

**INFORME DE EVALUACIÓN SEOM DE NIRAPARIB (ZEJULA®) COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN MONOTERAPIA DE PACIENTES ADULTAS CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL AVANZADO (ESTADIOS FIGO III Y IV) DE ALTO GRADO, TROMPAS DE FALOPIO O PERITONEAL PRIMARIO QUE ESTÁN EN RESPUESTA (COMPLETA O PARCIAL) TRAS COMPLETAR UNA PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO**

## **1. RESUMEN:**

El tumor ginecológico más letal es el cáncer de ovario. El carcinoma seroso papilar de alto grado es el subtipo más frecuente. El diagnóstico se realiza habitualmente en estadio avanzado, lo que supone incluso tras respuesta inicial con el tratamiento de primera línea, una tasa de recidivas de hasta el 80% y una supervivencia global a 5 años inferior al 40%. En el 50% de los cánceres epiteliales de ovario de alto grado existe déficit en la recombinación homóloga debido a diferentes mecanismos, siendo la mutación en BRCA1/2 (14,5% mutación en línea germinal y 7% adicional mutación somática) el más representativo.

Los pilares clásicos del tratamiento tras el diagnóstico del cáncer epitelial de ovario son la cirugía y la quimioterapia basada en platino (pQT), siendo el bevacizumab el único tratamiento de mantenimiento aprobado con independencia del estatus mutacional. Recientemente olaparib ha demostrado excelentes resultados como tratamiento de mantenimiento de primera línea en pacientes con mutación en BRCA. Lo que conlleva a plantearse el potencial beneficio de los inhibidores de PARP en pacientes no mutadas.

## **2. TÍTULO:**

Niraparib (Zejula®) como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino.

## **3. FECHA DE EVALUACIÓN:** Febrero 2021

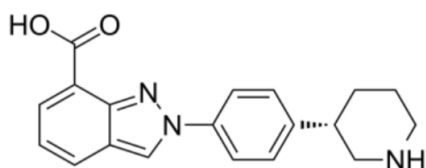
## **4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO**

### **4.1. Ficha técnica del fármaco.**

4.1.1. Nombre genérico: Niraparib

4.1.2. Nombre comercial: Zejula

4.1.3. Estructura química:



4.1.4. Indicación clínica evaluada:

Niraparib (Zejula®) como tratamiento de mantenimiento en primera línea de cáncer de ovario.

4.1.5. Laboratorio:

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Agente antineoplásico. Código ATC:L01XX54

4.1.7. Vía de administración: Vía oral

4.1.8. Tipo de dispensación (Hospitalaria/oficinas de farmacia): Dispensación hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios

Cápsulas de 100mg

## **4.2. Área de acción farmacológica**

### **4.2.1. Mecanismo de acción.**

Niraparib es un inhibidor de las enzimas de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), PARP-1 y PARP-2, que cumplen una función en la reparación del ADN. Los estudios *in vitro* han demostrado que la citotoxicidad inducida por niraparib puede suponer la inhibición de la actividad enzimática de la PARP y un aumento de la formación de complejos de PARP-ADN que tienen como resultado el daño del ADN, apoptosis y muerte celular. Se observó un aumento de la citotoxicidad inducida por niraparib en líneas de células tumorales con o sin deficiencias en los genes supresores de los tumores de cáncer de mama (*BRCA*) 1 y 2. En tumores de xenoinjerto derivados de pacientes (PDX) con cáncer ortóptico, de ovario epitelial seroso de alto grado, que crecieron en ratones, se

ha demostrado que niraparib disminuye el crecimiento tumoral en las mutaciones BRCA 1 y 2, en BRCA no mutadas pero deficiente en recombinación homóloga (HR) y en tumores que son BRCA no mutadas y sin deficiencia detectable de HR.

#### 4.2.2 Posología y forma de administración.

La dosis de inicio recomendada de Zejula es de 200 mg (dos cápsulas de 100 mg), una vez al día. Sin embargo, para aquellas pacientes que pesan  $\geq 77$  kg y tienen un recuento de plaquetas al inicio del tratamiento  $\geq 150.000/\mu\text{l}$ , la dosis de inicio recomendada de Zejula es de 300 mg (tres cápsulas de 100 mg), una vez al día (tabla 1).

Tabla 1. Modificación de niraparib según ficha técnica.

| Dosis inicial              | 200 mg                | 300 mg                              |
|----------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Primera reducción de dosis | 100 mg/día            | 200 mg/día (dos cápsulas de 100 mg) |
| Segunda reducción de dosis | Suspender tratamiento | 100 mg/día* (una cápsula de 100 mg) |

\*Si se requiere una reducción de dosis adicional por debajo de 100 mg/día, suspender el tratamiento con Zejula.

#### Poblaciones especiales

**Insuficiencia renal.** En el análisis farmacocinético poblacional, las pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 60-90 ml/min) y moderada (30-60 ml/min), tuvieron un aclaramiento de niraparib levemente reducido en comparación con individuos con una función renal normal. Dicha diferencia no justifica un ajuste de dosis. En los estudios clínicos no se identificó a ninguna paciente con insuficiencia renal grave preexistente o con nefropatía terminal sometida a hemodiálisis

**Insuficiencia hepática.** En el análisis farmacocinético poblacional de los datos de los estudios clínicos en pacientes, la insuficiencia hepática preexistente, leve o moderada, no afectó a la depuración de niraparib. No se han evaluado las propiedades farmacocinéticas del niraparib en las pacientes con insuficiencia hepática grave

**Pacientes de edad avanzada.** El análisis farmacocinético poblacional indicó que el aumento de la edad disminuía el aclaramiento de niraparib. La media de exposición en una paciente de 91 años se estimó un 23% mayor que en una paciente de 30 años. No se considera que el impacto de la edad justifique un ajuste de dosis.

**Peso.** Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que el aumento de peso aumenta el volumen de distribución de niraparib. No se identificó impacto del peso en el aclaramiento y la exposición de niraparib. El peso corporal no justifica un ajuste de dosis, desde el punto de vista farmacocinético.

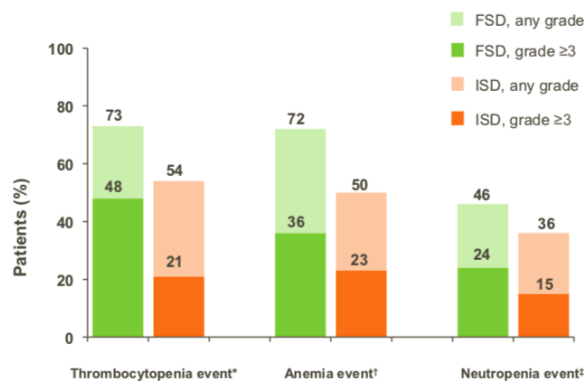
**Interacciones medicamentosas.** No se requiere ajuste de dosis de Zejula en caso de administración concomitante con inhibidores ó inductores de enzimas del CYP, transportadores de eflujo (*P-gp*, *BCRP*, *BSEP*, *MRP2* y *MATE1/2*), con la Proteína de

Resistencia del Cáncer de Mama (BCRP), transportadores de la captación hepática (OATP1B1 ó 1B3, OCT1), con transportadores de la captación renal (OAT1, OAT3 y OCT2).

### 4.2.3 Reacciones adversas

La toxicidad de niraparib en el estudio PRIMA está en línea con la toxicidad conocida en estudios previos, si bien es verdad, que la tasa de HTA fue inferior en este estudio que la reportada en los estudios en recaída. La dosis inicial de niraparib fue de 300mg/día. A lo largo del estudio se aprobó el tratamiento con dosis individualizada según peso y recuento plaquetario, de forma que las pacientes con peso inferior a 77 kilos y/o recuento plaquetario menor de 150.000 iniciaron niraparib a dosis de 200mg/día. Este ajuste de dosis supuso una disminución considerable de la toxicidad GIII-IV sin disminución del beneficio obtenido con la dosis fija (tabla 2). En la tabla 3 se detalla la toxicidad reportada en el estudio PRIMA.

Tabla 2. Toxicidad hematológica GIII-IV según dosis de niraparib



FSD: dosis Fija 300mg/día; ISD: Dosis individualizada 200mg/día. (Graybill IGCS 2020)

Tabla 3. Toxicidad de niraparib en estudio PRIMA

| Adverse Events                       | Niraparib (N=484)<br><i>no. of patients (%)</i> | Placebo (N=244)<br><i>no. of patients (%)</i> |
|--------------------------------------|---|---|
| <b>Overall Population</b>            |   |   |
| Adverse event                        |   |   |
| Any                                  | 478 (98.8)                                      | 224 (91.8)                                    |
| Grade ≥3                             | 341 (70.5)                                      | 46 (18.9)                                     |
| Treatment-related adverse event*     |   |   |
| Any                                  | 466 (96.3)                                      | 168 (68.9)                                    |
| Grade ≥3                             | 316 (65.3)                                      | 16 (6.6)                                      |
| Serious adverse event                |   |   |
| Any                                  | 156 (32.2)                                      | 32 (13.1)                                     |
| Treatment-related                    | 118 (24.4)                                      | 6 (2.5)                                       |
| Leading to treatment discontinuation | 58 (12.0)                                       | 6 (2.5)                                       |
| Leading to dose reduction            | 343 (70.9)                                      | 20 (8.2)                                      |
| Leading to dose interruption         | 385 (79.5)                                      | 44 (18.0)                                     |
| Leading to death                     | 2 (0.4)   | 1 (0.4)                                       |
| <b>Most common adverse events †</b>  |   |   |
| Anemia                               |   |   |
| Any grade                            | 307 (63.4)                                      | 43 (17.6)                                     |
| Grade ≥3                             | 150 (31.0)                                      | 4 (1.6)                                       |
| Nausea                               |   |   |
| Any grade                            | 278 (57.4)                                      | 67 (27.5)                                     |
| Grade ≥3                             | 6 (1.2)   | 2 (0.8)                                       |
| Thrombocytopenia                     |   |   |
| Any grade                            | 222 (45.9)                                      | 9 (3.7)                                       |
| Grade ≥3                             | 139 (28.7)                                      | 1 (0.4)                                       |
| Constipation                         |   |   |
| Any grade                            | 189 (39.0)                                      | 46 (18.9)                                     |
| Grade ≥3                             | 1 (0.2)   | 0   |
| Fatigue                              |   |   |
| Any grade                            | 168 (34.7)                                      | 72 (29.5)                                     |
| Grade ≥3                             | 9 (1.9)   | 1 (0.4)                                       |
| Platelet count decreased             |   |   |
| Any grade                            | 133 (27.5)                                      | 3 (1.2)                                       |
| Grade ≥3                             | 63 (13.0)                                       | 0   |
| Neutropenia                          |   |   |
| Any grade                            | 128 (26.4)                                      | 16 (6.6)                                      |
| Grade ≥3                             | 62 (12.8)                                       | 3 (1.2)                                       |
| Headache                             |   |   |
| Any grade                            | 126 (26.0)                                      | 36 (14.8)                                     |
| Grade ≥3                             | 2 (0.4)   | 0   |
| Insomnia                             |   |   |
| Any grade                            | 119 (24.6)                                      | 35 (14.3)                                     |
| Grade ≥3                             | 4 (0.8)   | 1 (0.4)                                       |
| Vomiting                             |   |   |
| Any grade                            | 108 (22.3)                                      | 29 (11.9)                                     |
| Grade ≥3                             | 4 (0.8)   | 2 (0.8)                                       |
| Abdominal pain                       |   |   |
| Any grade                            | 106 (21.9)                                      | 75 (30.7)                                     |
| Grade ≥3                             | 7 (1.4)   | 1 (0.4)                                       |

#### 4.2.4 Farmacología

*In vitro*, niraparib inhibió el transportador de la dopamina, DAT, a niveles de concentración inferiores a los niveles de exposición en seres humanos. En ratones, dosis únicas de niraparib aumentaron los niveles intracelulares de dopamina y de los metabolitos en el córtex. Se observó una disminución de la actividad psicomotriz en uno de dos estudios en ratones con una dosis única. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones. No se observó ningún efecto en los parámetros conductuales o neurológicos en estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y perros, a concentraciones calculadas de exposición del SNC parecidas o inferiores a los valores esperados de exposición terapéutica.

### 5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD L SEP

#### **5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio**

Según la valoración de beneficio clínico de la ESMO situaríamos a Niraparib en su indicación como tratamiento de mantenimiento tras respuesta a primera línea de QT con platino en cáncer de ovario de alto grado estadio III-IV en un nivel 1A para terapias curativas. Incremento de SLP (objetivo primario) con un HR < 0,65 en estudios sin datos maduros para supervivencia.

En esta misma situación, y según el estatus de recombinación homóloga (HR), se mantendría el beneficio nivel 1A para las pacientes con déficit en HR, sin embargo en las pacientes sin déficit en HR (HRP) hablaríamos de un beneficio nivel 1B.

#### **5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:** L SEP

##### ***a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)***

El estudio PRIMA es un estudio fase III randomizado doble ciego que explora la eficacia del tratamiento de mantenimiento con niraparib tras respuesta a primera línea de pQT en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado (estadio III ó IV).

Las pacientes incluidas en el estudio se randomizaron a recibir niraparib versus placebo (randomización 2:1) durante 3 años. Se incluyeron 733 pacientes diagnosticadas de carcinoma de ovario de alto grado (seroso ó endometroide) estadio III, bien con enfermedad residual tras cirugía primaria, bien sometidas a tratamiento neoadyuvante, o estadio IV con independencia del momento de la cirugía (primaria o intervalo) y de su

resultado. Las pacientes recibieron entre 6 y 9 ciclos de pQT y se incluían en el estudio tras objetivar respuesta completa (RC) ó respuesta parcial (RP) a pQT.

El objetivo primario del estudio es la determinación de la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con déficit de recombinación homóloga (HRD) y en la totalidad de las pacientes incluidas. Se define SLP como el tiempo transcurrido desde la randomización de la paciente (tras la finalización de pQT) hasta la progresión por criterios RECIST o muerte. El protocolo establece revaluaciones cada 12 semanas. Los objetivos secundarios del ensayo son supervivencia global (SG), el tiempo al siguiente tratamiento, la SLP2 (tiempo transcurrido desde la randomización hasta la progresión al siguiente tratamiento), análisis farmacocinéticos y valoración de calidad de vida (FOSI, EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30/OV28).

En el estudio establece que para que el análisis de la SLP tenga un poder estadístico adecuado (90% error tipo I 0,025) la hazard ratio para SLP debía de ser 0,5 en las pacientes con HRD y 0,65 en la población por intención de tratar.

La estratificación de las pacientes se realiza de acuerdo al tipo de respuesta conseguida con la pQT (completa vs parcial), el tratamiento neoadyuvante (sí vs no) y el estatus de recombinación homóloga (deficiente – HRD - vs conservada – HRP - o no determinada).

Las pacientes recibieron niraparib/placebo en las 12 semanas siguientes a la finalización de platino. Inicialmente la dosis de niraparib fue 300mg/día en ciclos de cada 28 días. Durante los últimos 7 meses del estudio, las pacientes iniciaron el tratamiento a dosis ajustada según lo comentado previamente, La duración del tratamiento fue de 3 años o hasta la progresión. No hay una explicación determinada de porque se fijó esta duración. Si bien es verdad que tras el estudio no se especifica de forma explícita esta duración de 3 años, en ficha técnica se ha recomendado la continuidad del fármaco hasta progresión o toxicidad inaceptable. Un pequeño porcentaje de pacientes ha recibido tratamiento con niraparib más de 3 años. Recordemos que los tratamientos previos de mantenimiento aprobados tras primera línea tienen diferente duración (bevacizumab 1 año, olaparib 2 años).

Las características de las pacientes incluidas en el estudio se detallan en la tabla 4. Los autores consideran que todas las pacientes incluidas en el estudio eran de alto riesgo de recaída por algún motivo (Cirugía primaria R1 23%, tratamiento neoadyuvante 66%, estadio IV 35%, RP a pQT 30,5%).

Es relevante tener en cuenta que hasta en el 47% de las pacientes sometidas a cirugía de intervalo o cirugía primaria se había realizado una citorreducción óptima (R0). Si bien, cabe resaltar que el número de cirugía primaria R0 fue muy limitado, dado que solo se permitían pacientes en estadio IV que tuvieran cirugía primaria con R0. En la evaluación de respuesta a pQT se objetivó 31% RP y 69% RC. Debemos de comentar el hecho de que en las pacientes que se incluyeron con R0 tras la cirugía (47%) la valoración radiológica de respuesta a platino se hace complicada.

Por último, subrayar que hasta el 51% de las pacientes incluidas tenían HRD, la determinación se hizo de forma centralizada mediante el test myChoice, en este estudio se estableció como punto de corte para la positividad el score 42. El 31% de las pacientes presentaban mutación en BRCA

Tabla 4. Características de las pacientes incluidas en el ensayo PRIMA

| Characteristic  | Niraparib                 |                               | Placebo                   |                               |
|---|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
|   | HRD Population<br>(N=247) | Overall Population<br>(N=487) | HRD Population<br>(N=126) | Overall Population<br>(N=246) |
| Median age (range) — yr                                       | 58 (32–83)                | 62 (32–85)                    | 58 (33–82)                | 62 (33–88)                    |
| ECOG score — no. (%) <sup>†</sup>                             |                           |                               |                           |                               |
| 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. (%) <sup>‡</sup>               |                           |                               |                           |                               |
| 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. (%) <sup>§</sup>                        |                           |                               |                           |                               |
| 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)                      |

Gonzalez-Martín NEJM 2019

Los datos de eficacia comunicados hasta la fecha se han analizado con un seguimiento medio de 13,8 meses (<1 – 28m). La mediana de intensidad de dosis recibida (ratio de dosis recibida versus dosis planeada) fue del 99% para el placebo y del 63% para niraparib.



El tratamiento de mantenimiento con niraparib tras respuesta a platino en primera línea del cáncer de ovario epitelial de alto grado supone una disminución del 38% del riesgo de recaída o muerte (HR 0,62 IC95% (0,50 – 0,76);  $p < 0,001$ ). En las pacientes con HRD la disminución del riesgo de recaída o muerte es del 57% (HR 0,43 IC95% (0,31 – 0,59);  $p < 0,001$ ) (tabla 5).

| Tabla 5. Datos SLP del estudio PRIMA |   |                      |
|--------------------------------------|---|----------------------|
|                                      | NIRAPARIB   | PLACEBO              |
|                                      | N 487<br>(HRD N=247)  | N=246<br>(HRD N 126) |
| Mediana SLP en población HRD         | 21,9m   | 10,5m                |
|                                      | <b>HR 0,43 IC95% (0,31 – 0,59); <math>p &lt; 0,001</math></b> |                      |
| Mediana SLP en población HRD BRCA+   | 22,1m   | 10,9m                |
|                                      | <b>HR 0,40 IC95% (0,27 – 0,62); <math>p &lt; 0,001</math></b> |                      |
| Mediana SLP en población HRD BRCA-   | 19,6m   | 8,2m                 |
|                                      | <b>HR 0,50 IC95% (0,31 – 0,83); <math>p = 0,006</math></b>    |                      |
| Mediana SLP en población HRP         | 8,1m  | 5,4m                 |
|                                      | <b>HR 0,68 IC95% (0,49 – 0,94); <math>p = 0,020</math></b>    |                      |
| Mediana SLP en población total       | 13,8m   | 8,2m                 |
|                                      | <b>HR 0,62 IC95% (0,50 – 0,76); <math>p &lt; 0,001</math></b> |                      |

Los datos preliminares de SG del análisis interino son aún inmaduros, pero podrían sugerir un posible beneficio del tratamiento de mantenimiento con niraparib en primera línea que debemos de interpretar con cautela (tabla 6).

Tabla 6. Objetivos secundarios del estudio PRIMA

| 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)     |
| <b>Overall survival*</b>                 |                                    |             |                                     |            |                    |             |
| 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)   |             |
| <b>Time to first subsequent therapy†</b> |                                    |             |                                     |            |                    |             |
| 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)   |             |
| <b>Progression-free survival 2‡</b>      |                                    |             |                                     |            |                    |             |
| 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.

Gonzalez-Martín NEJM 2019

En los análisis por subgrupos pre-especificados se observa beneficio del tratamiento con niraparib en todos los subgrupos (tabla 7). Atendiendo al estatus de recombinación homóloga, las pacientes con HRP son las que menos se benefician del tratamiento con niraparib presentando eventos (recaída o muerte) en el 65,7% de las ocasiones, en comparación con el 70% de eventos presentados en las que recibieron placebo (HR 0,68). Además vemos en este análisis por subgrupos como el beneficio es independiente de la respuesta previa a platino, si bien es verdad, que es mayor en las pacientes que presentaron RC (16,4m vs 9,5m HR 0,60) en comparación con las que presentaron RP (8,3m vs 5,6m HR0,6).

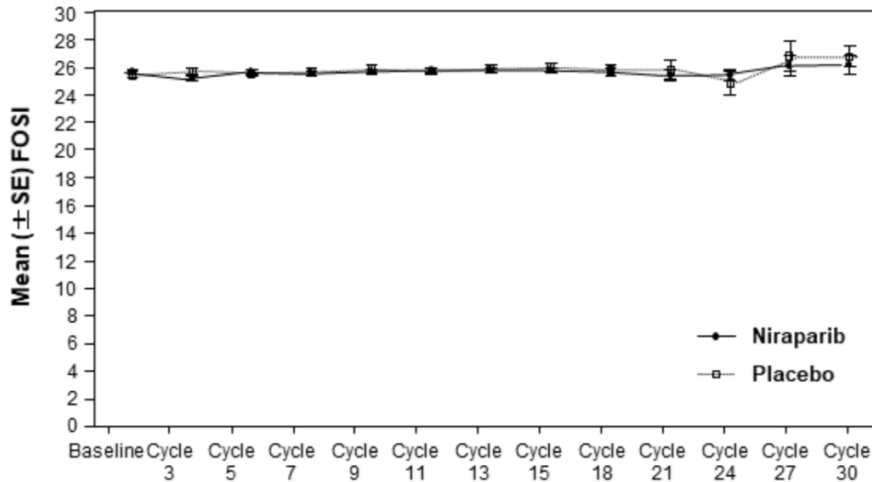
Tabla 7. Progresión de enfermedad o muerte según grupos preespecificados

| Subgroup  | Niraparib<br>no. of patients with disease progression<br>or death/total no. (%) | Placebo<br>no. of patients with disease progression<br>or death/total no. (%) | Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI) |
|---|---|---|--|
| All patients  | 232/487 (47.6)  | 155/246 (63.0)  | 0.62 (0.50–0.76)                                       |
| Age   |   |   |  |
| <65 yr  | 136/297 (45.8)  | 86/147 (58.5)   | 0.61 (0.47–0.81)                                       |
| ≥65 yr  | 96/190 (50.5)   | 69/99 (69.7)  | 0.53 (0.38–0.74)                                       |
| ECOG score  |   |   |  |
| 0   | 146/337 (43.3)  | 107/174 (61.5)  | 0.60 (0.46–0.77)                                       |
| 1   | 86/150 (57.3)   | 48/72 (66.7)  | 0.69 (0.48–1.00)                                       |
| Stage of disease at initial diagnosis                 |   |   |  |
| III   | 143/318 (45.0)  | 103/158 (65.2)  | 0.54 (0.42–0.70)                                       |
| IV  | 89/169 (52.7)   | 52/88 (59.1)  | 0.79 (0.55–1.12)                                       |
| Neoadjuvant chemotherapy                              |   |   |  |
| Yes   | 151/322 (46.9)  | 107/167 (64.1)  | 0.59 (0.46–0.76)                                       |
| No  | 81/165 (49.1)   | 48/79 (60.8)  | 0.66 (0.46–0.94)                                       |
| Best response to platinum therapy                     |   |   |  |
| Complete response                                     | 146/337 (43.3)  | 100/172 (58.1)  | 0.60 (0.46–0.77)                                       |
| Partial response                                      | 86/150 (57.3)   | 55/74 (74.3)  | 0.60 (0.43–0.85)                                       |
| Geographic region                                     |   |   |  |
| North America   | 104/218 (47.7)  | 82/115 (71.3)   | 0.50 (0.37–0.68)                                       |
| All other regions                                     | 128/269 (47.6)  | 73/131 (55.7)   | 0.72 (0.54–0.96)                                       |
| Homologous-recombination status                       |   |   |  |
| BRCA mutation   | 49/152 (32.2)   | 40/71 (56.3)  | 0.40 (0.27–0.62)                                       |
| No BRCA mutation, homologous-recombination deficiency | 32/95 (33.7)  | 33/55 (60.0)  | 0.50 (0.31–0.83)                                       |
| Homologous-recombination proficiency                  | 111/169 (65.7)  | 56/80 (70.0)  | 0.68 (0.49–0.94)                                       |
| Not determined  | 40/71 (56.3)  | 26/40 (65.0)  | 0.85 (0.51–1.43)                                       |

Gonzalez-Martín NEJM 2019

### **b. Evaluación de los resultados de calidad de vida**

No se ha encontrado impacto en la calidad de vida de las pacientes tratadas con niraparib según el FOSI score, EORTC QLQ-C30 QoL score y la escala EQ-5D-5L. Además la escala EORTC QLQ-OV28 no mostró diferencias en cuanto a los síntomas abdominales de las pacientes.



### ***c. Revisiones sistemáticas y meta-análisis disponibles***

A día de hoy no existen revisiones ni meta-análisis que incluyan esta indicación.

### **5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.**

El estudio PRIMA es el primer estudio en primera línea, donde se conoce el estatus HR y BRCA de las pacientes. El 51% de las mismas tenían tumores HRD, el 31% de las pacientes presentaban mutación en BRCA.

La determinación de HR se hizo de forma centralizada mediante el test myChoice, en este estudio se estableció como punto de corte para la positividad el score 42.

Conocer estos datos, es fundamental a la luz del diferente beneficio que se obtiene con el mantenimiento de niraparib en cada situación. Como se ha visto, atendiendo al estatus HR el beneficio es mayor en las pacientes con HRD donde la disminución del riesgo de recaída o muerte es del 57%, mientras que en pacientes HRP disminuye al 32%, existiendo una diferencia del 4,3% en los eventos ocurridos en la rama de niraparib respecto a placebo.

### **5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.**

## **EMA:**

16 de noviembre de 2017: Aprobación del uso de niraparib como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino.

El 17 de septiembre 2020 la EMA, a través del *Committee for Medical Products for Human Use* (CHMP) da su opinión positiva para la aprobación del uso de niraparib como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino.

## **5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.**

### **FDA:**

27 de marzo de 2017: Aprobación del uso de niraparib como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino.

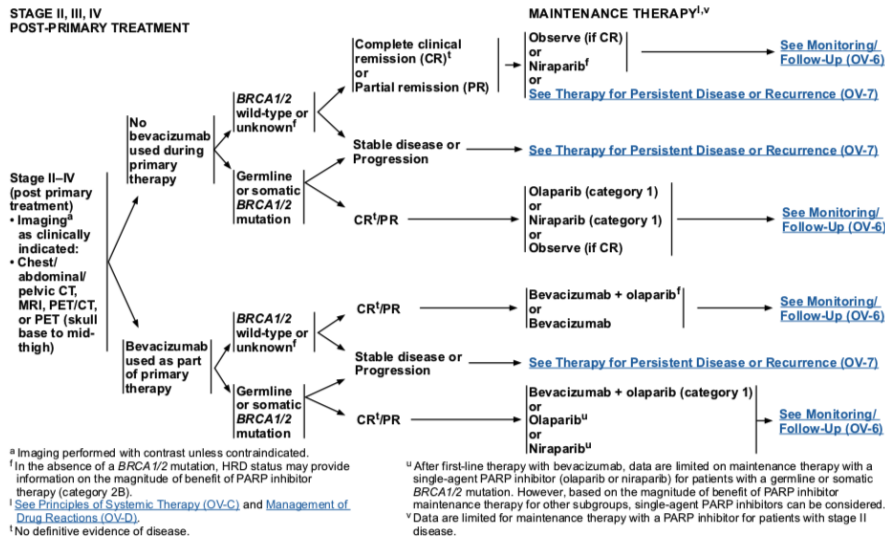
29 de abril de 2020: aprobación del uso de niraparib como como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino

### **NICE:**

El *National Institute for Health and Care Excellence* publicará en febrero 2021 su Dictamen sobre el uso de niraparib como tratamiento de mantenimiento tras respuesta a una primera línea de quimioterapia basada en platino en el cáncer de ovario.

## **Guías de práctica clínica internacionales**

En la Guía NCCN se indica la opción de tratamiento de mantenimiento con niraparib en primera línea para pacientes con respuesta a platino independientemente del estatus mutacional BRCA1/2. Si bien no menciona el estatus de HR, pilar del diseño del estudio PRIMA.



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

## Guía SEOM más reciente

En la guía SEOM más reciente publicada a finales de enero del 2021 se recomienda niraparib como tratamiento de mantenimiento tras respuesta a primera línea de platino en las pacientes con mutación en BRCA y déficit en HR con un nivel de evidencia IA. Además, en las pacientes HRP se considera razonable el mantenimiento con niraparib o con bevacizumab con un nivel de evidencia IB.

### **5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:**

A pesar de una buena respuesta inicial, las pacientes diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado, presentarán recaída de enfermedad en torno a un 80% de los casos. Esto supone un grave problema de salud, por lo que todos los esfuerzos para curar a un mayor porcentaje de pacientes suman. Si bien es verdad que en los diferentes estudios realizados hasta la fecha para testar la eficacia de posibles tratamientos de mantenimiento en primera línea no son comparables al no incluir el mismo perfil de pacientes y no disponer de la información clave sobre el estatus de HR y mutación en BRCA en todos los estudios, también es verdad que dichos estudios han sido positivos al alcanzar sus objetivos primarios.

Probablemente la clave para enfocar adecuadamente el manejo de estas pacientes con diagnóstico reciente de cáncer epitelial de ovario avanzado sea tener la posibilidad de caracterizarlas adecuadamente incluyendo datos sobre el estatus de HR además del de BRCA.

Hasta la fecha no tenemos datos sobre el beneficio del tratamiento de mantenimiento con

bevacizumab según el estatus de HR, ni existe ningún estudio que incluya en sus ramas una comparación directa entre el beneficio en primera línea de un antiangiogénico (bevacizumab) o inhibidor de PARP de forma independiente a HR. Si sabemos, sin embargo, que en las pacientes con mutación en BRCA, olaparib supone una disminución del 70% del riesgo de recaída o muerte.

Gracias a los resultados obtenidos en el estudio PRIMA sabemos que en las pacientes con cáncer de ovario avanzado de alto riesgo de recaída con déficit en HR y en respuesta a platino, el tratamiento de mantenimiento con niraparib supone una disminución del 57% del riesgo de recaída o muerte. Si bien es verdad que también ha demostrado que existe beneficio de forma independiente al estatus HR con una disminución del riesgo de recaída o muerte es del 38% para el conjunto de pacientes. Por lo tanto, la no administración de niraparib en este contexto podría privar a muchas pacientes del beneficio de una potencial cura.

### **5.7. Valoración desde una perspectiva social:**

Se estima que en España se diagnosticaron unos 3.645 casos de cáncer de ovario en el 2020. La prevalencia a los 5 años del cáncer de ovario es del 2,7% (9710 casos) de los tumores en mujeres en nuestro país para el año 2018. El cáncer de ovario fue responsable de 1.949 muertes en el año 2018. (datos recogidos del informe SEOM: “Las cifras del Cáncer en España 2020”.)

Considerando que el cáncer de ovario se diagnostica en estadios avanzados en el 75% de los casos, que el 75% de los cánceres de ovario son de alto grado y que alrededor del 51% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario de alto grado presentan HRD, de los 3.645 nuevos casos de cáncer de ovario estimados en este año 2020, hablaríamos de unas 1045 potenciales pacientes con cáncer de ovario estadio avanzado de alto grado y HRD susceptibles de tratamiento de mantenimiento de niraparib en caso de respuesta a primera línea de platino, en las que potencialmente el tratamiento con niraparib supondría una reducción del 57% de recidiva por lo que dicho tratamiento evitaría unas 476 recidivas de las potenciales 836 esperables. Teniendo en cuenta que el tratamiento con niraparib supone una disminución del riesgo de recaída del 38% en todas las pacientes de cáncer de ovario avanzado de alto grado, en las 2050 potenciales pacientes candidatas a niraparib en esta situación evitaríamos 623 de las 1640 recaídas esperables. A estas cifras potenciales tendríamos que hacer el ajuste correspondiente según los criterios de cáncer ovario de alto riesgo de recaída (estadio III y cirugía primaria R1, ó neoadyuvancia, ó RP a tratamiento con platino, estadio IV).

Al disminuir las recaídas, no solo aumentamos la SLP si no que evitamos la merma de la calidad de vida de estas pacientes por la enfermedad, toxicidad de tratamientos posteriores, así como el coste económico de líneas posteriores de quimioterapia, atención en hospital de día médico e ingresos hospitalarios que supone el empeoramiento de las pacientes.

### **5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.**

Aunque los datos del estudio PRIMA son relevantes, sería importante la confirmación de los mismos con datos de SG y el update de la SLP con un seguimiento mayor, ya que el punto de corte se realizó con un seguimiento medio de 13,8 meses. En este sentido veremos el impacto de la duración de 3 años (criterio no bien definido en el estudio) del fármaco.

La toxicidad del fármaco es manejable y aunque la dosis ajustada ha permitido disminuir la toxicidad grado III-IV, la tasa de trombopenia y anemia GIII-IV es alrededor del 20% respectivamente, y del 15% para neutropenias GIII-IV. Según la edad y comorbilidades de las pacientes esta tasa puede considerarse alta, máxime si el fármaco ha de administrarse en durante un período de tiempo no especificado (3 años según el estudio, hasta progresión o toxicidad según ficha técnica), si bien no se ha descrito incremento de la tasa de sangrado o fiebre neutropénica. Sabemos que el ajuste de dosis no tiene impacto significativo en la eficacia del fármaco, pero no sabemos si ocurre lo mismo con tratamientos más cortos en el tiempo. La separación de las curvas de SLP ocurre de forma precoz, por lo que sería interesante analizar el impacto de tratamientos definidos en el tiempo e incluso más cortos.

El estudio es positivo alcanzando el objetivo primario que establecía la determinación del beneficio de niraparib como tratamiento de mantenimiento en primera línea respecto a placebo en la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con déficit de recombinación homóloga (HRD) y en la totalidad de las pacientes incluidas. De forma indirecta se observa que también existe beneficio en la población HRP. Este beneficio es de menor cuantía, con un HR de 0.68 y una diferencia en la tasa de eventos en ambas ramas del 4,3%. Por lo que resulta muy relevante conocer el estatus HR de las pacientes candidatas a tratamiento con mantenimiento de primera línea en cáncer de ovario.

## **6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES**

El estudio PRIMA/ENGOT-Ov26 fase III randomizado doble ciego que explora la eficacia del tratamiento de mantenimiento con niraparib tras respuesta a pQT en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado, ha demostrado que el tratamiento con niraparib supone una disminución del 38% del riesgo de recaída o muerte (HR 0,62 IC95% (0,50 – 0,76);  $p < 0,001$ ). En las pacientes con HRD la disminución del riesgo de recaída o muerte es del 57% (HR 0,43 IC95% (0,31 – 0,59);  $p < 0,001$ ).

Las pacientes que se incluyeron en el estudio eran pacientes de alto riesgo de recaída. El beneficio en pacientes HRP es menor. El seguimiento medio del estudio es de 13,8 meses. Son inmaduros los datos de SG y SLP2.

La toxicidad de niraparib con la dosis ajustada es manejable con tasas de toxicidad hematológica reversible GIII-IV que rondan el 20%.

Por lo tanto la recomendación final es de aprobación del uso de niraparib como opción de tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario de alto grado estadio III – IV que hayan respondido a tratamiento previo de quimioterapia basado en platino en primera línea, teniendo en cuenta que la correcta identificación de las pacientes según el estatus HRD y el perfil de riesgo de las mismas es clave en la toma de decisiones de dicho tratamiento de mantenimiento.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

- A. González-Martín, B. Pothuri, I. Vergote, R. DePont Christensen, W. Graybill, M.R. Mirza, C. McCormick, D. Lorusso, P. Hoskins, G. Freyer, K. Baumann, K. Jardon, A. Redondo, R.G. Moore, C. Vulsteke, R.E. O’Cearbhaill, B. Lund, F. Backes, P. Barretina-Ginesta, A.F. Haggerty, M.J. Rubio-Pérez, M.S. Shahin, G. Mangili, W.H. Bradley, I. Bruchim, K. Sun, I.A. Malinowska, Y. Li, D. Gupta, and B.J. Monk, for the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators\* . N Engl J Med (2019) 381(25): 2391 – 2402.
- NCCN Guidelines Version 2.2020. Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer.
- A Redondo, E Guerra, L Manso, C Martin-Lorente, J Martinez-García, J A Perez-Fidalgo, M Q Varela, M J Rubio, M P Barretina-Ginesta, A. Gonzalez-Martin. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). Clin Transl Oncol (2021) doi.org/10.1007/s12094-020-02545-x

## 8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Consultant or Advisory Role: Roche, Astra Zeneca, GSK, Clovis

Speaking: Roche, Pharmamar, Clovis, GSK, Astra Zeneca

Grant support: Financial support for attending symposiums (Roche, Pharmamar, Astra Zeneca, Pfizer, Bristol, MSD, Novartis) Financial support for educational programs (Astra Zeneca, Pharmamar).