

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ZEJULA (NIRAPARIB)

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.

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

27/07/2021

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 20/07/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Niraparib

Nome do medicamento: Zejula

Apresentações:

- Embalagem contendo 56 cápsulas doseadas a 100 mg – nº registo 5738117
- Embalagem contendo 84 cápsulas doseadas a 100 mg – nº registo 5734629

Titular da AIM: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Zejula (Niraparib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *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.*

A evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo PRIMA. No entanto, os dados submetidos a esta data são considerados insuficientes para demonstrar valor terapêutico acrescentado (VTA) do niraparib face a melhores cuidados de suporte.

Considera-se ainda que os resultados dos dados maduros de sobrevivência global e de segunda sobrevivência livre de progressão poderão ser submetidos para nova avaliação, assim que disponíveis.

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 2018.¹ De acordo com a mesma fonte, em Portugal estimam-se 574 novos casos de cancro do ovário e 412 mortes em 2018.²

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.³

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, endometrióide, de células claras, mucinoso, entre outros).³

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.⁴

Os carcinomas do ovário, da trompa e do peritонеu 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 peritонеu, 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 BRCA2.⁵

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.⁵

Os doentes com mutação BRCA1 ou BRCA2 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 irresssecável ou se houver contraindicação cirúrgica. Na maioria dos casos está também indicada quimioterapia adjuvante com o duplete carboplatina e paclitaxel.^{3,6}

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 a 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 deficiente, e em tumores com BRCA de tipo selvagem e sem deficiência detetável de recombinação homóloga.

A cirurgia de ressecção 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.⁷ O objetivo da terapêutica de manutenção é prevenir ou atrasar a recidiva.

O tratamento padrão atual do carcinoma do ovário consiste na cirurgia primária seguida frequentemente por quimioterapia adjuvante. Quando existe uma elevada probabilidade, fundamentada em parâmetros clínico-radiológicos, de a doença ser irresssecável ou de não ser alcançável a cirurgia de citorredução completa em estádios IIIC e IV, a quimioterapia neoadjuvante e cirurgia de intervalo é uma opção terapêutica a ponderar. A quimioterapia deve incluir um sal de platina (cisplatina ou carboplatina) sendo definidor de agravamento do prognóstico, o desenvolvimento de resistência à platina.

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

mostrou benefício na sobrevivência livre de progressão e na sobrevivência global estando recomendada nas doentes estágio III com doença residual <1 cm ou sem doença residual após a cirurgia. Apesar da evidência a seu favor a quimioterapia intraperitoneal nunca foi instituída como rotina nos centros europeus. Recentemente um ensaio com quimioterapia e hipertermia também mostrou impacto na sobrevivência.

Apesar dos carcinomas mucinosos serem habitualmente resistentes à associação de carboplatina e paclitaxel, e os carcinomas de células claras serem menos sensíveis, não existe até à data evidência para o uso de outro esquema de forma standard. Nos carcinossarcomas, a quimioterapia adjuvante está indicada em todos os estádios, com a associação de carboplatina e paclitaxel. O carcinoma de pequenas células tem indicação para quimioterapia adjuvante em todos os estádios, devendo utilizar-se como primeira opção a associação de cisplatina e etoposido. O protocolo da quimioterapia a selecionar deve ser baseado na sensibilidade à platina. Define-se como doença refratária aquela em que há progressão durante a terapêutica primária. As doentes com resposta ao tratamento primário, mas com recidiva precoce – inferior a 6 meses após conclusão deste – são identificadas como tendo doença resistente aos derivados da platina. Se a recidiva surgir num período igual ou superior a 6 meses, a doença é designada como sensível aos derivados da platina.

Na doença sensível aos derivados da platina, devem ser usadas associações com estes derivados:

- Paclitaxel+Carboplatina ou Paclitaxel+Cisplatina; Docetaxel+Carboplatina; Doxorrubicina lipossómica peguilada+Carboplatina; Gemcitabina+Carboplatina; Carboplatina.

Na recidiva na doença sensível à platina, em doentes que não efetuaram bevacizumab previamente, o ensaio OCEANS mostrou benefício da associação de bevacizumab ao duplete de carboplatina e gemcitabina, registando-se um aumento significativo da sobrevivência livre de progressão.

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).

O olaparib seria um comparador possível em doentes com mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática, em resposta (completa ou parcial) após conclusão da primeira linha de quimioterapia à base de platina (com base no ensaio SOLO1). Esse tratamento também não está disponível no SNS como tratamento de manutenção após 1ª linha de tratamento.

Atualmente, não está disponível no SNS nenhum tratamento de manutenção após conclusão da quimioterapia pós-operatória baseada em platina.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Analizou-se o benefício adicional do niraparib na indicação “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”.

Tabela 1 - Subpopulações 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.	Niraparib	Melhor tratamento de suporte	Tendo em conta a prática clínica atual, o comparador selecionado foi melhor tratamento de suporte*

*Justificação para a escolha do comparador

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).

O olaparib seria um comparador possível em doentes com mutação BRCA 1/2 germinativa e/ou somática, em resposta (completa ou parcial) após conclusão da primeira linha de quimioterapia à base

de platina (com base no ensaio SOLO1). Esse tratamento também não está disponível no SNS como tratamento de manutenção após 1ª linha de tratamento.

Assim, após cirurgia de citorredução e conclusão da quimioterapia pós-operatória, não está atualmente disponível no SNS nenhum tratamento de manutenção com evidência nesta subpopulação.

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Classificaram-se estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

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 superior 3 ou 4	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico
Interrupção de tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Síndrome mielodisplásico ou leucemia mieloide aguda	8	Crítico

Tabela 2 - *Outcomes* e classificação da sua importância

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

Estudo PRIMA^{10,11}: ensaio de fase 3, multicêntrico, em dupla ocultação, no qual as doentes com diagnóstico recente de cancro do ovário avançado foram aleatorizadas para receber placebo ou niraparib, após resposta a quimioterapia baseada em platina.

Estudos excluídos da avaliação:

Nenhum.

Estudos incluídos na avaliação:

Estudo PRIMA^{10,11}

Desenho do estudo

Ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação, que comparou niraparib com placebo em doentes com carcinoma seroso ou endometrióide de alto grau do ovário, da trompa de Falópio ou do peritoneu, estágio III ou IV (FIGO), com resposta ao tratamento baseado em platina em primeira linha.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram consideradas elegíveis:

- Mulheres de idade ≥ 18 anos capazes de compreender os procedimentos do estudo e de fornecer consentimento informado por escrito;
- Carcinoma do ovário, da trompa de Falópio ou do peritoneu com histologia de carcinoma seroso ou endometrióide de alto grau (ou com predomínio de alto grau), estágio III ou IV (FIGO);
- As mulheres com estágio III só poderiam ser incluídas se tivessem doença residual após a cirurgia de citorredução primária;
- Eram admitidas doentes tratadas com quimioterapia neoadjuvante e cirurgia de citorredução;
- Antes da entrada no estudo, as doentes deviam ter recebido entre 6 e 9 ciclos de quimioterapia baseada em platina, com resposta parcial ou completa; se submetidas a cirurgia de intervalo, deviam ter pelo menos 2 ciclos pós-operatórios de quimioterapia baseada em platina;

- As doentes deviam concordar com o teste de recombinação homóloga tumoral;
- Estado funcional de acordo com ECOG de 0 ou 1;
- Função hematológica, renal e hepática adequadas (na ausência de transfusões ou de uso de fatores de estimulação nas 2 semanas prévias à colheita de sangue).

Os critérios de exclusão foram:

- Outros tipos histológicos que não o seroso ou endometrióide;
- Estádio III com citorredução completa após cirurgia primária;
- Mais de 2 cirurgias de citorredução prévias;
- Tratamento prévio com um inibidor da PARP;
- Doentes propostas para tratamento de manutenção com bevacizumab;
- Diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD) ou de leucemia mielóide aguda (LMA);
- Diagnóstico de cancro invasivo menos de 5 anos antes da entrada no estudo;
- Metástases cerebrais ou leptomeningeas não tratadas ou não controladas.

Aleatorização e ocultação

As doentes foram aleatorizadas na proporção de 2:1, para o tratamento com niraparib ou com placebo. A aleatorização foi estratificada de acordo com a resposta à quimioterapia de primeira linha baseada em platina (resposta completa vs. resposta parcial), realização de quimioterapia neoadjuvante (sim vs. não) e estado referente à recombinação homóloga tumoral (deficiente vs. proficiente ou não determinada).

A aleatorização foi ocultada, tendo sido efetuada através do uso de um sistema interativo de web response.

Os investigadores e doentes estavam cegos relativamente ao grupo de tratamento.

Procedimentos

Inicialmente, as doentes alocadas ao grupo de niraparib receberam 300 mg por dia, em ciclos de 28 dias, durante 36 meses. Houve uma emenda ao protocolo, em novembro de 2017, que permitiu uma dose inicial de 200 mg por dia em doentes com menos de 77 Kg e/ou uma contagem de plaquetas < 150.000 /mm³. As doentes alocadas ao grupo de placebo receberam placebo correspondente.

O tratamento era mantido até que ocorresse progressão de doença objetivada por métodos de imagem, desde que a doente fosse considerada como tendo benefício clínico e não preenchesse outros critérios de descontinuação definidos no protocolo.

Foram permitidas reduções de dose: nas doentes que iniciaram tratamento com 3 cápsulas por dia (300 mg/dia) a primeira redução de dose era para 2 cápsulas por dia (200 mg/dia) e a 2ª redução de dose para 1 cápsula por dia (100 mg/dia). Nas doentes cuja dose inicial foi de 2 cápsulas por dia (200 mg/dia), a primeira redução de dose era para 1 cápsula por dia (100 mg/dia) e não era permitida redução de dose adicional (o tratamento era descontinuado na ausência de tolerância).

Em relação às interrupções de dose, caso a toxicidade que levou à descontinuação não estivesse totalmente resolvida ou convertida em toxicidade grau 1 (CTCAE) após um período de interrupção de 28 dias ou se a doente já tivesse atingido o máximo de reduções de dose, o tratamento era permanentemente descontinuado.

Foram feitas avaliações radiológicas (TC ou RMN) na linha de base e a cada 12 semanas, até descontinuação do tratamento.

Não era permitido o crossover entre os braços de tratamento.

Outcomes

O objetivo primário do estudo era demonstrar que o niraparib era superior ao placebo no prolongamento da sobrevivência livre de progressão (SLP) como tratamento de manutenção de doentes com cancro do ovário, da trompa de Falópio ou do peritoneu, no grupo com deficiência de

recombinação homóloga e na população global, após resposta a tratamento de primeira linha com quimioterapia baseada em platina.

O *endpoint* primário do estudo foi a SLP (na população com deficiência de recombinação homóloga e na população global), avaliada por um comité de revisão independente.

O *endpoint* secundário principal foi a sobrevivência global (SG).

Outros *endpoints* secundários foram o tempo até à primeira terapêutica subsequente (TPTS), a SLP2 (definida como o tempo desde a randomização até à progressão ou morte enquanto o doente está sob uma terapêutica antineoplásica subsequente), avaliações de farmacocinética, avaliação de eventos adversos (classificados de acordo com o CTCAE versão 4.03) e avaliação de resultados reportados pelos doentes (através dos scores dos instrumentos FOSI, EQ-5D-5L e EORTC-QLQ-C30/OV28).

Análise estatística

Inicialmente, foi prevista uma amostra de 305 doentes (cerca de 258 eventos de SLP) para detetar uma melhoria de 6 meses de SLP com niraparib face a placebo com um poder superior a 90% e um erro do tipo I de 0.025 (teste unilateral). Para a estimativa do tamanho da amostra, foi usada a estimativa de SLP mediana de 21 meses para os doentes com deficiência de recombinação homóloga que recebessem placebo e de 14 meses para população global.

No entanto, durante a realização do estudo, a observação de uma SLP mais prolongada em doentes com mutação BRCA (cerca de 30 meses) levou à revisão dos cálculos e a uma emenda do protocolo, para incluir cerca de 620 doentes (cerca de 50% com deficiência de recombinação homóloga).

Estes critérios correspondem a uma razão de riscos (HR) para progressão de doença ou morte de 0.5 no grupo com tumores com deficiência de recombinação homóloga e de 0.65 na população global das doentes aleatorizadas.

A análise primária de SLP foi prevista acontecer após um total de 270 eventos de SLP (população global).

Foi efetuado um método de teste hierárquico para a variável primária na população com deficiência de recombinação homóloga, seguido pelo teste da população global.

A variável primária SLP foi analisada com teste log-rank estratificado, usando fatores de estratificação e resumida graficamente usando o método Kaplan-Meier. A estimativa de razão de riscos (HR) com intervalo de confiança (IC) de 95% foi feita com o uso de um modelo de riscos proporcionais de Cox. As variáveis secundárias SG, TPTS, SLP2 foram analisadas da mesma forma que a SLP.

Estava prevista uma análise interina de superioridade para avaliar se o HR de 0,65 utilizado nas premissas para cálculo de tamanho amostrar era mais favorável do que o assumido. Esta análise interina ocorreria quando se verificassem 50% dos eventos (129 dos 258 eventos totais de SLP).

Está prevista uma análise de SG final, quando for alcançado o número de eventos necessários.

Só estava previsto que a sobrevivência global fosse testada se a SLP tivesse uma superioridade estatística na população global e na população com deficiência na recombinação homóloga. Para a SG a população global será analisada primeiro (usando o α) e se os resultados forem estatisticamente significativos será então analisada a população com deficiência na recombinação homóloga.

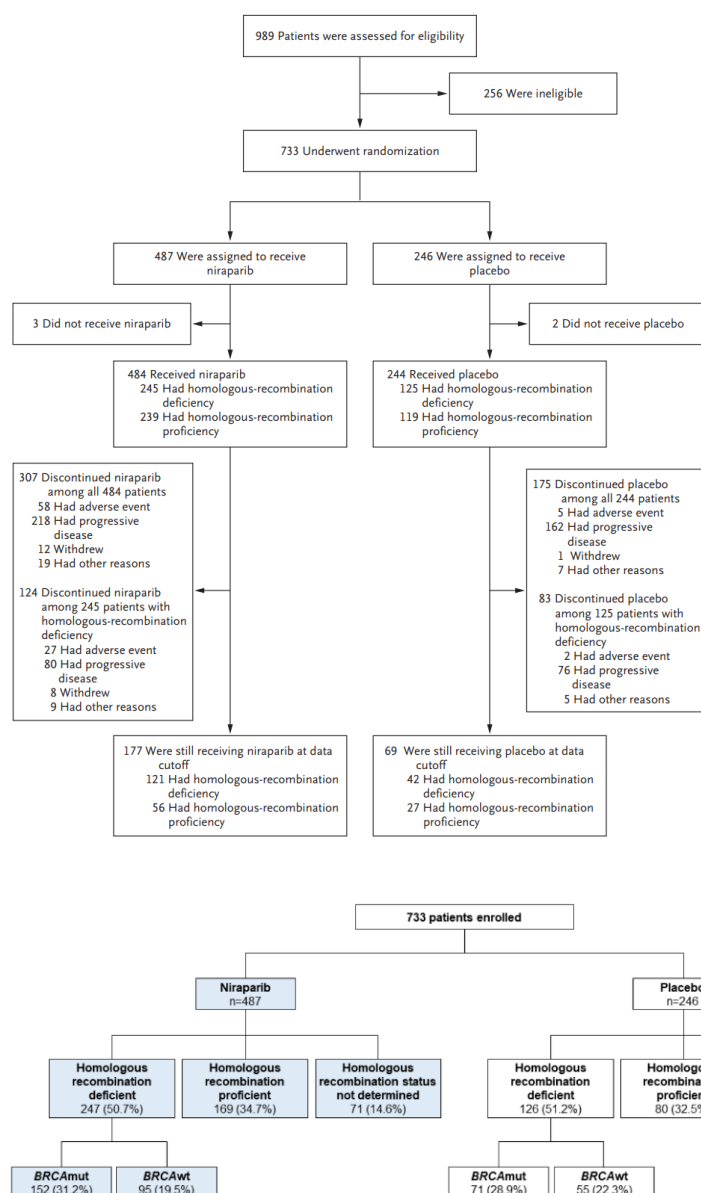
Foram realizadas análises de sensibilidade da SLP avaliada pelo comité de revisão independente.

Resultados

Entre julho de 2016 e junho de 2018, um total de 733 doentes entraram no ensaio (484 receberam niraparib e 246 placebo). Cinco doentes que não receberam niraparib nem placebo foram excluídas da análise de segurança.

À data do *cut-off* de dados, em maio de 2019, tinham ocorrido 386 eventos de SLP na população global (154 na subpopulação com deficiência na recombinação homóloga), superior ao esperado (270 eventos). A duração mediana de seguimento era de 13,8 meses (<1.0-28 meses).

Um total de 246 doentes estavam ainda a receber tratamento com niraparib ou placebo. A maioria das doentes descontinuaram o tratamento por progressão da doença, sendo que 12% da população global descontinuou niraparib por eventos adversos (vs. 2% para o grupo tratado com placebo).



it, mutated; wt, wild type.

Figura 1 - Fluxograma dos participantes (fonte: referência 10)

Características basais

As características basais dos participantes estavam equilibradas entre os grupos de tratamento, tanto na população global como na subpopulação com tumores com deficiência na recombinação homóloga. A maioria das doentes incluídas apresentava-se em estágio III, sendo que mais de metade das doentes foi estadiada como IIIC. No grupo de niraparib, 65.3% das doentes apresentavam estágio III e 34.7% estágio IV; no grupo de placebo, 64.2% das doentes apresentavam estágio III e 35.8% estágio IV. A grande maioria das doentes tinha histologia de carcinoma seroso (95.5% no grupo de niraparib e 93.5%

para o grupo de placebo). O uso de quimioterapia neoadjuvante foi reportado em 66.1% das doentes do grupo tratado com niraparib e em 67.9% do grupo placebo.

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 physical 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.

Tabela 3 - Características basais dos participantes (fonte: referência 10)

Eficácia

SLP

A SLP mediana no grupo de doentes com tumores com deficiência na recombinação homóloga foi de 21.9 meses com niraparib e 10.4 meses com placebo (HR 0.43; IC95% 0.31-0.59; P< 0.001) – avaliação por comité de revisão independente.

Na população global, a mediana da SLP foi de 13.8 meses no grupo tratado com niraparib e de 8.2 meses no grupo tratado com placebo (HR 0.62; IC95% 0.5-0.76; $P < 0.001$).

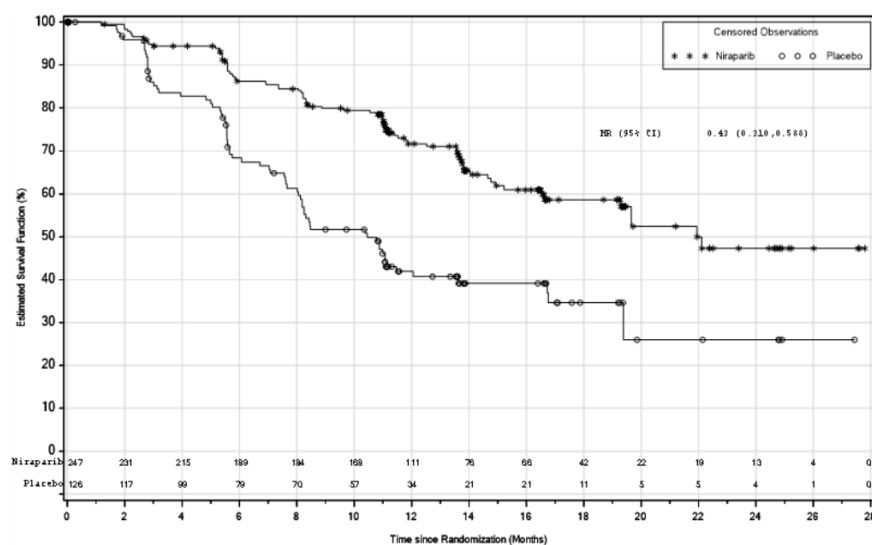


Figura 2 - Curva de Kaplan-Meier da avaliação independente da SLP na subpopulação com deficiência na recombinação homóloga (fonte: referência 10)

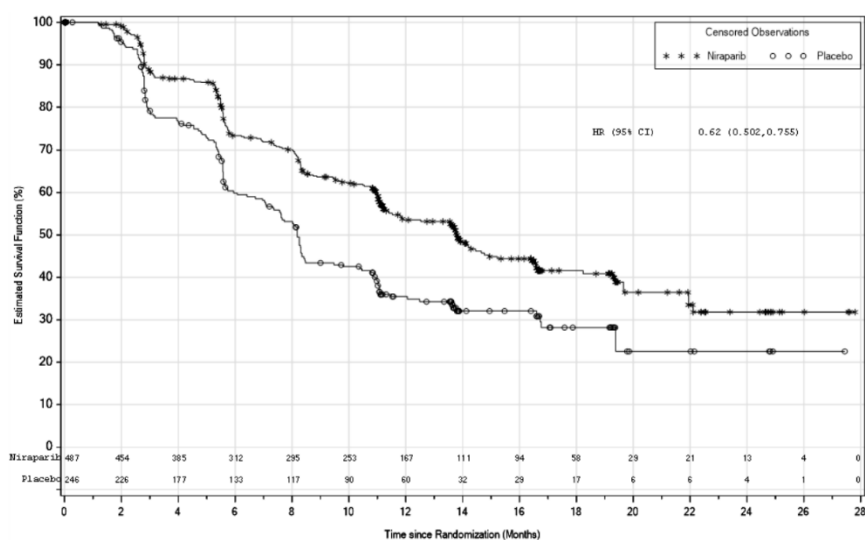


Figura 3 - Curva de Kaplan-Meier da avaliação independente da SLP na população global (fonte: referência 10)

Foi também efetuada a análise da SLP segundo os subgrupos pré-especificados, traduzida na figura seguinte, podendo observar-se que o aumento na SLP também se verifica no grupo de doentes submetidas a quimioterapia neoadjuvante (13.9 vs. 8.2 meses, HR 0.59; IC95% 0.46-0.76) e nas doentes

com resposta parcial à quimioterapia (8.3 vs. 5.6 meses, HR 0.60; IC95% 0.43-0.85). Nas doentes com estágio IV ao diagnóstico o aumento de SLP não teve significado estatístico.

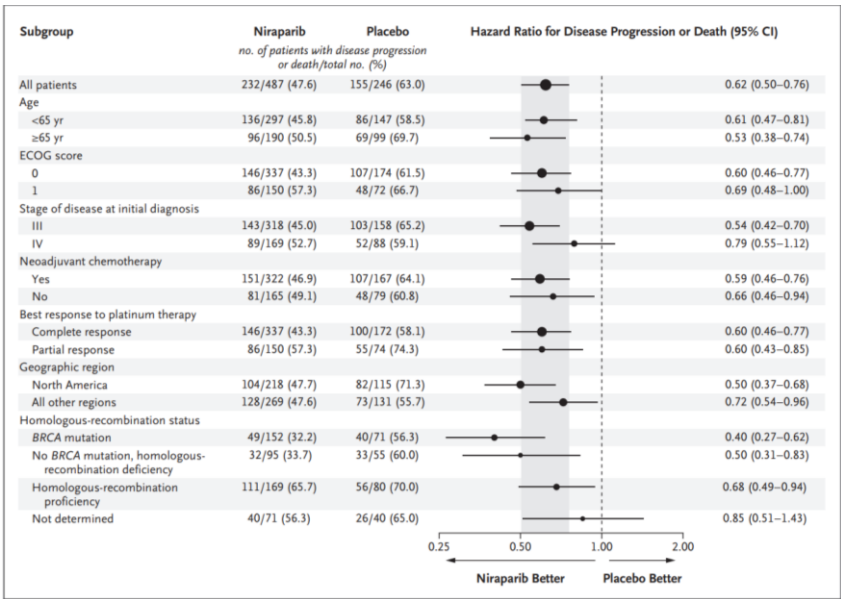


Figura 4 - Curva de Kaplan-Meier da avaliação independente da SLP na população global (fonte: referência 10)

A tabela seguinte ilustra a análise da SLP nos subgrupos de doentes com deficiência na recombinação homóloga e BRCAwt e nos doentes sem deficiência na recombinação homóloga, verificando-se que apesar de doentes BRCAwt com deficiência da recombinação homóloga o aumento na PFS ser de 11.4 meses, nos doentes com proficiência na recombinação homóloga temos um ganho de apenas 2.7 meses (vs. placebo).

	Homologous recombination deficient, BRCAmut		Homologous recombination deficient, BRCAwt		Homologous recombination proficient	
	Niraparib	Placebo	Niraparib	Placebo	Niraparib	Placebo
	(n=152)	(n=71)	(n=95)	(n=55)	(n=169)	(n=80)
PFS						
Median	22.1	10.9	19.6	8.2	8.1	5.4
(95% CI) — mo	(19.3–NE)	(8.0–19.4)	(13.6–NE)	(6.7–16.8)	(5.7–9.4)	(4.0–7.3)
HR (95% CI)	0.40 (0.27–0.62)		0.50 (0.31–0.83)		0.68 (0.49–0.94)	
P value	<0.001		0.006		0.020	

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; mut, mutated; NE, not estimable; PFS, progression-free survival; wt, wild type.

Tabela 4 - Análise da SLP por subgrupos de acordo com a recombinação homóloga (fonte: referência 10)

SLP2

A SLP2 foi definida como o tempo desde a data de aleatorização até à data de progressão durante a terapêutica antineoplásica subsequente ao tratamento do estudo ou morte devido a qualquer causa.

Na dada de corte para a análise primária da SLP, a 17 de maio de 2019, a maturidade dos dados da SLP2 era de apenas 20%, pelo que as conclusões são ainda preliminares.

A razão de riscos na população global foi de 0.81 (IC95% 0.58-1.14; $p=0.2242$) e na subpopulação com deficiência na recombinação homóloga foi de 0.84 (IC95% 0.49-1.45; $p=0.5311$).

Tanto para a população global como para a subpopulação com deficiência na recombinação homóloga, as curvas de Kaplan-Meier cruzam-se aos 24 meses.

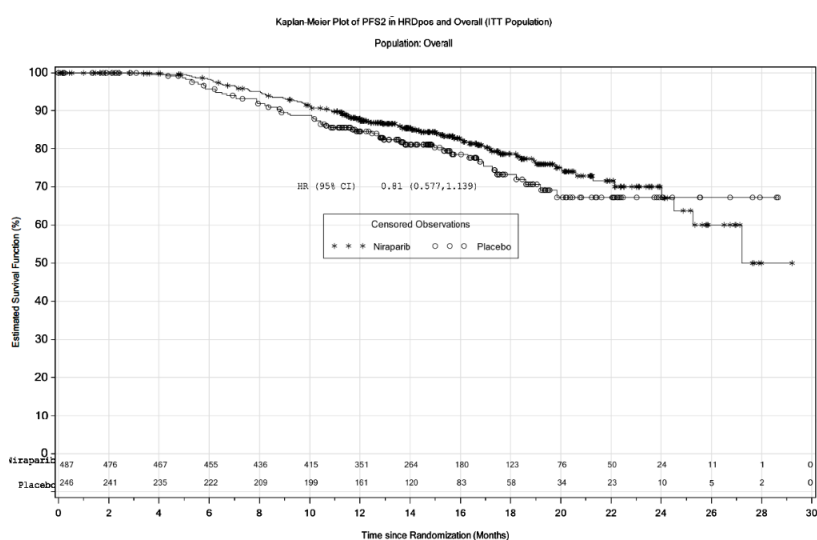


Figura 5 - Curva de Kaplan-Meier da avaliação independente da SLP2 na população global (fonte: referência 10)

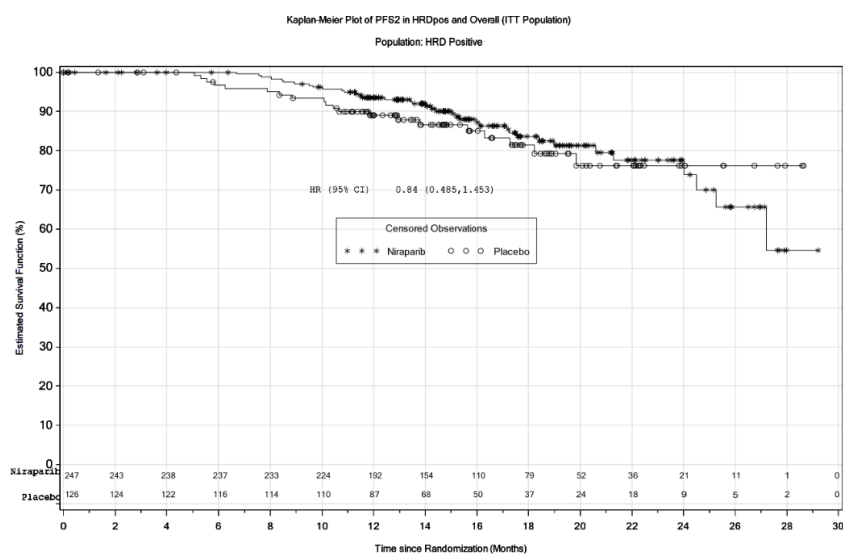


Figura 6 - Curva de Kaplan-Meier da avaliação independente da SLP2 na subpopulação com deficiência na recombinação homóloga (fonte: referência 10)

SG

Aquando da data de corte para a análise primária da SLP, a 17 de maio de 2019, os dados de SG eram imaturos (maturidade de 10.8% na população global).

Na análise interina nessa altura, 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 (HR 0.70; IC95% 0.44-1.11). Na subpopulação com deficiência na recombinação homóloga, a probabilidade de sobrevivência aos 24 meses estimada foi de 91% no grupo de niraparib e de 85% no grupo placebo (HR 0.61; IC95% 0.27-1.39).

Para a subpopulação com proficiência na recombinação homóloga a razão de riscos foi de 0.51; IC95% 0.27-0.97.

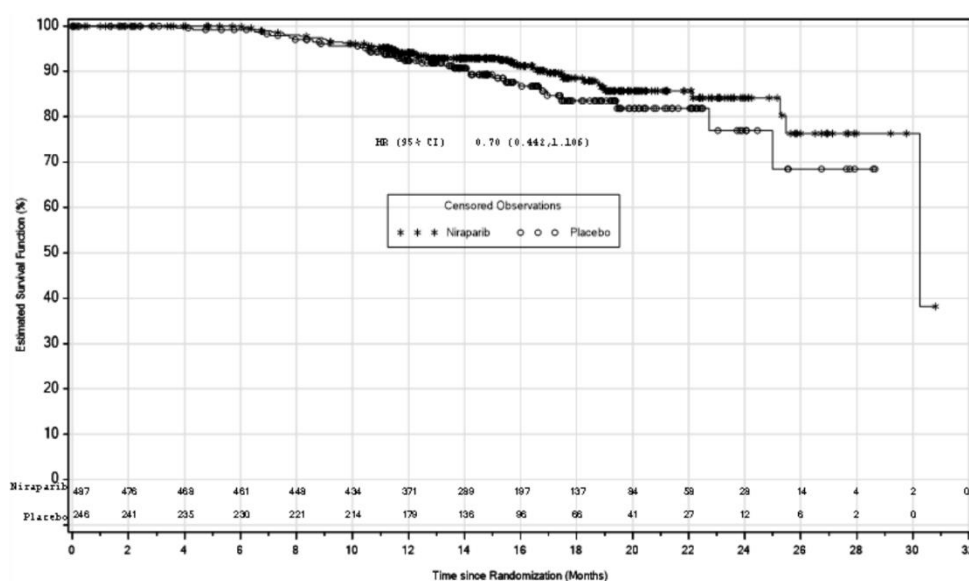


Figura 7 - Curva de Kaplan-Meier para a SG na população global (fonte: referência 10)

A tabela seguinte resume os resultados das variáveis secundárias do estudo, incluindo a SG e a SLP2.

Endpoint	Homologous Recombination Deficient		Homologous Recombination Proficient		Overall Population	
	Niraparib	Placebo	Niraparib	Placebo	Niraparib	Placebo
	(n=247)	(n=126)	(n=169)	(n=80)	(n=487)	(n=246)
Overall survival*						
24-month survival	91%	85%	81%	59%	84%	77%
HR (95% CI)	0.61 (0.27–1.39)		0.51 (0.27–0.97)		0.70 (0.44–1.11)	
Time to first subsequent therapy†						
Median	NE	13.7	11.6	7.9	18.6	12.0
(95% CI) — mo	(24.7–NE)	(11.6–19.3)	(9.7–14.2)	(6.6–10.4)	(15.8–24.7)	(10.3–13.9)
HR (95% CI)	0.46 (0.33–0.64)		0.64 (0.46–0.90)		0.65 (0.52–0.80)	
Progression-free survival 2‡						
HR (95% CI)	0.84 (0.49–1.45)		0.56 (0.34–0.91)		0.81 (0.58–1.14)	

*Overall Survival data maturity: 10.8% data maturity in overall population. Median estimates were not shown due to low event rate and insufficient follow-up time.

†Time to first subsequent therapy data maturity: 47% in the overall population

‡Progression-free survival 2 data maturity: 20% in the overall population. Median estimates were not shown due to low event rate and insufficient follow-up time.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NE, not estimable.

Tabela 5 - Resultados secundário de eficácia (fonte: referência 10)

Qualidade de vida

Os sintomas de cancro do ovário foram avaliados com a escala FOSI e a qualidade de vida foi avaliada com o índice EQ-5D-5L e a escala visual analógica (VAS). Os questionários EORTC-QLQ-C30 e EORTC-QLQ-OV28 foram usados para medir sintomas, função e qualidade de vida relacionada com a saúde.

FOSI

Os sintomas e qualidade de vida na linha de base eram equivalentes entre o grupo tratado com placebo e tratado com niraparib, tanto na população global como na subpopulação com deficiência na recombinação homóloga.

A curva de Kaplan-Meier para o tempo até agravamento de sintomas avaliado com a escala FOSI não mostrou diferenças significativas entre niraparib e placebo, nem na população global nem na subpopulação com deficiência na recombinação homóloga. Não foram observadas diferenças em relação à modificação face à avaliação basal, com exceção do ciclo 3, em que o grupo de placebo teve um valor mais elevado para a população global.

EQ-5D-5L

A avaliação basal foi semelhante entre o grupo de placebo e o grupo de niraparib na população global e na subpopulação de doentes com deficiência na recombinação homóloga. Foram observados resultados semelhantes ao longo do estudo, sem diferenças significativas para a modificação desde a linha de base ao longo do período de tratamento, com exceção do 5º ciclo, em que o niraparib teve o valor mais elevado, tanto na população global como na subpopulação com deficiência na recombinação homóloga.

Questionário EORTC-QLQ-C30

Os resultados na linha de base eram idênticos em ambos os braços, tanto na população global como na subpopulação com deficiência na recombinação homóloga para o questionário EORTC-QLQ-C30.

População global

Na avaliação de sintomas gastro-intestinais, a obstipação foi reportada como pior no grupo de niraparib até ao 15º ciclo e depois no 21º ciclo, bem como a náusea/vómito (até ao 9º ciclo), a anorexia (nos ciclos 3, 5 e no final de tratamento) e a dispneia (nos ciclos 3 e 5). A diarreia foi reportada como significativamente pior nos doentes sob placebo nos ciclos 3, 5, 11, 15 e 24.

Subpopulação com deficiência na recombinação homóloga

Na avaliação de sintomas gastrointestinais, a alteração desde a linha de base para a obstipação foi pior para o braço de niraparib até ao 15º ciclo e novamente ao 21º ciclo, o mesmo se verificou para a náusea/vómito até ao 13º ciclo. A diarreia foi reportada como pior nos doentes tratados com placebo até ao ciclo 5 e no 24º ciclo.

Questionário EORTC-QLQ-OV28

O suplemento de avaliação específica para doentes com cancro do ovário (OV28) não mostrou diferenças consistentes na qualidade de vida entre os doentes tratados com niraparib ou com placebo, nem na população global nem na subpopulação de doentes com deficiência na recombinação homóloga. A curva de Kaplan-Meier para tempo para agravamento da escala abdominal/GI do OV28 não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de niraparib e o grupo de placebo.

Segurança

A população de segurança consistiu em 728 doentes que receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo.

A mediana do tempo de exposição ao medicamento do estudo (da 1ª à última dose de niraparib ou placebo) foi de 11.1 meses e de 8.3 meses, respetivamente.

A exposição ao tratamento e o tempo no estudo foram menores para o grupo com a dose inicial individualizada, que coincide com a menor duração no estudo pela introdução mais tardia da emenda para a dose individualizada. A intensidade de dose e a intensidade de dose relativa foram semelhantes.

Eventos adversos

Na população de doentes tratadas com niraparib verificou-se uma maior probabilidade de eventos adversos relacionados com o tratamento do que no grupo tratado com placebo – 96.3% (466/484 doentes) vs. 68.9% (168/244 doentes).

MedDRA Preferred Term — no. (%)	Niraparib (n=484)		Placebo (n=244)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Anemia	307 (63.4)	150 (31.0)	43 (17.6)	4 (1.6)
Nausea	278 (57.4)	6 (1.2)	67 (27.5)	2 (0.8)
Thrombocytopenia	222 (45.9)	139 (28.7)	9 (3.7)	1 (0.4)
Constipation	189 (39.0)	1 (0.2)	46 (18.9)	0
Fatigue	168 (34.7)	9 (1.9)	72 (29.5)	1 (0.4)
Platelet count decreased	133 (27.5)	63 (13.0)	3 (1.2)	0
Neutropenia	128 (26.4)	62 (12.8)	16 (6.6)	3 (1.2)
Headache	126 (26.0)	2 (0.4)	36 (14.8)	0
Insomnia	119 (24.6)	4 (0.8)	35 (14.3)	1 (0.4)
Vomiting	108 (22.3)	4 (0.8)	29 (11.9)	2 (0.8)
Abdominal pain	106 (21.9)	7 (1.4)	75 (30.7)	1 (0.4)
Decreased appetite	92 (19.0)	3 (0.6)	20 (8.2)	0
Diarrhea	91 (18.8)	3 (0.6)	55 (22.5)	1 (0.4)
Dyspnea	88 (18.2)	2 (0.4)	30 (12.3)	2 (0.8)
Arthralgia	85 (17.6)	2 (0.4)	47 (19.3)	0
Neutrophil count decreased	82 (16.9)	37 (7.6)	5 (2.0)	0
Hypertension	82 (16.9)	29 (6.0)	17 (7.0)	3 (1.2)
Asthenia	78 (16.1)	4 (0.8)	31 (12.7)	2 (0.8)
White blood cell count decreased	74 (15.3)	12 (2.5)	8 (3.3)	0
Cough	74 (15.3)	0	35 (14.3)	1 (0.4)

Dizziness	71 (14.7)	0	26 (10.7)	1 (0.4)
Back pain	64 (13.2)	0	24 (9.8)	0
Leukopenia	57 (11.8)	10 (2.1)	13 (5.3)	0
Blood creatinine increased	55 (11.4)	1 (0.2)	10 (4.1)	0
Hot flush	54 (11.2)	1 (0.2)	20 (8.2)	0
Viral upper respiratory tract infection	49 (10.1)	0	25 (10.2)	0
Abdominal distension	32 (6.6)	0	30 (12.3)	0

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Tabela 6 - Eventos adversos que ocorreram em $\geq 10\%$ das doentes (fonte: referência 10)

Os eventos adversos reportados de forma mais frequente foram a anemia (63.4% para o niraparib vs. 17.6% para o placebo, sendo que 31% vs. 1.6% desses eventos foram de grau ≥ 3), a náusea (57.4% vs. 27.5%), a trombocitopenia (45.9% vs. 3.7%; com 45.9% vs. 0.4% dos eventos de grau ≥ 3), a obstipação (39.0% vs. 18.9%) e a fadiga (34.7% vs. 29.5%).

Eventos adversos de grau ≥ 3

Na população de doentes tratadas com niraparib verificou-se uma maior probabilidade de eventos adversos de grau ≥ 3 relacionados com o tratamento do que no grupo tratado com placebo – 65.3% (316/484 doentes) vs. 6.6% (16/244 doentes). Estão também relatados mais eventos adversos graves relacionados com o tratamento na população tratada com niraparib (24.4% vs. 2.5%).

Nos doentes com dose individualizada, verificou-se uma menor proporção de eventos adversos de grau ≥ 3 relacionados com o tratamento.

MedDRA Preferred Term	Fixed		Individualized	
	Niraparib (N=315) n (%)	Placebo (N=158) n (%)	Niraparib (N=169) n (%)	Placebo (N=86) n (%)
Any Grade ≥ 3 TEAE	239 (75.9)	30 (19.0)	102 (60.4)	16 (18.6)
Thrombocytopenia	114 (36.2)	0	25 (14.8)	1 (1.2)
Anaemia	112 (35.6)	3 (1.9)	38 (22.5)	1 (1.2)
Platelet count decreased	51 (16.2)	0	12 (7.1)	0
Neutropenia	46 (14.6)	2 (1.3)	16 (9.5)	1 (1.2)
Neutrophil count decreased	28 (8.9)	0	9 (5.3)	0
Hypertension	20 (6.3)	1 (0.6)	9 (5.3)	2 (2.3)

Source: Table 14.3.1.9B

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

Tabela 7 - Eventos adversos relacionados com o tratamento (grau ≥ 3) de acordo com a dose inicial (fonte: referência 10)

Mortalidade relacionada com o tratamento

Duas doentes tratadas com niraparib e 1 doente tratada por placebo tiveram eventos adversos que levaram à morte (0.4% em cada braço). Os eventos adversos que levaram à morte foram considerados não relacionados com o medicamento do estudo pelo investigador.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Ocorreram interrupções de dose, independentemente do motivo, em 79.5% das doentes tratadas com niraparib e em 23.8% das doentes tratadas com placebo; verificou-se redução de dose em 74.8% e 12.3% das doentes, respetivamente.

Ocorreu interrupção do tratamento por eventos adversos em 79.5% vs. 18.0% das doentes e redução de dose por eventos adversos em 70.9% vs. 8.2% das doentes. Houve descontinuação do tratamento por eventos adversos em 12.0% vs. 2.5% das doentes.

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.

Tabela 8 - Resumo global dos resultados de segurança (fonte: referência 10)

Entre as causas de descontinuação por mielossupressão, a trombocitopenia foi o evento adverso mais representativo.

Adverse Event — no. (%)	Niraparib (n=484)	Placebo (n=244)
Thrombocytopenia*	21 (4.3)	0
Neutropenia*	9 (1.9)	0
Leukopenia*	10 (2.1)	0
Anemia	9 (1.9)	0
Pancytopenia	0	0

*Grouped terms

Tabela 9 - Descontinuação do tratamento por mielossupressão (fonte: referência 11)

Síndrome mielodisplásico ou leucemia mieloide aguda

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.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global (crítico, 9)

Os dados de sobrevivência global ainda são 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).

Qualidade de vida (crítico, 9)

Foram utilizados vários instrumentos para a avaliação da qualidade de vida (escala FOSI, índice EQ-5D-5L, questionários EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-OV28). Não se verificaram diferenças significativas nos endpoints de qualidade de vida entre as doentes tratadas com niraparib e placebo.

Sobrevivência livre de progressão (importante, 6)

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).

Sobrevivência livre de progressão 2 (importante, 6)

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; $p=0.2242$).

Taxa de eventos adversos (importante, 6)

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.

Taxa de eventos adversos G3-4 (crítico, 8)

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.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítico, 8)

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.

Mortalidade relacionada com o medicamento (crítico, 9)

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.

Síndrome mielodisplásico ou leucemia mieloide aguda (crítico, 8)

Foi reportado apenas 1 diagnóstico de síndrome mielodisplásico, no grupo de niraparib (1/484 doentes; 0.2%).

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés dos ensaios incluídos e a qualidade de evidência de acordo com a metodologia GRADE.

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
PRIMA	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*

Tabela 10 - Avaliação do risco de viés do ensaio PRIMA.

Nota: ‘sim’ significa baixo risco de viés. * não é claro o *timing* previsto da análise primária de SLP; 2 emendas ao protocolo relativamente à dimensão amostral após o início do recrutamento

<i>Outcomes</i>	Risco de viés	Inconsistência	Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
Sobrevida global	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(b)	Muito baixa	Crítico	1
Qualidade de vida	Grave ^(a)	NA	Não grave	Grave ^(c)	Baixa	Crítico	1
Sobrevida livre de progressão	Grave ^(a)	NA	Não grave	Não grave	Moderada	Importante	1
Sobrevida livre de progressão 2	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(b)	Muito baixa	Importante	1
Mortalidade relacionada com medicamento	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(d)	Muito baixa	Crítico	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(d)	Muito baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos grau 3-4	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(d)	Muito baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos	Grave ^(a)	NA	Não grave	Grave ^(d)	Baixa	Importante	1
Síndrome mielodisplásico/LMA	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(d)	Muito baixa	Crítico	1

Tabela 11 - Avaliação da qualidade da evidência

(a) ver tabela acima; (b) dados imaturos; (c) IC 95% inclui valores acima e abaixo do valor nulo; (d) eventos raros

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o benefício adicional do niraparib na indicação “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”.

A evidência considerada relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo PRIMA¹⁰.

Considera-se que a evidência submetida a esta data é considerada insuficiente para demonstrar superioridade do niraparib face a melhores cuidados de suporte.

9. Valor terapêutico acrescentado

Não foi possível demonstrar valor terapêutico acrescentado (VTA) do niraparib face a melhores cuidados de suporte.

10. Conclusões

Considera-se que a evidência submetida a esta data é insuficiente para demonstrar valor terapêutico acrescentado (VTA) do niraparib face a melhores cuidados de suporte.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Apesar dos dados disponíveis, com base no ensaio PRIMA, mostrarem um prolongamento da sobrevivência livre de progressão (outcome classificado como importante) de 5.6 meses na população global comparativamente com as doentes tratadas com placebo (13.8 meses vs. 8.2 meses; HR 0.62, IC95% 0.5-0.76), relevância clínica deste achado é incerta, uma vez que os dados referentes à sobrevivência global (outcome classificado como crítico) são ainda imaturos e não permitem confirmar um aumento de sobrevivência com o tratamento com niraparib (maturidade de 10.8% na população global, probabilidade de sobrevivência aos 24 meses estimada por Kaplan-Meier HR 0.70; IC95% 0.44-1.11).
- Não se verifica superioridade do niraparib em relação a resultados de qualidade de vida (outcome classificado como crítico).
- Também os dados referentes à segunda sobrevivência livre de progressão, que poderiam ajudar a excluir um potencial efeito deletério da terapêutica de manutenção na eficácia do tratamento subsequente, são ainda imaturos, não permitindo conclusões.
- Verifica-se ainda uma toxicidade significativa relacionada com o tratamento com niraparib, com descrição de 65.3% de eventos adversos de grau ≥ 3 relacionados com o tratamento (vs. 6.6% no grupo de placebo), sendo que 24.4% das doentes apresentou eventos adversos graves relacionados com o tratamento (vs. 2.5% no grupo de placebo).

12. Referências bibliográficas

1. Bray F et al., Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries; CA: CANCER J CLIN 2018; 68: 394-424
2. <https://gco.iarc.fr/>, acessado a 08.11.2020
3. J. Ledermann et al; Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 24, Issue Supplement 6, October 2013: pages vi24–vi32
4. Cancro Ginecológico – Consensos Nacionais 2020
5. R Neff et al; BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations; Ther Adv Med Oncol 2017; 9(8): 519-531.
6. N. Colombo et al; ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease, Annals of Oncology 30: 672–705, 2019
7. H. Nabais, et al. 100 perguntas chave no Cancro do Ovário – 2015
8. Dossiê de apresentação do valor terapêutico de Zejula® (niraparib): 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; GSK, janeiro 2021
9. RCM niraparib
10. PRIMA trial. Clinical Study Report
11. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine. 2019 Dec 19;381(25):2391–402.