

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ZEJULA (NIRAPARIB)

Em monoterapia, para o tratamento de manutenção de doentes adultas com os seguintes cancros de alto grau, recidivantes e sensíveis a platina: cancro epitelial seroso do ovário, cancro das trompas de Falópio ou cancro peritoneal primário, os quais respondem (completa ou parcialmente) a 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.

02/07/2021

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 08/06/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Niraparib

Nome do medicamento: Zejula

Apresentações:

- Embalagem contendo 56 unidades, cápsulas, 100 mg, n.º registo 5738117;
- Embalagem contendo 84 unidades, cápsulas, 100 mg, n.º registo 5734629.

Titular da AIM: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Em monoterapia, para o tratamento de manutenção de doentes adultas com os seguintes cancros de alto grau, recidivantes e sensíveis a platina, sem mutação BRCA: cancro epitelial seroso do ovário, cancro das trompas de Falópio ou cancro peritoneal primário, os quais respondem (completa ou parcialmente) a 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: *“em monoterapia, para o tratamento de manutenção de doentes adultas com os seguintes cancros de alto grau, recidivantes e sensíveis a platina: cancro epitelial seroso do ovário, cancro das trompas de Falópio ou cancro peritoneal primário, os quais respondem (completa ou parcialmente) a quimioterapia à base de platina.”*

Na população de doentes sem mutação BRCA, o medicamento foi indicativo de Valor terapêutico acrescentado (VTA) face a melhores cuidados de suporte para doentes com resposta completa à platina e hormonoterapia para doentes com resposta parcial à platina.

Na população de doentes com mutação BRCA, o medicamento foi indicativo de Equivalência terapêutica face ao comparador olaparib, tendo sido arquivado o pedido de financiamento para esta população, a pedido do titular de AIM, em sede de Avaliação Farmacoeconómica.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:

O medicamento foi financiando, em monoterapia, apenas para o tratamento de manutenção de doentes adultas com os seguintes cancros de alto grau, recidivantes e sensíveis a platina, sem mutação BRCA: cancro epitelial seroso do ovário, cancro das trompas de Falópio ou cancro peritoneal primário, os quais respondem (completa ou parcialmente) a quimioterapia à base de platina. O tratamento de doentes, no contexto acima, com mutação BRCA, não foi financiado.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento niraparib no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do ovário é a principal causa de morte por cancro ginecológico e a 5ª causa de morte por cancro, com uma taxa de sobrevivência global aos 5 anos inferior a 45%. A referência GLOBOCAN 2012 indica que existem cerca de 238.000 novos casos de carcinoma do ovário a nível mundial, sendo a Europa o continente que tem as taxas mais altas de incidência para esta neoplasia. Em Portugal, a mesma referência indica a existência de 1.522 mulheres com carcinoma do ovário (prevalência a cinco anos). Em relação à incidência, estima a existência de 616 novos casos por ano, que representam aproximadamente 3% do total de neoplasias na mulher. Em Portugal, de acordo com o Registo Oncológico Nacional de 2008, a incidência de cancro do ovário foi de 8,9 por 100 mil mulheres. Não existem dados consistentes sobre a incidência de carcinoma da trompa de Falópio e carcinoma peritoneal primário no contexto nacional.

O cancro do ovário (CEO) com origem epitelial, que representa 90% dos casos, é uma doença heterogénea, constituída por diferentes subtipos histológicos com comportamento biológico e perfil genético diferentes. O subtipo mais comum é o carcinoma seroso de alto grau (CSAG), que representa 60-80% dos tipos histológicos, subtipo este que é comum ao carcinoma peritoneal primário e carcinoma da trompa, sendo estas neoplasias abordadas de forma terapêutica semelhante. Este tipo de neoplasia maligna é habitualmente diagnosticada em estádios avançados, estimando-se em cerca de 80% as neoplasias diagnosticadas nos estádios III e IV. Considerando a proporção de doentes com carcinoma epitelial seroso de alto grau e a proporção de doentes tratadas com platina com recidiva e sensíveis à platina, estima-se que existam 744 mulheres com carcinoma epitelial do ovário, seroso de alto grau, com recidiva e sensível a platina.

Os carcinomas do ovário, da trompa e do peritoneu partilham muitas semelhanças em termos de patogénese, apresentação clínica e tratamento. Apesar da baixa incidência destas neoplasias, os carcinomas do ovário, trompa e peritoneu, são dos cancros mais letais na mulher, com elevado *ratio* mortalidade/incidência.

Cerca de 10-15% dos carcinomas do ovário/trompa surgem no contexto hereditário. As mulheres com mutações germinativas dos genes BRCA1/2 têm risco muito aumentado de desenvolver 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 variantes patogénicas no gene *BRCA1* e 11 a 17% na associação ao gene *BRCA2*. O défice de recombinação homóloga é o principal evento molecular associado ao cancro do ovário, nomeadamente nos carcinomas serosos de alto grau. Nestes casos observam-se alterações da reparação do DNA, seja associada a variantes germinativas nos genes *BRCA1/2* ou a outros genes da via BRCA. Embora existam variantes somáticas e alterações epigenéticas em casos de cancro do ovário seroso de alto grau, em doentes sem variantes germinativas patogénicas, este subgrupo é restrito, pelo que outras assinaturas moleculares de défice de recombinação homóloga têm sido objeto de estudo.

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

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

O estadiamento do cancro do ovário e trompa é cirúrgico, a menos que se trate de doença considerada irressecável (por critérios radiológicos ou laparoscópicos) ou se houver contra-indicação cirúrgica. Nos últimos anos, a definição de critérios de irressecabilidade tem permitido selecionar as doentes para cirurgia primária ou citorredução intermédia. As primeiras, habitualmente têm indicação (à exceção das neoplasia pequenas de baixo grau) para tratamento citostático baseado em platina e no segundo caso, o tratamento citostático é decidido inicialmente, com reavaliação da possibilidade cirúrgica após 3 tratamentos.

O tratamento baseado em platina, habitualmente em dupletos com taxanos é, geralmente, bem tolerado, apesar da maioria destas doentes ter mais de 65 anos.

A iatrogenia mais habitual é a alopecia e a neuropatia. Embora a toxicidade hematológica seja habitualmente manejável, as reações de sensibilização são um problema cada vez mais frequente, dado esta doença recidivar ao longo dos anos e, sendo a platina o principal tratamento, a reexposição a estes tratamentos pode favorecer a anafilaxia.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Niraparib é um inibidor de enzimas de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP), PARP1 e PARP2, 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 de 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 tumores do cancro da mama, BRCA-1 e BRCA-2. Em tumores xenoenxertados ortotópicos, derivados de doentes com cancro do ovário seroso de alto grau e cultivados em ratos, niraparib revelou reduzir o crescimento do tumor em BRCA-1 e BRCA-2 mutante, em BRCA de tipo selvagem mas com recombinação homóloga (RH) deficiente, e em tumores com BRCA de tipo selvagem e sem deficiência detetável de RH.

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 irressecável 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. As terapêuticas com alvo têm ganho um papel cada vez mais relevante no tratamento do cancro do ovário, em tratamento primário ou paliativo. A quimioterapia primária é realizada após cirurgia com fins curativos, embora, como já referido a taxa de recidivas no cancro do ovário seja alta. Para todas as doentes com carcinomas de células claras (qualquer estágio) e, nas doentes com outros tipos histológicos de carcinoma do ovário nos estádios IA ou IB G3, IC, e II a IV (11-20), 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 seleccionar deve ser baseado na sensibilidade às platinas.

Define-se como doença refratária aquela em que há progressão durante a terapêutica primária. As doentes com resposta ao tratamento primário, mas com recorrência precoce – inferior a 6 meses após conclusão deste – são identificadas como tendo doença resistente aos derivados da platina. Se a recorrência 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, as combinações citostáticas prescritas na prática habitual são as seguintes: Paclitaxel+Carboplatina ou Paclitaxel+Cisplatina; Docetaxel+Carboplatina; Doxorubicina lipossómica peguilada+Carboplatina; Gemcitabina+Carboplatina; Carboplatina.

Na recidiva na doença platina-sensível, 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 e da sobrevivência. No entanto, o bevacizumab não é financiado, nem para tratamento primário, nem para recidiva do cancro do ovário em Portugal.

Em resumo, trata-se de uma doença em que a taxa de letalidade é a maior das neoplasias ginecológicas e que, apesar de quimiosensível, é diagnosticada tardiamente na maior parte dos casos. Em cerca de 70% dos casos recidiva e aos 5 anos apenas 30-40% das doentes estão vivas. O cancro do ovário associado a mutações BRCA1/2 tem maior sobrevivência que o cancro do ovário esporádico, pelo aumento da sensibilidade à platina que aumenta as quebras de cadeia dupla do DNA (habitualmente reparadas pelas proteínas BRCA). Os inibidores da PARP afetam outra via de reparação e há prova do conceito de que podem ser mais ativos nestas doentes. Neste contexto, surgiu a aprovação do olaparib.

Zejula (Niraparib)

O inibidor da PARP, olaparib 400 mg PO BID, é atualmente recomendado, nas doentes com carcinomas serosos de alto grau, platina-sensíveis, com mutação BRCA1/2 germinativa ou somática, que tenham efetuado previamente duas ou mais linhas de quimioterapia e que mostrem resposta (parcial ou completa) à quimioterapia baseada em platina.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional do niraparib “*para tratamento de manutenção de cancros do ovário, das trompas de Falópio ou peritoneal primário, recidivantes, os quais respondem (completa ou parcialmente) a quimioterapia à base de platina*”, em doentes sem mutação BRCA.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação do niraparib.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

Sub-população	Intervenção	Comparador
Mulheres com cancro do ovário, trompa de falópio, ou peritoneal primário, sem mutação BRCA, com resposta completa à platina	Niraparib	Melhores cuidados de suporte
Mulheres com cancro do ovário, trompa de falópio, ou peritoneal primário, sem mutação BRCA, e com resposta parcial à platina	Niraparib	Hormonoterapia

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 mas não críticos”.

Tabela 2: *Outcomes* e classificação da sua importância

Medidas de Avaliação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	Crítico
Qualidade de Vida	Crítico
N.º de eventos adversos	Importante
N.º de eventos adversos grau 3-5	Crítico
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Crítico
Eventos adversos de especial interesse (por exemplo, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, reações adversas não hematológicas grau 3-5)	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Considerou-se a evidência submetida inicialmente²⁻³, que incluiu um estudo randomizado de fase 3 (estudo ENGOT-OV16/NOVA)².

Considerou-se o estudo ENGOT-OV16/NOVA relevante para a presente avaliação: na sub-população 1 (mulheres com cancro do ovário, trompa de falópio, ou peritoneal primário, sem mutação BRCA, com resposta completa à platina), e sub-população 2 (mulheres com cancro do ovário, trompa de falópio, ou peritoneal primário, sem mutação BRCA, e com resposta parcial à platina).

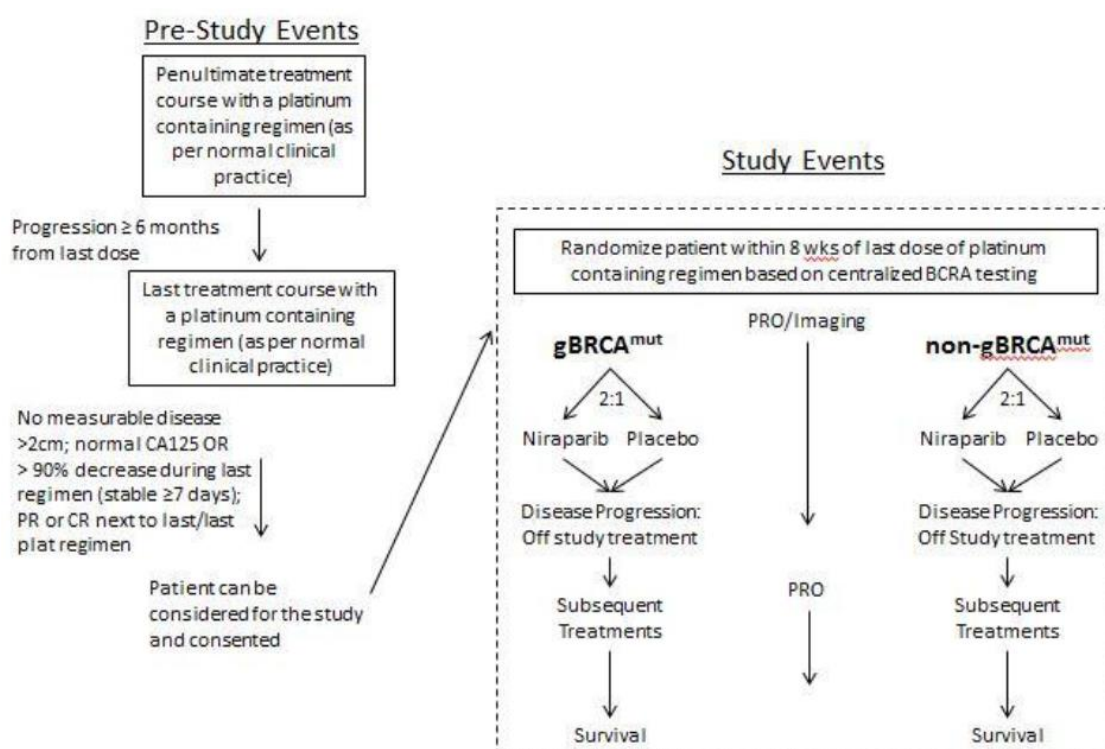
Estudo ENGOT-OV16/NOVA²

Desenho de estudo

O estudo ENGOT-OV16/NOVA² foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 553 mulheres adultas, com cancro do ovário, da trompa de Falópio, ou peritoneal primário, sensíveis à platina, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem niraparib, na dose de 300 mg por dia (n=372], ou placebo (n=181), e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

O desenho do estudo ENGOT-OV16/NOVA está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo ENGOT-OV16/NOVA*



Crêterios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu mulheres adultas, com cancro do ovário, da trompa de Falópio, ou peritoneal primário diagnosticados histologicamente, com características histológicas, predominantemente, seroso de alto grau, que tenham mostrado sensibilidade   platina e tenham recebido pelo menos dois regimes de platina. Na penúltima quimioterapia   base de platina os doentes tinham de apresentar doença sensível à platina, definida como uma resposta parcial ou completa e progressão da doença mais de 6 meses após completar essa terapia. No último curso de quimioterapia os doentes tinham de ter recebido pelo menos 4 ciclos de um regime contendo platina, ter obtido uma resposta parcial ou completa. Os doentes tinham de entrar em estudo no prazo de 3 a 8 semanas após terminar o último ciclo de quimioterapia   base de platina.

Os doentes tinham de ter um estado de performance ECOG de 0 ou 1, apresentar adequada fun o de órgão (definida como contagem de neutrófilos superior ou igual a 1.500 por microlitro, plaquetas igual

ou superior a 100.000 por microlitro, hemoglobina igual ou superior a 9 gramas por decilitro, creatinina igual ou inferior a 1,5 vezes o limite superior do normal, bilirrubina total igual ou inferior a 1,5 vezes o limite superior do normal, e transaminases igual ou inferior a 2,5 vezes o limite superior do normal, ou, no caso de metástases hepáticas igual ou inferior a 5 vezes o limite superior do normal), e ser capaz de tomar medicações orais.

Foram excluídos os doentes com drenagem de ascite durante os dois últimos ciclos de quimioterapia, que fizeram radioterapia incluindo mais de 20% da medula óssea na última semana, que apresentassem toxicidade persistente de anterior quimioterapia superior a grau 2, com metástases cerebrais ou leptomeníngeas sintomáticas, que foram submetidos a cirurgia *major* nas últimas 3 semanas, que apresentassem outro tipo de cancro nos últimos 2 anos, doentes imunocomprometidos, com doença hepática ativa (hepatite B ou C), ou tratados anteriormente com um inibidor dos enzimas de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP).

Randomização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem niraparib, na dose de 300 mg por dia, oral [n=827], ou (n=372], ou placebo (n=181), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. O estudo avaliou e randomizou em separado duas coortes, mulheres com e sem mutação BRCA.

A randomização dentro de cada coorte foi estratificada de acordo com o tempo até à progressão após o penúltimo ciclo contendo platina (6-12 meses, ou igual ou superior a 12 meses), uso de bevacizumab durante o penúltimo ou último ciclo contendo platina, e a melhor resposta (completa ou parcial) durante o último regime com platina.

Os participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e o pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

Procedimentos

Foram realizadas tomografias computadorizadas ou ressonâncias magnéticas para avaliar progressão da doença, no basal, a cada 8 semanas até ao ciclo 14, e depois a cada 12 semanas até à descontinuação do fármaco. A progressão da doença foi avaliada pelo *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST versão 1.1).

Foram aplicados dois questionários de qualidade de vida (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptom Index* (FOSI) e *European Quality of Life – 5* [EQ-5D-5L]) no basal e 8 semanas após a última dose de niraparib ou placebo.

Os fármacos, niraparib 300 mg ou placebo, foram administrados uma vez por dia por via oral, por ciclos de 28 dias, até à progressão da doença.

Os procedimentos efetuados durante o estudo, estão representados na Tabela 3.

Tabela 3: Procedimentos efetuados durante o estudo

Cycle ¹	Screen	1		2	Subsequent cycles ²	Study Treatment Discontinuation (visit within 7 days of last dose)	Post Treatment Assessments
Day	-28 to -1	1	15	1	Cycle n, Day 1		
Informed Consent	X						
Demographics	X						
Medical, surgical, cancer, medication history	X						
Record local gBRCA mutation result, if done ³	X						
Blood sample for centralized gBRCA analysis	X ⁴						
Blood sample for PBMC analysis ⁵	X						
Pregnancy test	X ⁶						
Randomization		X ⁷					
Physical examination	X	X	X	X	X	X	
Vital signs, height, ⁸ weight	X	X	X	X	X	X	
ECOG performance status	X	X		X	X	X	
Adverse event monitoring	X	X	X	X	X	X ⁹	
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	
Hematology/serum chemistry	X	X ¹⁰	X	X	X	X	

¹ Treatment cycles are 28 days long, visits on Day 1 of each cycle unless otherwise specified.

² Visits continue every 4 weeks until study treatment discontinuation.

³ Local gBRCA results that had been performed previously should be entered into eCRF at screening.

⁴ Centralized gBRCA mutation testing of DNA. Two patient blood samples are required as follows: one sample may be submitted up to 3 months prior to randomization for patients who are identified for a Screening Visit to occur; the second sample should be sent within the 28-day Screening period.

⁵ Blood for preparation of frozen peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in outside laboratory.

⁶ Negative serum pregnancy test required within 72 hours from first dose of study treatment for females of childbearing potential.

⁷ Randomization can occur within 1 business day of first dose.

⁸ Height obtained at screening only.

⁹ SAEs recorded up to 30 days after study treatment discontinuation.

¹⁰ If Screening laboratory testing (serum chemistry, hematology) was performed within 72 hours of Day 1, repeat testing not required.

(continuação)

Cycle ¹	Screen	1	2	Subsequent cycles ²	Study Treatment Discontinuation (visit within 7 days of last dose)	Post Treatment Assessments
Day	-28 to -1	1	15	1	Cycle n, Day 1	
Serum CA125 ¹¹	X	X		X	X	
Urinalysis	X					
12-lead ECG ¹²	X	X	X		X	
Triplicate ECGs (selected sites only)		X ¹³				
Tumor sample ¹⁴	X					
Blood sample for PK		X ^{15,16}	X ¹⁵	X ¹⁷		
Tumor Assessment (RECIST) ¹⁸	X			X	X	
Chest CT/MRI ¹⁹	X					
FOSI, EQ-5D, neuropathy questionnaire ²⁰	X			X	X	X
Study treatment dispensed/collected		X	X	X	X ²¹	
Anti-cancer therapies assessment						X ²²
Survival Assessment						X ²²

¹¹ CA125 levels must be normal at screening or >90% decrease. Abnormal CA-125 levels during study do not represent disease progression; however, they may prompt imaging if clinically indicated. CA125 sample within 72 hours of dose on Cycle 1/Day 1.

¹² Patients will have a 12-lead ECG at Screening, Baseline (predose, 2 hours post dose on Day 1), Cycle 2/Day 1, (predose, 2 hours postdose) and upon study treatment discontinuation.

¹³ At selected sites, a subset of patients will undergo triplicate ECG testing on Day 1 only at baseline (predose) and 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 and 8 hours postdose.

¹⁴ Formalin fixed, paraffin-embedded tumor sample (primary or metastatic site) consisting of ≥80 micron thickness of sections or unsectioned paraffin block.

¹⁵ Blood samples for PK collected on Cycle 1/Day 1 and Cycle 2/Day 1 collected predose (within 30 minutes) and 2 hours post dose.

¹⁶ At selected sites, patients undergoing intensive PK on Day1 will have samples collected at baseline (predose) and 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 and 8 hours postdose.

¹⁷ Additional blood samples for PK on Cycle 4/Day 1 and Cycle 8/Day 1 will be collected at predose (trough) only within 30 minutes only.

¹⁸ RECIST tumor assessment via CT or MRI scan of abdomen/pelvis and clinically indicated areas required at baseline, then after every 2 cycles (i.e., 8 weeks with a window of ±7 days from date of visit) through Cycle 14, then after every 3 cycles (12 weeks with a window of ±7 days) until study treatment discontinuation; at this point, a final follow-up set of imaging is required.

¹⁹ Chest CT/MRI if not done as part of RECIST tumor assessment at Screening.

²⁰ PRO outcomes (FOSI, EQ-5D, neuropathy questionnaire) will be collected while on study treatment every 8 weeks through the 1st year, then every 12 weeks thereafter. If the patient discontinues study treatment, assessment will occur at that time and then 8 weeks (±2 weeks) later, regardless of status of subsequent treatment.

²¹ No new capsules dispensed.

²² Every 3 months following study treatment discontinuation.

As orientações para redução da dose em caso de toxicidade hematológica, e em caso de toxicidade não hematológica, encontram-se nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4: Reduções de dose para toxicidades não hematológicas

Event ¹	Dose ²
Initial dose	300 mg QD
1st dose reduction for NCI-CTCAE Grade 3 or 4 treatment-related SAE/AE where prophylaxis is not considered feasible	200 mg QD
2nd dose reduction for NCI-CTCAE Grade 3 or 4 treatment-related SAE/AE where prophylaxis is not considered feasible	100 mg QD
Continued NCI-CTCAE Grade 3 or 4 treatment-related SAE/AE ≥ 28 days	Discontinue study medication

Abbreviations: AE=adverse event; NCI-CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; QD=once daily; SAE=serious adverse event.

1. Dose interruption and/or reduction may be implemented at any time for any grade toxicity considered intolerable by the patient; 2. Dose not to be decreased below 100 mg QD.

Tabela 5: *Reduções de dose para toxicidades hematológicas*

Finding	Modification
Platelet count 75,000-99,999/ μ L (grade 1)	Study drugs must be interrupted until platelet counts are $\geq 100,000/\mu$ L, with weekly blood counts for CBC monitored until recovery. Study drug may then be resumed at same dose or reduced dose based on clinical judgment.
Second occurrence of platelet count 75,000-99,999/ μ L (grade 1)	Study drugs must be interrupted until platelet counts are $\geq 100,000/\mu$ L, with weekly blood counts for CBC monitored until recovery. Study drug may then be resumed at a reduced dose.
Platelet count $< 75,000/\mu$ L (grade 2 or higher)	Study drugs must be interrupted until platelet counts are $\geq 100,000/\mu$ L, with weekly blood counts for CBC monitored until recovery. Study drug may then be resumed at a reduced dose.
Neutrophil $< 1,000/\mu$ L (grade 3 or higher)	Study drugs must be interrupted until neutrophil counts $\geq 1,500/\mu$ L, with weekly blood counts for CBC monitored until recovery. Study drug may then be resumed at a reduced dose.
Hemoglobin < 8 g/dL (grade 3 or higher)	Study drugs must be interrupted until hemoglobin is ≥ 9 g/dL, with weekly blood counts for CBC monitored until recovery. Study drug may then be resumed at a reduced dose.

Abbreviations: CBC=complete blood cell count.

Outcomes

O *outcome* primário foi a sobrevivência livre de progressão (definida como o tempo desde a randomização até à progressão documentada da doença de acordo com o RECIST ou morte de qualquer causa).

Os *outcomes* secundários incluíram os *patient reported outcome* (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptom Index* (FOSI) e *European Quality of Life – 5* [EQ-5D-5L]), intervalo livre de quimioterapia, tempo até à primeira quimioterapia subsequente, tempo até à segunda quimioterapia, e sobrevivência global (definida como o tempo desde a randomização até à morte de qualquer causa).

Análise estatística

O estudo foi conduzido em dupla ocultação, e tinha como objetivo primário determinar se o tratamento com niraparib é superior a placebo, em relação ao *outcome* sobrevivência livre de progressão.

Estimou-se que com uma randomização a 2:1, seriam necessários 180 doentes na coorte com mutação BRCA e 300 doentes na coorte sem mutação BRCA, para fornecer um poder de 90%, a um nível de alfa de 2,5% (unilateral), para detetar uma diferença entre grupos em relação ao *outcome* sobrevivência

livre de progressão, tendo por base uma mediana de sobrevivência livre de progressão de 9,6 meses no grupo niraparib, e de 4,8 meses no grupo placebo, correspondendo a um *hazard ratio* de 0,50. Nestas análises, assumiu-se que 40% dos doentes na coorte sem mutação BRCA apresentavam deficiência de recombinação homóloga (*homologous recombination deficiency* – HRD). Estimou-se que seriam necessários 98 eventos PFS na coorte com mutação BRCA, e 98 eventos PFS no sub-grupo HRD positivo da coorte sem mutação BRCA.

A sobrevivência livre de progressão foi comparada com o *log-rank test*, tendo sido usada análise de regressão de Cox, incluindo os fatores de estratificação utilizados na randomização.

Foi usada uma estratégia de testes hierarquizada para controlar o erro de tipo I, na coorte sem mutação BRCA, sendo primeiro testados os tumores HRD-positivos e, se os resultados tivessem significado estatístico, seriam testados na coorte global sem mutação BRCA.

As análises de eficácia foram realizadas na população *intention-to-treat*, constituída por todos os doentes randomizados. As análises de segurança foram realizadas em todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Resultados

Fluxo de doentes

O estudo ENGOT-OV16/NOVA² foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 553 mulheres adultas, com cancro do ovário, da trompa de Falópio, ou peritoneal primário, sensíveis à platina, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem niraparib, na dose de 300 mg por dia (n=372], ou placebo (n=181), e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

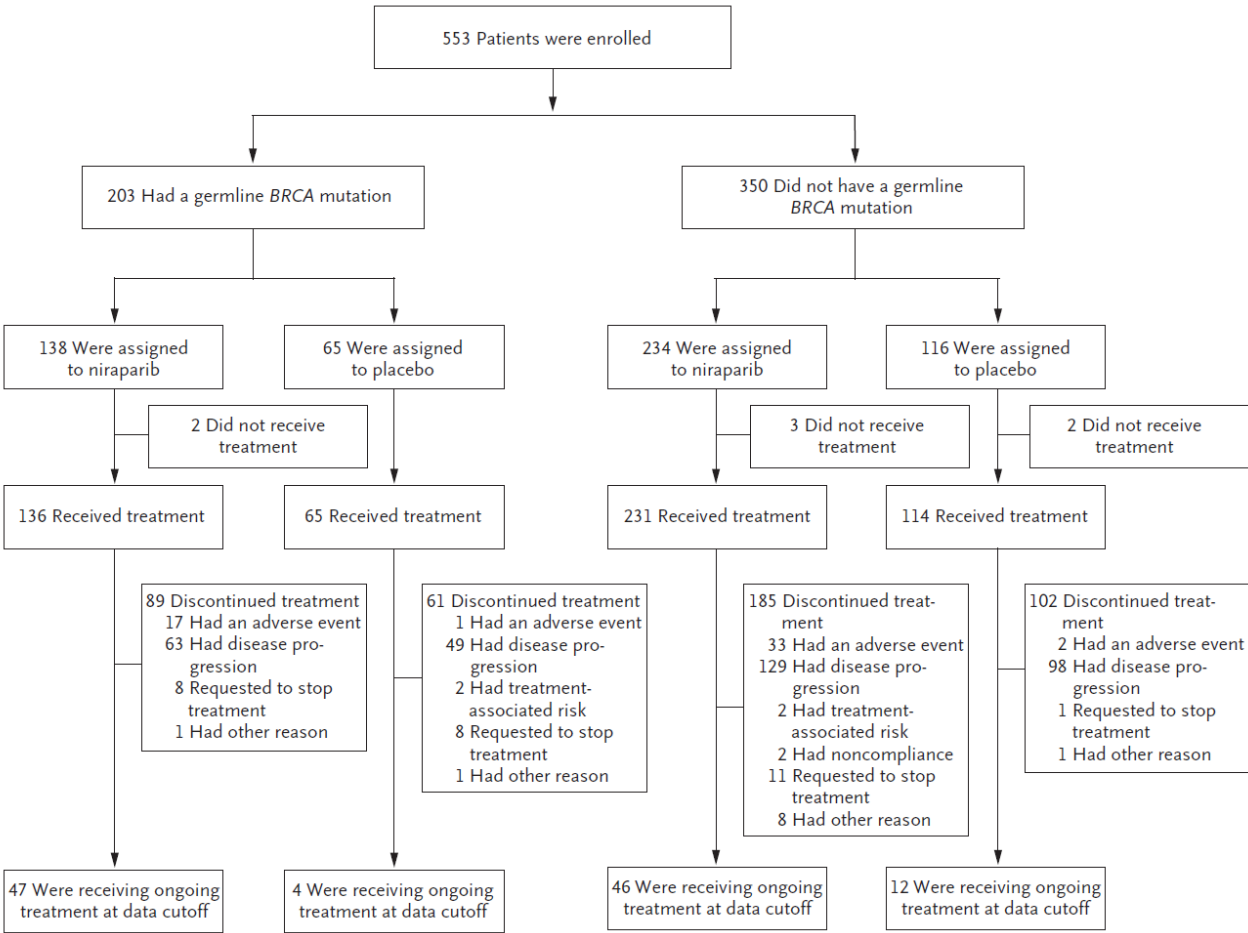
Na coorte com mutação BRCA, que incluiu 203 doentes, no grupo niraparib, foram tratados 136/138 doentes (98,6%), e no grupo controlo 65/65 doentes (100%). Na coorte sem mutação BRCA, que incluiu 350 doentes, no grupo niraparib, foram tratados 231/234 doentes (98,7%), e no grupo controlo 114/116 doentes (98,3%).

Na coorte com mutação BRCA, 89/138 doentes (64,5%) no grupo niraparib, e 61/65 doentes (93,8%) no grupo controlo, descontinuaram o tratamento, a maioria por progressão da doença. Na coorte sem

mutação BRCA, 185/234 doentes (79,1%) no grupo niraparib, e 102/116 doentes (87,9%) no grupo controlo, descontinuaram o tratamento, a maioria por progressão da doença.

O fluxo de doentes é apresentado na Figura 2.

Figura 2: Fluxo de doentes



Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

As características basais das populações incluídas estudo ENGOT-OV16/NOVA por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: Características basais das populações

Characteristic	Germline <i>BRCA</i> Mutation		No Germline <i>BRCA</i> Mutation	
	Niraparib (N= 138)	Placebo (N= 65)	Niraparib (N= 234)	Placebo (N= 116)
Median age (range) — yr	57 (36–83)	58 (38–73)	63 (33–84)	61 (34–82)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status — no. (%)				
0	91 (65.9)	48 (73.8)	160 (68.4)	78 (67.2)
1	47 (34.1)	17 (26.2)	74 (31.6)	38 (32.8)
Cancer stage — no. (%)†				
I or II	23 (16.7)	10 (15.4)	22 (9.4)	5 (4.3)
III	95 (68.8)	46 (70.8)	173 (73.9)	86 (74.1)
IV	20 (14.5)	9 (13.8)	38 (16.2)	24 (20.7)
Time to progression after penultimate platinum therapy — no. (%)				
6 to <12 mo	54 (39.1)	26 (40.0)	90 (38.5)	44 (37.9)
≥12 mo	84 (60.9)	39 (60.0)	144 (61.5)	72 (62.1)
Best response to most recent platinum therapy — no. (%)				
Complete	71 (51.4)	33 (50.8)	117 (50.0)	60 (51.7)
Partial	67 (48.6)	32 (49.2)	117 (50.0)	56 (48.3)
Previous bevacizumab use — no. (%)	33 (23.9)	17 (26.2)	62 (26.5)	30 (25.9)
Germline <i>BRCA</i> mutation — no. (%)				
<i>BRCA1</i>	85 (61.6)	43 (66.2)	NA	NA
<i>BRCA2</i>	51 (37.0)	18 (27.7)	NA	NA
<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> rearrangement, or both	9 (6.5)	4 (6.2)	NA	NA
Previous lines of chemotherapy — no. (%)‡				
1	1 (0.7)	0	0	0
2	70 (50.7)	30 (46.2)	155 (66.2)	77 (66.4)
≥3	67 (48.6)	35 (53.8)	79 (33.8)	38 (32.8)

* There were no significant differences between the niraparib group and the placebo group. NA denotes not applicable.

† Staging was performed with the use of the International Federation of Gynecology and Obstetrics system. Among the patients without a germline *BRCA* mutation, data with respect to staging were not available for one patient in the placebo group, and one patient in the niraparib group had stage 0 disease at the time of diagnosis.

‡ Among the patients without a germline *BRCA* mutation, data with respect to previous lines of therapy were not available for one patient in the placebo group

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

As análises de eficácia foram feitas quando se tinham observado 103 eventos PFS na coorte com mutação BRCA, e 101 eventos PFS na coorte sem mutação BRCA, HRD-positiva.

O tempo mediano de *follow up* à data do *cutoff* era de 16,9 meses, sendo de 16,4 meses na coorte com mutação BRCA, e de 17,5 meses na coorte sem mutação BRCA. A adesão mediana no grupo niraparib era de 90% nas duas coortes, e era superior a 99% no grupo controlo.

Na coorte com mutação BRCA, a mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 21,0 meses no grupo niraparib, e de 5,5 meses no grupo controlo (*hazard ratio* 0,27; IC95% 0,17 a 0,41; $p < 0,001$). Na coorte sem mutação BRCA, HRD-positiva, a mediana da sobrevivência global foi de 12,9 meses no grupo niraparib, e de 3,8 meses no grupo controlo (*hazard ratio* 0,38; IC95% 0,24 a 0,59; $p < 0,001$). Na coorte global sem mutação BRCA, a mediana da sobrevivência global foi de 9,3 meses no grupo niraparib, e de 3,9 meses no grupo controlo (*hazard ratio* 0,45; IC95% 0,34 a 0,61; $p < 0,001$).

Estes dados são apresentados na Figura 3. A sobrevivência livre de progressão por modificadores de efeito está representada na Figura 4.

Figura 3: *Sobrevivência livre de progressão nas diferentes coortes*

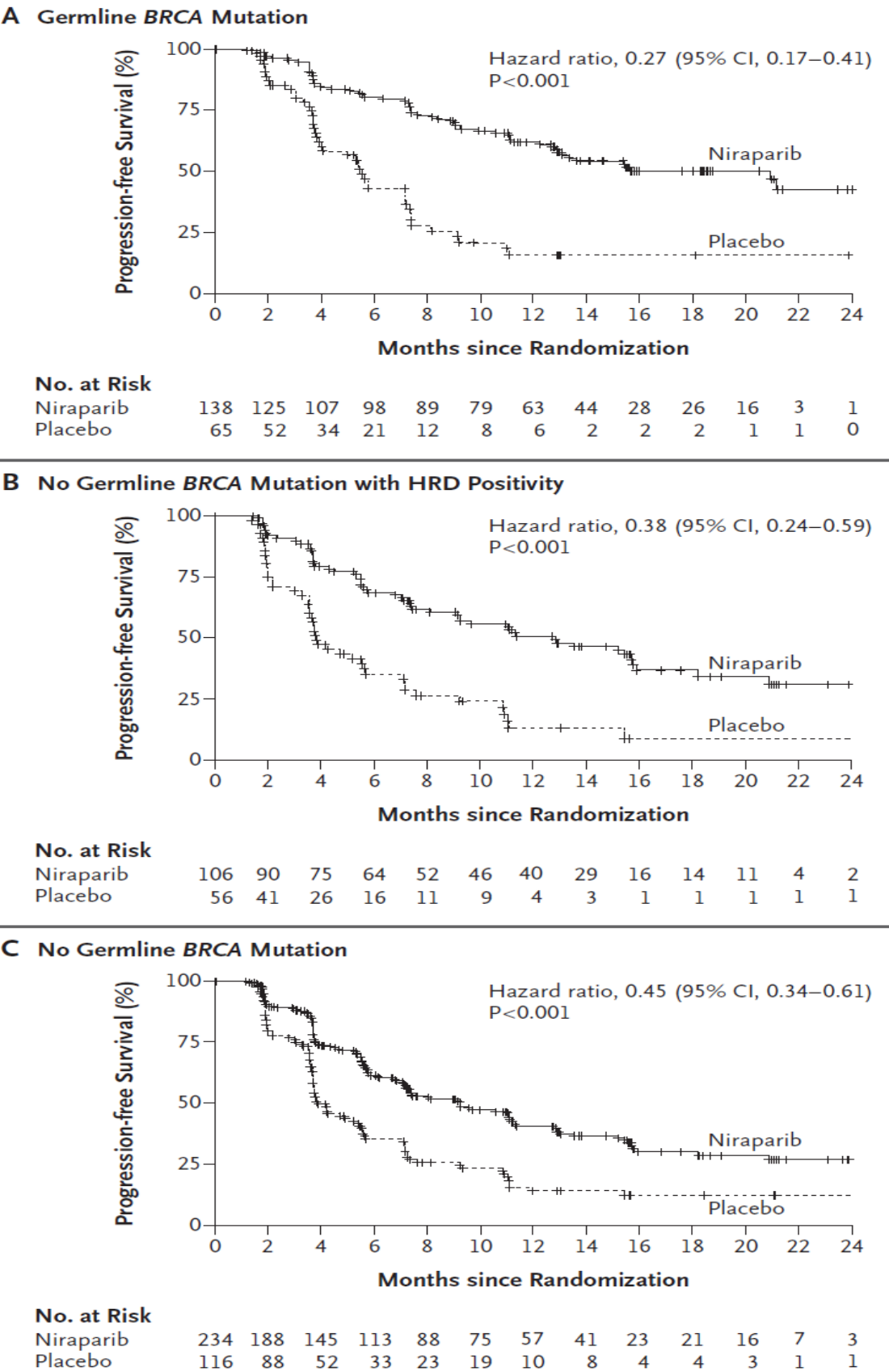
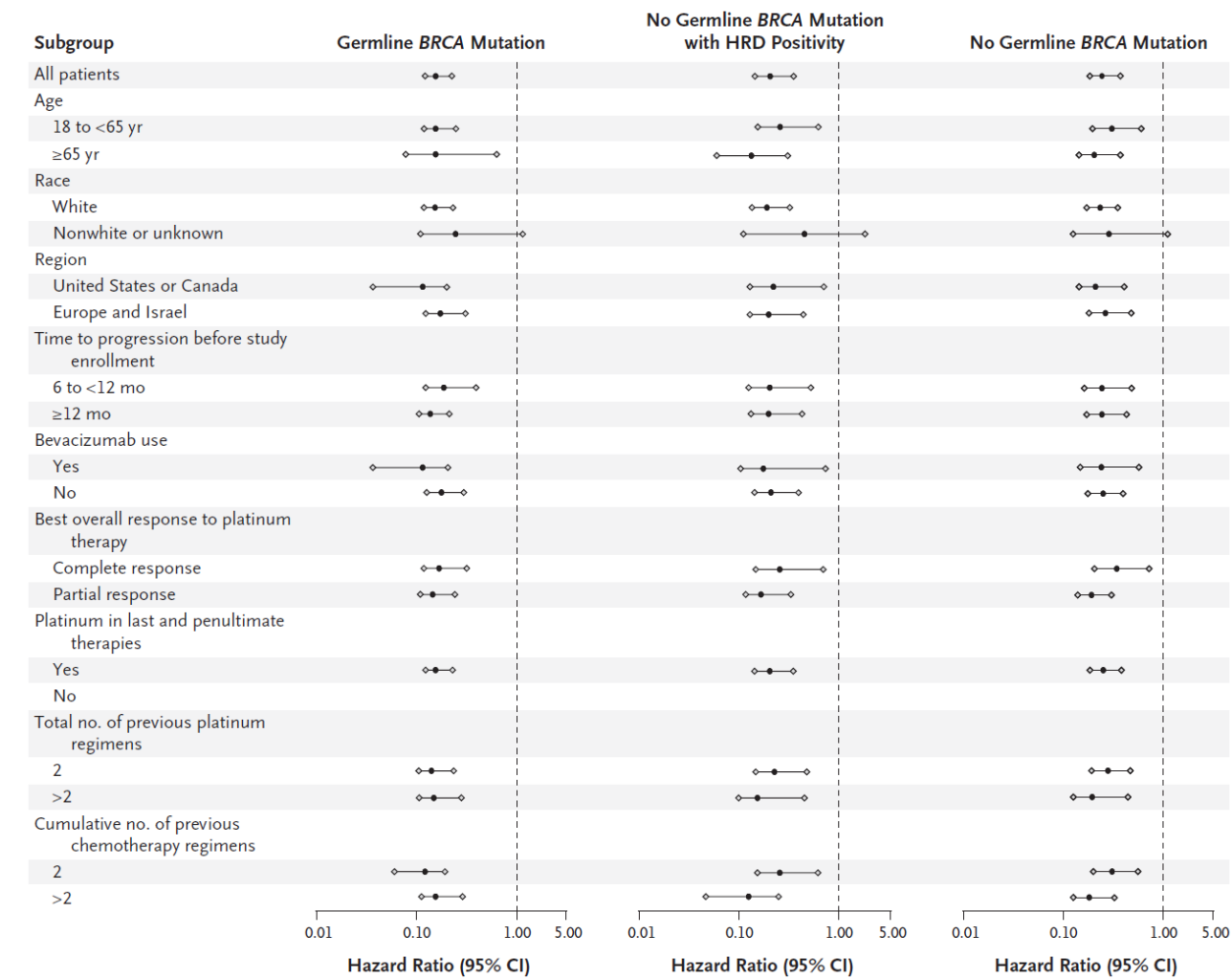


Figura 4: Sobrevivência livre de progressão por modificadores de efeito



Não são apresentados dados de sobrevivência global. Os resultados relacionados com os outros *outcomes* secundários, estão representados na Tabela 7.

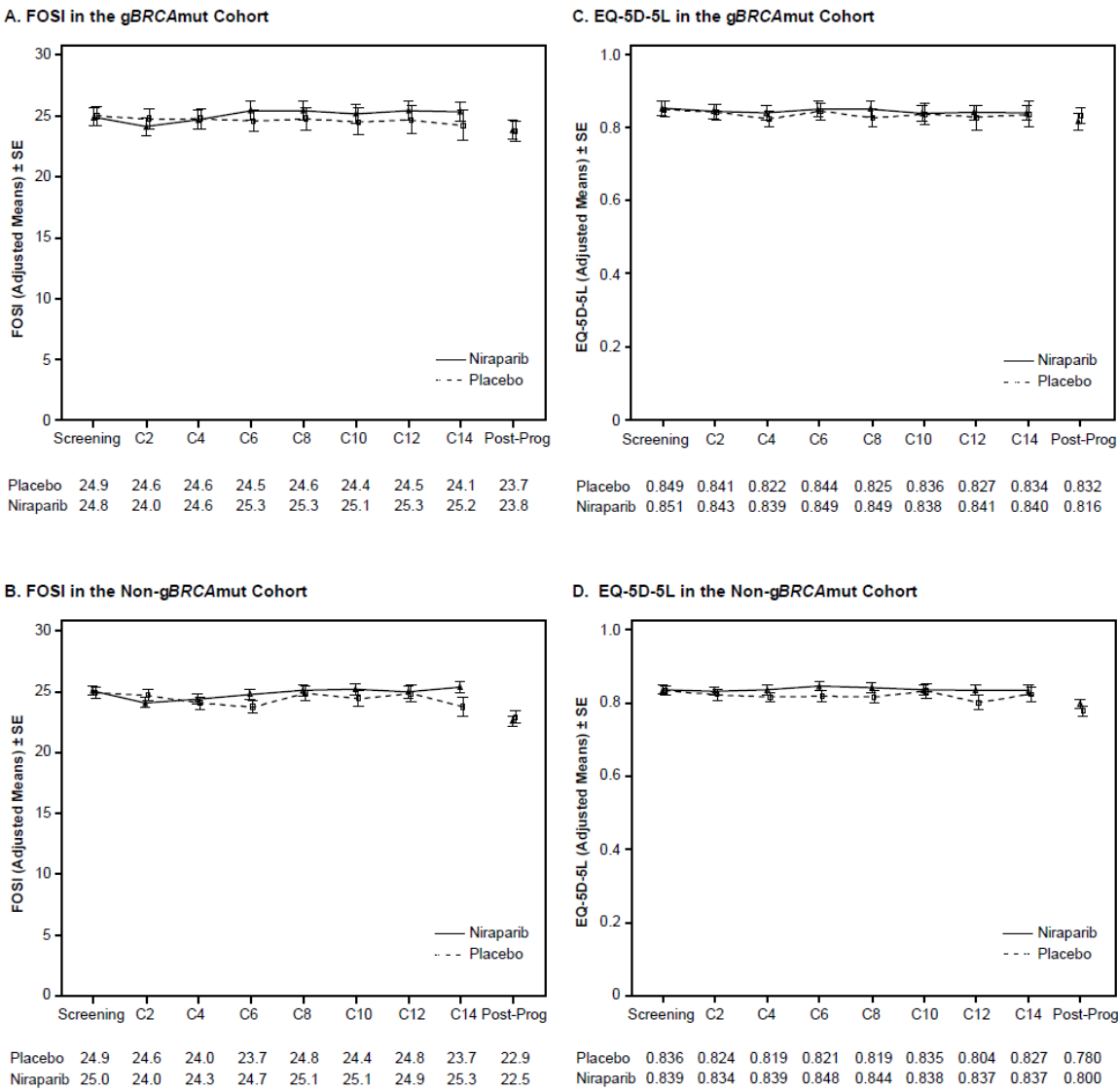
Tabela 7: resultados de eficácia (outcomes secundários)

End point	gBRCAmut		non-gBRCAmut	
	Niraparib (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparib (N=234)	Placebo (N=116)
Chemotherapy-free interval				
Median (95% CI) — mo	22.8 (17.9–NR)	9.4 (7.9–10.6)	12.7 (11.0–14.7)	8.6 (6.9–10.0)
P value	<0.001		<0.001	
Hazard ratio (95% CI)	0.26 (0.17–0.41)		0.50 (0.37–0.67)	
Time to first subsequent treatment				
Median (95% CI) — mo	21.0 (17.5–NR)	8.4 (6.6–10.6)	11.8 (9.7–13.1)	7.2 (5.7–8.5)
P value	<0.001		<0.001	
Hazard ratio (95% CI)	0.31 (0.21–0.48)		0.55 (0.41–0.72)	
Progression-free survival 2				
Median (95% CI) — mo	25.8 (20.3–NR)	19.5 (13.3–NR)	18.6 (16.2–21.7)	15.6 (13.2–20.9)
P value	0.006		0.03	
Hazard ratio (95% CI)	0.48 (0.28–0.82)		0.69 (0.49–0.96)	

* CI denotes confidence interval, gBRCAmut germline *BRCA* mutation, and NR not reached.

Os resultados de qualidade de vida, avaliados pelo *Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptom Index* (FOSI) e *European Quality of Life – 5 EQ-5D-5L* nas diferentes coortes estão representados na Figura 5.

Figura 5: *Patient-reported Outcomes*



Segurança

Observaram-se eventos adversos em 367/367 doentes (100%) dos doentes no grupo niraparib, e em 171/179 doentes (95,5%) no grupo placebo. Observaram-se eventos adversos graves em 110/367 doentes (30,0%) dos doentes no grupo niraparib, e em 27/179 doentes (15,1%) no grupo placebo. Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 272/367 doentes (74,1%) dos doentes no grupo niraparib, e em 41/179 doentes (22,9%) no grupo placebo.

Interromperam o tratamento por eventos adversos 253/367 doentes (68,9%) dos doentes no grupo niraparib, e em 9/179 doentes (5,0%) no grupo placebo. Descontinuaram o tratamento por eventos

adversos 54/367 doentes (14,7%) dos doentes no grupo niraparib, e em 4/179 doentes (2,2%) no grupo placebo. Não se observaram mortes relacionadas com o tratamento.

Durante o período de *follow up*, 3 doentes (1 no grupo niraparib e 2 no grupo controlo) morreram de síndrome mielodisplásico ou leucemia mieloide aguda (2 mortes foram avaliadas pelo investigador como relacionadas com o tratamento). Eventos hematológicos relacionados com o tratamento, que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes, e foram mais frequentes com niraparib, incluíram trombocitopenia (61,3% vs 5,6%), anemia (50,1% vs 6,7%), neutropenia (30,2% vs 6,1%).

Os eventos adversos mais frequentes estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8: Eventos adversos mais frequentes

Event	Niraparib (N= 367)		Placebo (N= 179)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Nausea	270 (73.6)	11 (3.0)	63 (35.2)	2 (1.1)
Thrombocytopenia†	225 (61.3)	124 (33.8)	10 (5.6)	1 (0.6)
Fatigue‡	218 (59.4)	30 (8.2)	74 (41.3)	1 (0.6)
Anemia§	184 (50.1)	93 (25.3)	12 (6.7)	0
Constipation	146 (39.8)	2 (0.5)	36 (20.1)	1 (0.6)
Vomiting	126 (34.3)	7 (1.9)	29 (16.2)	1 (0.6)
Neutropenia¶	111 (30.2)	72 (19.6)	11 (6.1)	3 (1.7)
Headache	95 (25.9)	1 (0.3)	17 (9.5)	0
Decreased appetite	93 (25.3)	1 (0.3)	26 (14.5)	1 (0.6)
Insomnia	89 (24.3)	1 (0.3)	13 (7.3)	0
Abdominal pain	83 (22.6)	4 (1.1)	53 (29.6)	3 (1.7)
Dyspnea	71 (19.3)	4 (1.1)	15 (8.4)	2 (1.1)
Hypertension	71 (19.3)	30 (8.2)	8 (4.5)	4 (2.2)
Diarrhea	70 (19.1)	1 (0.3)	37 (20.7)	2 (1.1)
Dizziness	61 (16.6)	0	13 (7.3)	0
Cough	55 (15.0)	0	8 (4.5)	0
Back pain	49 (13.4)	2 (0.5)	21 (11.7)	0
Arthralgia	43 (11.7)	1 (0.3)	22 (12.3)	0
Dyspepsia	42 (11.4)	0	17 (9.5)	0
Nasopharyngitis	41 (11.2)	0	13 (7.3)	0
Urinary tract infection	38 (10.4)	3 (0.8)	11 (6.1)	2 (1.1)
Palpitations	38 (10.4)	0	3 (1.7)	0
Dysgeusia	37 (10.1)	0	7 (3.9)	0
Myalgia	30 (8.2)	1 (0.3)	18 (10.1)	0
Abdominal distention	28 (7.6)	0	22 (12.3)	1 (0.6)

Zejula (Niraparib)

* Listed are the adverse events of any grade that occurred in at least 10% of the patients in either study group, along with the corresponding incidence of grade 3 or 4 events. No grade 5 events were observed in either study group.

† The category of thrombocytopenia includes reports of thrombocytopenia and decreased platelet count.

‡ The category of fatigue includes reports of fatigue, asthenia, malaise, and lethargy.

§ The category of anemia includes reports of anemia and decreased hemoglobin count.

¶ The category of neutropenia includes reports of neutropenia, decreased neutrophil

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do niraparib foi depois analisado para cada *outcome*.

Doentes sem mutação BRCA

Sobrevivência global

Não existem dados de sobrevivência global, pelo que não foi possível comparar niraparib com o comparador em relação ao *outcome* sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

O niraparib esteve associado a uma maior sobrevivência livre de progressão: a mediana da sobrevivência global foi de 9,3 meses no grupo niraparib, e de 3,9 meses no grupo controlo, uma diferença de 5,4 meses (*hazard ratio* 0,45; IC95% 0,34 a 0,61; $p < 0,001$).

Qualidade de vida por escala validada

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas na qualidade de vida, entre niraparib e o comparador.

Eventos adversos

O niraparib esteve associado a maior incidência de eventos adversos do que o comparador (risco relativo 1,047; IC95% 1,014 a 1,081; $p = 0,0047$). Os eventos adversos foram em geral manejáveis.

Eventos adversos graves

O niraparib esteve associado a maior incidência de eventos adversos graves do que o comparador (risco relativo 1,987; IC95% 1,357 a 2,909; $p = 0,0004$). Os eventos adversos graves foram em geral manejáveis.

Eventos adversos grau 3 a 5

O niraparib esteve associado a maior incidência de eventos adversos grau 3 a 5 do que o comparador (risco relativo 3,078; IC95% 2,331 a 4,064; $p < 0,0001$). Os eventos adversos de grau 3 a 5 foram em geral manejáveis.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

O niraparib esteve associado a maior número de descontinuações de tratamento por eventos adversos do que o comparador (risco relativo 13,711; IC95% 7,227 a 26,013; $p < 0,0001$).

7. Qualidade da evidência submetida

Consideraram-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Em relação à população sem mutação BRCA, a qualidade da evidência foi classificada como baixa para o *outcome* qualidade de vida, e como baixa para todos os outros *outcomes* (Tabela 9). A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Qualidade moderada significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Tabela 9: Tabela perfil de evidência por *outcome*

	Risco de viés										
<i>Outcomes</i>	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
Sobrevivência global	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		Crítico	0
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Sim**	Não	NA	Moderada	Importante	1
Qualidade de Vida	Sim	Sim	Não claro	Não	Sim*	Sim**	Não	NA	Baixa	Crítico	0
N.º de eventos adversos	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Sim**	Não	NA	Moderada	Importante	1
N.º de eventos adversos grau 3-5	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Sim**	Não	NA	Moderada	Crítico	1
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Sim**	Não	NA	Moderada	Crítico	1

* Estudo interrompido precocemente por benefício; ** Sub-populações e comparadores não coincidentes com os critérios de avaliação; *** intervalo de confiança 95% muito amplo ou número de eventos inferior ao tamanho ótimo de informação (TOI)

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do niraparib “*para tratamento de manutenção de cancros do ovário, das trompas de Falópio ou peritoneal primário, recidivantes, os quais respondem (completa ou parcialmente) a quimioterapia à base de platina*”, em doentes sem mutação BRCA.

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional do niraparib em duas populações: sub-população 1 - mulheres com cancro do ovário, trompa de falópio, ou peritoneal primário, sem mutação BRCA, com resposta completa à platina, em que a intervenção é niraparib, e o comparador são melhores cuidados de suporte e sub-população 2 - mulheres com cancro do ovário, trompa de falópio, ou peritoneal primário, sem mutação BRCA, e com resposta parcial à platina, em que a intervenção é niraparib, e o comparador é hormonoterapia.

Avaliou-se a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa do niraparib submetida e considerou-se que o estudo relevante para as sub-populações 1 e 2 era o estudo ENGOT-OV16/NOVA, que compara o niraparib com placebo, em mulheres com e sem mutação BRCA, e que permite avaliar a eficácia do niraparib em mulheres sem mutação BRCA com resposta à platina (parcial ou completa). Contudo, a notou-se que o estudo ENGOT-OV16/NOVA não permite avaliar o niraparib em mulheres sem mutação BRCA e a resposta completa à platina isoladamente, situação em que o niraparib seria comparado com placebo. Simultaneamente, não existem dados de comparação na população 2, em que o niraparib era comparado com hormonoterapia nos doentes com resposta parcial a regimes contendo platina. Considerou-se aceitável avaliar de forma agrupada as sub-populações com resposta parcial e com resposta completa à platina usando como comparador os melhores cuidados de suporte, mas considera-se que esta análise reduz marcadamente a confiança nas estimativas de efeito, em relação à análise separada das sub-populações 1 e 2.

Notou-se que, no grupo do niraparib, a mediana do tempo livre de quimioterapia foi de 12,7 meses, enquanto no grupo controlo foi de 8,6 meses, uma diferença de 4,1 meses. Contudo, não é claro se este facto influencia a resposta subsequente à quimioterapia baseada em platina, pelo que o benefício adicional deste efeito está associado a elevado grau de incerteza.

Notou-se que no estudo ENGOT-OV16/NOVA, e na coorte sem mutação BRCA, o niraparib esteve associado a uma maior sobrevivência livre de progressão: a mediana da sobrevivência global foi de 9,3

meses no grupo niraparib, e de 3,9 meses no grupo controlo, uma diferença de 5,4 meses (*hazard ratio* 0,45; IC95% 0,34 a 0,61; $p < 0,001$). Contudo, por imaturidade dos dados, não são ainda fornecidos dados de sobrevivência global, pelo que não é possível definir como é que esta diferença na sobrevivência livre de progressão se traduz em termos de sobrevivência global.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do niraparib “*para tratamento de manutenção de cancros do ovário, das trompas de Falópio ou peritoneal primário, recidivantes, os quais respondem (completa ou parcialmente) a quimioterapia à base de platina*”, em doentes sem mutação BRCA.

Concluiu-se que na população sem mutação BRCA existe indicação de que o niraparib apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação ao comparador.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 553 mulheres adultas, com cancro do ovário, da trompa de Falópio, ou peritoneal primário, sensíveis à platina, que foram aleatorizadas, numa relação de 2:1, para receberem niraparib, na dose de 300 mg por dia (n=372], ou placebo (n=181), indicou que, na população sem mutação BRCA, o niraparib aumentou a sobrevivência livre de progressão em relação ao comparador.

O pedido de financiamento para a subpopulação mulheres adultas, com cancro do ovário, da trompa de Falópio, ou peritoneal primário, sensíveis à platina, com mutação BRCA, foi arquivado a pedido do titular de AIM em sede de Avaliação Farmacoeconómica, pelo que a avaliação farmacoterapêutica para esta subpopulação não foi incluída no presente relatório.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de custo-efetividade do medicamento niraparib para o tratamento de manutenção de doentes adultas sem mutação BRAC e cancro epitelial seroso do ovário, cancro das trompas de Falópio ou cancro peritoneal primário, as quais respondem a quimioterapia à base de platina, na perspetiva do SNS. O comparador consistiu nos melhores cuidados de suporte (MCS).

Foi desenvolvido um modelo de decisão analítica, com um horizonte temporal correspondente ao tempo de vida da doente a partir do qual é diagnosticada a doença (20 anos).

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade. Foram avaliados os recursos com base em painel de peritos, ensaios clínicos e valorizados com base em fontes oficiais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do niraparib em comparação com a melhores cuidados de suporte.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Na população de doentes sem mutação BRCA existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação ao comparador, melhores cuidados de suporte para doentes com resposta completa à platina e hormonoterapia para doentes com resposta parcial à platina.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. Relatório Farmacoterapêutico (Niraparib no cancro do ovário recorrente, sensível à platina). INFARMED IP. 9 de Maio de 2018
2. Mirza MR et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med. 2016; 375: 2154-2164