, a score of 0 indicates that the patient is fully active and able to carry on all predisease performance without restriction, and a score of 1 indicates that the patient is restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature. The vertical shading indicates the 95% confidence interval for the overall population.

Sobrevivência global

Na análise interina da OS (mesmo *cut-off* da análise primária da PFS), tinham ocorrido apenas 79 eventos de morte na população global, pelo que os dados ainda se encontram imaturos para se proceder a uma análise robusta do efeito dos tratamentos sob a OS. Ainda assim, as taxas de sobrevivência a dois anos foram de 84% para as doentes tratadas com niraparib, por comparação com 77% para as doentes sob placebo. Estimou-se uma redução do risco de morte de 30% associada ao tratamento com niraparib, comparativamente com placebo, mas sem atingir significado estatístico (HR=0,70; IC95%: 0,44 a 1,11) (Figura 4) (Gonzalez-Martin 2019, CSR 2020).

Figura 4 – Estimativas de Kaplan-Meier para a OS na População Global

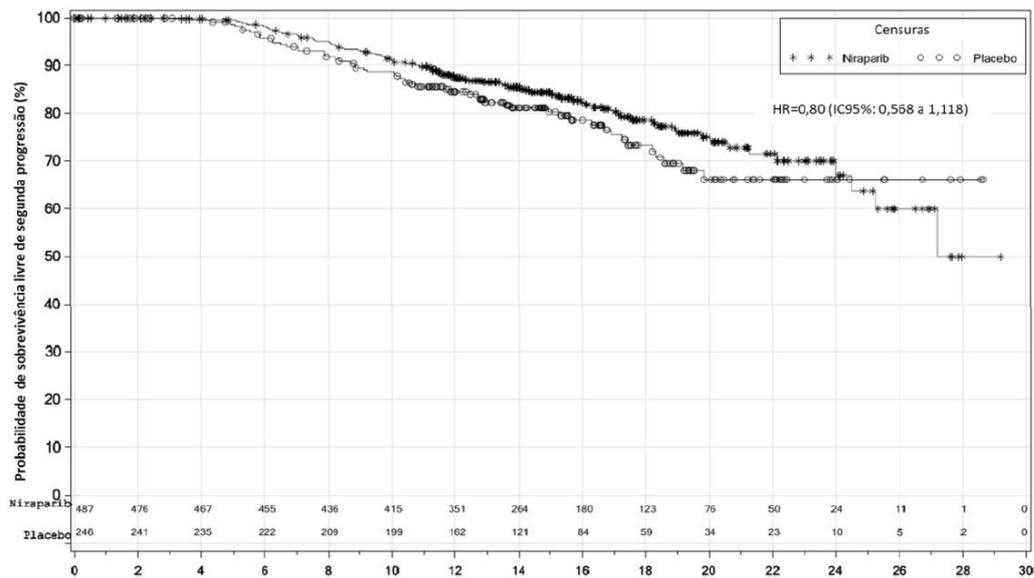


Sobrevivência livre de segunda progressão

Devido ao tempo relativamente de seguimento desta análise, também os dados relativos à PFS 2 se encontravam ainda imaturos, com apenas cerca de 20% dos indivíduos com eventos de interesse. Ainda assim, os resultados sugerem um benefício do tratamento com niraparib, estimando-se uma

redução de 19% no risco de segunda progressão ou morte, por comparação com placebo (HR=0,80; IC95%: 0,57 a 1,12) (Figura 5) (Gonzalez-Martin 2019, CSR 2020).

Figura 5 – Estimativas de Kaplan-Meier para a PFS2 na População Global



Qualidade de vida

Relativamente aos PRO, os resultados demonstraram uma manutenção das pontuações basais de qualidade de vida e impacto da sintomatologia associada à doença ao longo do estudo (Gonzalez-Martin 2019, CSR 2020).

Na maioria das avaliações, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os braços de tratamento em qualquer dos instrumentos utilizados (Gonzalez-Martin 2019, CSR 2020).

Resultados de segurança comparada:

A população de segurança incluiu os 728 doentes que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo.

Na Tabela 5 são apresentados os resultados relacionados com a exposição à medicação do estudo, na população de segurança, para ambos os braços do estudo. De destacar que ocorreram interrupções no tratamento em 79.5% dos doentes tratados com niraparib e 23.8% dos doentes tratados com placebo. Ocorrem reduções de dose em 74.8% dos doentes tratados com niraparib e 12.3% dos doentes tratados com placebo. As interrupções foram mais frequentes durante o primeiro ciclo de tratamento.

Tabela 5-Exposição à medicação no estudo na população de segurança do estudo

Parameter	Niraparib (N=484)	Placebo (N=244)
Overall Treatment Exposure (months)		
Mean (StD)	10.3 (6.63)	9.5 (5.93)
Median	11.1	8.3
Min, Max	0, 29	0, 28
Time on Study (months)		
Mean (StD)	15.4 (5.29)	15.0 (5.32)
Median	14.8	14.7
Min, Max	0, 31	1, 29
Dose Intensity (mg/day)		
n	481	244
Mean (StD)	174.7 (67.31)	259.9 (50.66)
Median	181.3	290.6
Min, Max	31, 350	58, 327

As doentes tratadas com niraparib apresentaram mais eventos adversos relacionados com o tratamento (96.3% vs 68.9%), mais eventos adversos de grau ≥ 3 relacionados com o tratamento (65.3% vs 6.6%), mais eventos adversos graves relacionados com o tratamento (24.4% vs 2.5%), mais eventos adversos que levaram a interrupção do tratamento (79.5% vs 18.0%), mais eventos adversos que levaram a redução de dose (70.9% vs 8.2%), e mais eventos adversos que levaram a interrupção do tratamento (12.0% vs 2.5%), quando comparados com os doentes tratados com placebo. (Tabela 6)

Foram observadas duas mortes por eventos adversos em doentes tratadas com niraparib e uma morte numa doente tratada com placebo. Nenhuma das mortes esteve relacionada com a medicação do estudo.

Tabela 6- Eventos adversos

Characteristic	Niraparib (N=484) n (%)	Placebo (N=244) n (%)
Total number of TEAEs	9047	2460
Any TEAE	478 (98.8)	224 (91.8)
Any related TEAE	466 (96.3)	168 (68.9)
Any TEAE with CTCAE Toxicity Grade ≥ 3	341 (70.5)	46 (18.9)
Any treatment-related TEAE with CTCAE Toxicity Grade ≥ 3	316 (65.3)	16 (6.6)
Any serious TEAE	156 (32.2)	32 (13.1)
Any treatment-related serious TEAE	118 (24.4)	6 (2.5)
Any TEAE leading to study drug interruption	385 (79.5)	44 (18.0)
Any TEAE leading to study drug dose reduction	343 (70.9)	20 (8.2)
Any TEAE leading to study drug withdrawal	58 (12.0)	6 (2.5)
Any TEAE leading to death	2 (0.4)	1 (0.4)
Any pregnancy	0	0

Source: [Table 14.3.1.1A](#)

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Os eventos adversos mais comuns relacionados com o tratamento no braço do niraparib *versus* placebo foram a anemia (60.5% vs 12.7%), náuseas (50.6% vs 20.1%), trombocitopenia (45.2% vs 3.3%), fadiga (29.8% vs 23.0%), diminuição da contagem plaquetária (26.9% vs 1.2%), neutropenia (26.0% vs 5.7%), e obstipação (25.8% and 5.7%). (Tabela 7). Os eventos adversos de grau ≥ 3 relacionados com o tratamento com niraparib, foram a anemia (30.2%) e a trombocitopenia (28.7%). (Tabela 8)

Foi relatado 1 caso (0.2%) de síndrome mielodisplásico no grupo tratado com niraparib (em doente com deficiência na recombinação homóloga) e nenhum caso no grupo tratado com placebo.

Tabela 7- Eventos adversos relacionados com o tratamento em $\geq 10\%$ das doentes

MedDRA Preferred Term	Niraparib (N=484) n (%)	Placebo (N=244) n (%)
<i>Any Related TEAE</i>	466 (96.3)	168 (68.9)
Anaemia	293 (60.5)	31 (12.7)
Nausea	245 (50.6)	49 (20.1)
Thrombocytopenia	219 (45.2)	8 (3.3)
Fatigue	144 (29.8)	56 (23.0)
Platelet count decreased	130 (26.9)	3 (1.2)
Neutropenia	126 (26.0)	14 (5.7)
Constipation	125 (25.8)	14 (5.7)
Headache	81 (16.7)	15 (6.1)
Neutrophil count decreased	80 (16.5)	5 (2.0)
White blood cell count decreased	71 (14.7)	8 (3.3)
Asthenia	72 (14.9)	27 (11.1)
Decreased appetite	71 (14.7)	14 (5.7)
Vomiting	70 (14.5)	8 (3.3)
Insomnia	65 (13.4)	12 (4.9)
Diarrhoea	44 (9.1)	33 (13.5)

Source: [Table 14.3.1.4A](#)

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse events.

Tabela 8- Eventos adversos de grau Grade ≥ 3 relacionados com o tratamento em $\geq 5\%$ das doentes

MedDRA Preferred Term	Niraparib (N=484) n (%)	Placebo (N=244) n (%)
<i>Any Related CTCAE Grade 3/4 TEAE</i>	316 (65.3)	16 (6.6)
Anaemia	146 (30.2)	1 (0.4)
Thrombocytopenia	139 (28.7)	0
Neutropenia	60 (12.4)	2 (0.8)
Platelet count decreased	63 (13.0)	0
Neutrophil count decreased	37 (7.6)	0

Source: [Table 14.3.1.10A](#)

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse events.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de niraparib foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, niraparib demonstrou benefício adicional em relação ao comparador (vigilância ativa) em termos de sobrevivência livre de progressão, na população global do estudo PRIMA, que incluiu doentes sem mutações BRCA (subpopulação 1 do PICO) e doentes BRCA mutadas (subpopulação 2 do PICO). A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 13.8 meses no grupo de niraparib e de 8.2 meses no grupo de placebo para a população global, com uma diferença de 5.6 meses; razão de riscos de 0.62 (IC95% 0.5-0.76; $P < 0.001$).

Relativamente às restantes medidas de eficácia (sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão 2), não existe benefício adicional de niraparib em relação ao comparador:

- Os dados de sobrevivência global são ainda imaturos (maturidade de 10.8% na população global). Após a morte de 79 dos 733 doentes na população global, a probabilidade de sobrevivência aos 24 meses estimada por Kaplan-Meier foi de 84% no grupo de niraparib e de 77% no grupo de placebo (razão de riscos de 0.70; IC95% 0.44-1.11).
- Não se verificaram diferenças significativas nos *endpoints* de qualidade de vida entre as doentes tratadas com niraparib e placebo.
- No que respeita à segunda sobrevivência livre de progressão os dados também são ainda imaturos (maturidade de 20% na população global). A razão de riscos para a população global foi de 0.81 (IC95% 0.58-1.14; $p=0.2242$).

Em relação à Subpopulação 2 do PICO, não foi possível demonstrar benefício adicional de niraparib em relação a olaparib, em termos de eficácia comparativa.

Em termos de segurança, observaram-se mais eventos adversos nos doentes tratados com niraparib do que com o comparador (placebo / vigilância ativa):

- Observaram-se eventos adversos relacionados com o tratamento 466/484 doentes (96.3%) no grupo de niraparib e em 168/244 doentes (68.9%) no grupo de placebo.
- Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 118/484 doentes (24.4%) no grupo de niraparib e em 6/244 doentes (2.5%) no grupo de placebo.
- Observaram-se eventos adversos de grau ≥ 3 em 316/484 doentes (65.3%) no grupo de niraparib e em 16/244 doentes (6.6%) no grupo de placebo.

- Descontinuaram o tratamento por eventos adversos 58/484 doentes (12.0%) no grupo de niraparib e 6/244 doentes (2.5%) no grupo de placebo.
- Observaram-se eventos adversos fatais em 2/484 doentes (0.4%) no grupo de niraparib e 1/244 doentes (0.4%) do grupo de placebo; os eventos adversos que levaram à morte não foram considerados relacionados com o medicamento do estudo pelo investigador.
- Foi reportado apenas 1 diagnóstico de síndrome mielodisplásico, no grupo de niraparib (1/484 doentes; 0.2%).

Em relação à Subpopulação 2 do PICO, não foi possível comparar a segurança de niraparib com olaparib.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante (estudo PRIMA), que incluiu tanto a subpopulação 1 como a subpopulação 2 do PICO. No entanto, não foi submetida evidência comparativa que permita a avaliação do benefício adicional de niraparib em relação a olaparib, na subpopulação 2.

Ocorreram diversas emendas ao protocolo original do estudo após o seu início, nomeadamente nos critérios de inclusão do estudo, dose do fármaco e tamanho amostral. Os resultados apresentados do estudo são ainda muito imaturos.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa.

Tabela 9 - Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de <i>outcome</i> incompletos	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevida Global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Qualidade de Vida	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Sobrevida Livre de Progressão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Sobrevida Livre de Progressão 2	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Eventos adversos grau 3 ou 4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Mortalidade associada ao fármaco	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Síndrome mielodisplásico ou leucemia mieloide aguda	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

* Só foi submetida evidência para a comparação de niraparib com placebo; não há dados comparativos com olaparib na Subpopulação 2. O estudo PRIMA teve várias emendas ao seu protocolo após o início do estudo.

** Resultados imaturos

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Zejula (niraparib) para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial avançado (Estádios FIGO III e IV) de alto grau, do ovário, trompas de Falópio ou peritoneal primário as quais respondem (completa ou parcialmente) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de niraparib em duas subpopulações:

- Doentes adultas com cancro do ovário, da trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, avançado (estádios FIGO III e IV), em resposta (completa ou parcial) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina, sem mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática. O comparador definido para esta sub-população foi a vigilância ativa.
- Doentes adultas com cancro do ovário, da trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, avançado (estádios FIGO III e IV), em resposta (completa ou parcial) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina, com mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática. O comparador definido para esta sub-população foi o olaparib.

Considerou-se que o único estudo submetido relevante para a presente avaliação era o estudo PRIMA.

O estudo PRIMA foi um ensaio clínico de fase III multicêntrico e com dupla ocultação, que incluiu doentes com cancro do ovário, peritoneu ou trompas de Falópio, com um tumor de tipo seroso de alto grau ou endometrióide e de estadio FIGO III ou IV, com e sem mutações BRCA, com resposta completa ou parcial à quimioterapia baseada em platina, aleatorizadas numa proporção de 2:1 para tratamento com niraparib (n=487) ou placebo (n=246). A medida de avaliação primária de eficácia do estudo PRIMA foi a sobrevivência livre de progressão.

A análise primária de eficácia do estudo PRIMA ocorreu com um tempo mediano de seguimento de 13,8 meses, tendo ficado demonstrado benefício adicional de niraparib em relação ao comparador (vigilância ativa), em termos de sobrevivência livre de progressão. A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 13.8 meses no grupo de niraparib e de 8.2 meses no grupo de placebo para a população global, com uma diferença de 5.6 meses; razão de riscos de 0.62 (IC95% 0.5-0.76; P< 0.001). Relativamente às restantes medidas de eficácia (sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão 2), não existe benefício adicional de niraparib em relação ao comparador. Os resultados de

sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão 2, são ainda imaturos. Em termos de segurança, observaram-se mais eventos adversos nos doentes tratados com niraparib do que com o comparador (placebo / vigilância ativa).

Embora o estudo PRIMA tenha incluído tanto doentes da Sub-população 1, como da Sub-população 2 do PICO, o comparador definido para a Sub-população 2 foi o olaparib. No entanto, não foi possível demonstrar benefício adicional de niraparib em relação a olaparib, em termos de eficácia comparativa nessa sub-população.

Concluiu-se que, na população doentes adultas com cancro epitelial avançado (Estádios FIGO III e IV) de alto grau, do ovário, trompas de Falópio ou peritoneal primário as quais respondem (completa ou parcialmente) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina (Sub-população 1 do PICO), niraparib demonstrou benefício adicional relativamente a vigilância ativa. Em relação à Subpopulação 2 do PICO, não foi possível demonstrar benefício adicional de niraparib em relação a olaparib (comparador definido), em termos de eficácia comparativa.

9. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu-se que, na população doentes adultas com cancro epitelial avançado (Estádios FIGO III e IV) de alto grau, do ovário, trompas de Falópio ou peritoneal primário as quais respondem (completa ou parcialmente) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina, sem mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática (subpopulação 1) existe sugestão de benefício adicional não quantificável de niraparib em relação ao comparador (vigilância ativa).

Na subpopulação 2, doentes adultas com cancro do ovário, da trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, avançado (estádios FIGO III e IV), em resposta (completa ou parcial) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina, com mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática, embora não tenha sido possível demonstrar benefício adicional de niraparib em relação a olaparib, recomenda-se o seu financiamento ao abrigo do n.º 9, do art.º 25.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- No estudo PRIMA, um ensaio clínico de fase III multicêntrico e com dupla ocultação, que incluiu doentes com cancro do ovário, peritoneu ou trompas de Falópio, com um tumor de tipo seroso de alto grau ou endometrióide e de estadió FIGO III ou IV, com e sem mutações BRCA, com resposta completa ou parcial à quimioterapia baseada em platina, aleatorizadas numa proporção de 2:1 para tratamento com niraparib (n=487) ou placebo (n=246). A análise primária de eficácia do estudo PRIMA ocorreu com um tempo mediano de seguimento de 13,8 meses, tendo ficado demonstrado benefício adicional de niraparib em relação ao comparador (vigilância ativa), em termos de sobrevivência livre de progressão. A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 13.8 meses no grupo de niraparib e de 8.2 meses no grupo de placebo para a população global, com uma diferença de 5.6 meses; razão de riscos de 0.62 (IC95% 0.5-0.76; P< 0.001).

10. Avaliação económica

Subpopulação 1:

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento Zejula® (niraparib) como tratamento de manutenção, em monoterapia, na população com cancro epitelial avançado (estádios FIGO III e IV) de alto grau, do ovário, trompas de Falópio ou peritoneal primário as quais respondem (completa ou parcialmente) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina, sem mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática, de modo a suportar a tomada de decisão de financiamento público.

O comparador é a vigilância ativa (VA) a qual corresponde à prática clínica atual, estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (Setembro 2023).

A subpopulação de doentes considerada no modelo económico diz respeito a mulheres adultas com cancro epitelial avançado (Estádios FIGO III e IV) de alto grau, do ovário, trompas de Falópio ou peritoneal primário as quais respondem (completa ou parcialmente) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina, sem mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática. Esta subpopulação sem mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática (subpopulação 1), foi considerada pela avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (Setembro 2023) como tendo sugestão de benefício adicional não quantificável de niraparib em relação ao comparador (VA).

Esta subpopulação foi considerada no estudo PRIMA (clínico de fase III multicêntrico e com dupla ocultação, que incluiu doentes com cancro do ovário, peritoneu ou trompas de Falópio, com um tumor de tipo seroso de alto grau ou endometrióide e de estadio FIGO III ou IV, com e sem mutações BRCA, com resposta completa ou parcial à quimioterapia baseada em platina), sendo este o estudo pivotal para esta avaliação.

A perspetiva dos custos adotada no caso de referência é a do Serviço Nacional de Saúde. O horizonte temporal corresponde ao tempo de vida restante dos doentes (máximo de 40 anos). A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada (partSA), com três estádios de saúde mutuamente exclusivos: Livre de Progressão (PF), Progressão da doença (PD) e estágio absorvente “Morte”.

A principal fonte de dados de efeitos de tratamento relativos para PFS, OS, ToT e eventos adversos é uma análise interina do ensaio PRIMA, o qual foi utilizado na apreciação da evidência de efetividade constante da recomendação farmacoterapêutica da CE-CATS. Modelos de sobrevivência standard foram escolhidos para a extrapolação temporal de OS, PFS e ToT seguindo procedimentos usuais.

Para a PFS o TAIM indicou que, embora não sendo possível rejeitar o pressuposto de riscos proporcionais, a abordagem de utilização de curvas de sobrevivência independentes foi considerada mais adequada. O TAIM selecionou uma distribuição Log-normal para a extrapolação de PFS para niraparib e uma distribuição Log-normal para a extrapolação de PFS para VA – estimadas de forma independente. Nota-se que a distribuição Log-logística também é plausível. A fonte de evidencia de PFS foi a subpopulação BRCA *wildtype*, data de corte novembro 2021. De notar que, na população HRd/BRCA *wildtype* e para o corte de dados de novembro de 2021, o HR para PFS foi de 0,66 (95%CI 0,44 a 1,00).

Para a OS o TAIM indicou que, embora não sendo possível rejeitar o pressuposto de riscos proporcionais, a abordagem de utilização de curvas de sobrevivência independentes foi considerada mais adequada. O TAIM indicou que no momento do corte dos dados (maio 2019), tinham-se verificado 35/310 eventos (11,3% de maturidade) no braço niraparib e 27/163 eventos no braço de VA (16,6% de maturidade) na população BRCA *wildtype*. Os dados de OS do ensaio PRIMA do corte de 2019 são considerados imaturos. A análise de dados de OS do corte de 2021 não está disponível e resultados dos dados mais maduros só estarão disponíveis quando 60% dos eventos tenham decorrido na população ITT. O TAIM selecionou uma distribuição Log-normal para a extrapolação de OS para niraparib e uma distribuição Log-normal para a extrapolação de OS para VA – estimadas de forma independente. Nota-se que a distribuição Log-logística também é plausível. A fonte de evidencia de PFS foi a subpopulação BRCA *wildtype*, data de corte maio de 2019. O HR para OS não foi disponibilizado.

Para a ToT (*time on treatment*) o TAIM indicou que os dados do braço niraparib do ensaio PRIMA foram modelados através da distribuição Weibull. A fonte de evidencia de ToT foi a subpopulação BRCA *wildtype*, data de corte maio de 2019.

O caso de referência do TAIM inclui um pressuposto de cura aos 7 anos (para pacientes sem progressão após 7 anos). O pressuposto de cura é considerado como fonte de incerteza substancial.

O modelo económico apresentado pelo TAIM inclui os eventos adversos de grau 3 ou superior, observados em pelo menos 5% dos doentes tratados com niraparib ou VA, no estudo PRIMA.

As utilidades em PF e PD foram estimadas usando dados EQ-5D-5L recolhidos no ensaio PRIMA (data *cut-off* de maio de 2019) e convertidos em utilidades valorizadas pelas tarifas portuguesas (Ferreira et al 2019). Os valores médios das utilidades foram estimados utilizando um modelo de equação de estimativa generalizada com distribuição de normal e função de ligação logarítmica.

As categorias de recursos considerados no modelo são as associadas aos seguintes custos: a) relacionados com medicamentos (incluindo custos de terapêuticas subsequentes) referentes a aquisição e administração; b) custos de gestão da doença; c) custos de gestão de efeitos adversos; e d) custos de cuidados de final de vida.

No que toca aos custos relacionados com medicamentos, o niraparib é utilizado em monoterapia com uma dose inicial recomendada de 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), uma vez por dia. Em doentes com peso superior ou igual a 77 kg e com contagem basal de plaquetas $\geq 150.000/\mu\text{L}$, a dose inicial recomendada de niraparib é de 300 mg (três comprimidos de 100 mg).

O consumo de recursos de saúde da gestão da doença utilizou os dados constantes da avaliação de primeira linha de olaparib do NICE (TA598), que foi baseado nas orientações da *British Gynaecological Cancer Society*. Adicionalmente, as necessidades de monitorização estão em linha com o RCM de niraparib.

Para a estimativa do custo total da terapêutica subsequente em doentes tratadas com niraparib, foi assumido os dados do ensaio clínico PRIMA. O caso de referência do TAIM inclui um ajuste para iPARP usados como terapia subsequente para os doentes tratados inicialmente com VA. Contudo o proponente não refere se esta classe de medicamentos está disponível em linhas de tratamento subsequentes na prática clínica portuguesa.

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão. A CE-CATS considera que o medicamento Zejula® (niraparib) não é custo-efetivo no contexto português, sendo o RCEI elevado e marcado por incerteza relacionada com a imaturidade e extrapolação de OS, pressuposto de cura e tratamentos subsequentes. Assim, a CE-CATS recomenda que este medicamento apenas seja financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

Subpopulação 2: Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Zejula (niraparib) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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

11. Conclusões

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

1. GSK / Tesaro Bio, Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Multicenter Study Of Niraparib Maintenance Treatment In Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response On Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. 2020.
2. GSK / Fiecon, Clinical Systematic Literature Review of Clinical effectiveness studies for ovarian cancer. 29 May 2020. Prepared by Holly Guy (Fiecon) for GSK.