

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/59/2022**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaparib (Lynparza®) en combinación con bevacizumab, en el tratamiento de mantenimiento para el cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado, de trompa de Falopio o peritoneal primario, con deficiencia en la recombinación homóloga (HRD), tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino, en combinación con bevacizumab

Fecha de publicación: 11 de julio de 2022

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es el 8º cáncer en incidencia y mortalidad en mujeres, a nivel mundial, con una estimación de 313 959 casos y 207 252 muertes en 2020. Para Europa la estimación es de 67 771 casos y 44 576 muertes, en ese mismo año (1), siendo la quinta causa de muerte por cáncer y la primera causa de muerte por neoplasia maligna ginecológica en Europa. En España, la proyección de datos para 2022 estima 3600 nuevos casos, siendo la tasa de incidencia ajustada a la nueva población estándar europea de 13,1 por 100 000 habitantes y año (2); en 2020 se registraron 2036 defunciones por esta causa (3).

Más del 90% de los cánceres de ovario son de origen epitelial. Los tumores epiteliales de ovario (en particular el seroso de alto grado), trompa de Falopio y peritoneal primario presentan características clínicas y comportamiento similares, siendo similar también su tratamiento. En este documento, el término cáncer de ovario hace referencia a tumores epiteliales de las tres localizaciones.

El cáncer de ovario es predominantemente una enfermedad de mujeres postmenopáusicas, diagnosticándose más de un 80% de los casos después de los 50 años de edad (4). Uno de los factores de riesgo más relevantes del cáncer epitelial de ovario es la historia familiar y, aproximadamente, un 25% de los cánceres de ovario están asociados a una alteración genética heredable, mayoritariamente causada por mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 (40% de los cánceres de ovario en mujeres con historia familiar) (5), asociados a un riesgo acumulado del 15-45% y del 10-20%, respectivamente (4). La presencia de la mutación en estos genes se comporta como un factor pronóstico favorable, con mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global, especialmente en el caso de mutación del gen BRCA2.

La OMS reconoce distintos subtipos histológicos, con importancia pronóstica, siendo los más frecuentes el seroso

(80%), el endometrioide (10%) y el de células claras (5%). El sistema de estadificación más utilizado es el de la Federación Internacional de Oncología Ginecológica (FIGO), siendo el estadio el factor pronóstico más relevante.

Actualmente no hay métodos para la detección temprana o la prevención aplicables a la población general, lo cual, unido a que suele cursar con síntomas leves e inespecíficos en las etapas iniciales, origina que el 75% de los casos se diagnostique en estadios III-IV, siendo las tasas de supervivencia a los 5 años del 42% para el estadio IIIA, el 32% para el IIIC y el 19% para el estadio IV (6). A pesar de obtener respuestas completas iniciales en una elevada proporción de pacientes, se estima un 70% de recaídas a los 3 años del diagnóstico, considerándose la enfermedad incurable (4), lo que justifica el interés en optimizar el abordaje del tratamiento de primera línea.

El tratamiento estándar del cáncer de ovario avanzado es la cirugía citoreductora seguida de un tratamiento de quimioterapia (QT) basado en platino (4,7-9).

La presencia de enfermedad residual macroscópica (>1 cm tras la cirugía citoreductora es un factor pronóstico con un importante impacto negativo en la supervivencia.

En pacientes no subsidiarias de cirugía óptima inicial, por la extensión de la enfermedad, o por no ser candidatas a cirugía por edad, fragilidad o comorbilidades, existe la opción de administrar QT neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo y QT adyuvante (8).

El tratamiento estándar en el cáncer de ovario avanzado, tras cirugía de entrada, consiste en 6 ciclos de carboplatino (AUC 5-6) y paclitaxel 175 mg/m² c/ 3 semanas. Se ha estudiado la opción de administración de la QT en pauta semanal, que no ha demostrado ventajas en términos de SLP ni SG en población occidental (7). La administración intraperitoneal de parte de la quimioterapia adyuvante se relacionó con incrementos en las medianas de SLP y SG en diversos estudios (GOG 104, 114 y 172), no así en el GOG

252, cuando se incorporó bevacizumab en todas las ramas del estudio. La toxicidad se incrementa con esta modalidad de tratamiento y, actualmente, no se considera un estándar, en base al último documento de consenso ESMO-ESGO (9).

En cuanto al uso de bevacizumab en primera línea de cáncer de ovario avanzado, dos estudios aleatorizados mostraron resultados positivos en sus objetivos primarios, con incrementos en la mediana de SLP cuando el fármaco se asociaba a la QT inicial seguido de un periodo de mantenimiento, frente a QT sola:

- GOG-218 (10): Mediana de SLP 14,1 vs. 10,3 meses (HR 0,72; IC95% 0,63-0,82)
- ICON-7 (11,12): Mediana de SLP 19,8 vs. 17,4 meses (HR 0,87; IC95% 0,77-0,99)

Estos estudios no demostraron incremento de SG en la población global incluida; en análisis de subgrupos *post hoc* se observaron incrementos estadísticamente significativos de la mediana de SG en pacientes con estadio IV (GOG 218) y en pacientes con alto riesgo de progresión, definido como estadio FIGO III con enfermedad residual >1cm post cirugía citorreductora, o estadio IV (ICON 7). En base a estos datos, diversas guías, incluyendo la de SEOM, recomiendan su uso en estos escenarios (4,7,8), mientras que las últimas guías de ESMO-ESGO, recomiendan que sea considerado su uso de forma más amplia, sin concretar estos grupos de alto riesgo (9).

La dosis reflejada en ficha técnica para esta indicación es de 15 mg/kg c/21 días, hasta un máximo de 15 meses; si bien en el estudio ICON7 la dosis fue de 7,5 mg/kg, durante 12 meses, y esta dosis también se refleja en las guías (8,13).

En los últimos años, se han incorporado al tratamiento de primera línea del cáncer epitelial de ovario de alto grado los inhibidores de las enzimas poli ADP-ribosa polimerasa o PARP (iPARP) (Tabla 1). Se han publicado 4 EC de fase 3 aleatorizados, en este contexto: SOLO-1(14), PRIMA/ENGOT-OV26 (15), PAOLA-1/ENGOT-OV25 (16) y VELIA (17).

En base al ensayo SOLO1, olaparib comprimidos obtuvo la indicación y financiación en pacientes con mutaciones BRCA: *Olaparib comprimidos, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación BCRA1/2 (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino con las siguientes condiciones de financiación:*

- Su uso se limitará en pacientes que hayan sido tratadas con al menos 6 ciclos de QT basada en platino y que no hayan sido tratadas con bevacizumab previamente.
- El tratamiento deberá limitarse a un máximo de 24 meses.

En base al ensayo PRIMA, niraparib está indicado, independientemente de la presencia de mutaciones BRCA, *para el 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. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad.*

Tres de los EC publicados (15–17) aportan información en población con deficiencia en los mecanismos de reparación de la recombinación homóloga (HRD).

Aproximadamente un 50% de los cánceres serosos de alto grado de ovario presentan al diagnóstico algún tipo de déficit en los mecanismos de reparación por recombinación homóloga. La causa mejor caracterizada de este déficit es la presencia de mutaciones deletéreas en los genes BRCA1/2, germinales o somáticas, que se detectan en un 12-15% y 5-7% de los casos, respectivamente (5,18). La presencia de estas mutaciones es un marcador robusto como predictor de respuesta a los iPARP; sin embargo, el valor predictivo negativo es pobre, ya que están implicados otros genes y mecanismos menos conocidos. Se están desarrollando e investigando otros métodos de determinación de HRD, incluyendo estudios de inestabilidad genómica mediante test comerciales, que se han utilizado en algunos EC, incluido el PAOLA-1.

Tanto las guías de consenso sobre biomarcadores predictivos en cáncer de ovario de ESMO (18) como las de ASCO (5) apoyan el uso rutinario de test genéticos de mutaciones en BRCA para identificar pacientes que deben recibir iPARP en el mantenimiento tras la 1ª línea. Sin embargo, actualmente no existen biomarcadores óptimos de HRD y existen dudas con la validez clínica de los existentes (18). En el contexto de 1ª línea, ESMO indica que es “razonable” realizar test validados para detectar HRD e identificar subgrupos de pacientes, sin mutaciones BRCA, con mayor y con menor probabilidad de beneficio con iPARP. La guía de ASCO, sin embargo, indica que no pueden establecerse recomendaciones para el uso rutinario de los test de HRD disponibles actualmente. En una actualización reciente de las guías de ESMO-ESGO (19) se recomienda expresamente el uso de test de HRD para la identificación de subpoblaciones de mujeres que no presentan mutaciones BRCA1/2 y pueden beneficiarse de terapias basadas en iPARP.

OLAPARIB (LYNPARZA®)

Olaparib, en su formulación en comprimidos (100 y 150 mg) (20), está indicado en monoterapia para el:

- tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación BRCA1/2 (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras

haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.

- tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

En combinación con bevacizumab está indicado para el:

- tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer está asociado con resultado positivo para deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1/2 y/o inestabilidad genómica. Esta es la indicación objeto del presente IPT.

La dosis de olaparib en comprimidos, tanto en monoterapia como asociado a bevacizumab, es de 300 mg dos veces al día.

Además, olaparib está autorizado como monoterapia para el tratamiento de otros cánceres con mutaciones en BRCA1/2: cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo, adenocarcinoma de páncreas metastásico y cáncer de próstata resistente a la castración.

BEVACIZUMAB (21)

Bevacizumab está indicado (entre otros múltiples escenarios) en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado (FIGO IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario. Se administra asociado a QT durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable. La dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Antes de iniciar el tratamiento con olaparib asociado a bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento en primera línea de cáncer epitelial de ovario, las pacientes deben tener confirmación de mutación deletérea en BRCA1/2 y/o inestabilidad genómica determinada mediante una prueba validada (6).

Las pacientes pueden continuar el tratamiento con olaparib hasta la progresión radiológica de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses si no hay evidencia radiológica de progresión de la enfermedad tras 24 meses de tratamiento. Las pacientes con evidencia de enfermedad a los 24 meses, que en opinión del médico puedan seguir beneficiándose del tratamiento continuado con olaparib,

pueden continuar recibiendo el tratamiento más allá de 2 años.

El tratamiento con bevacizumab se mantiene durante un máximo de 15 meses.

Farmacología

Olaparib es un inhibidor potente de las enzimas poli ADP-ribosa polimerasa (PARP-1, PARP-2 y PARP-3) humanas. Las PARP son necesarias para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN. La reparación inducida del PARP requiere, tras la modificación de la cromatina, que el PARP se disocie del ADN para facilitar el acceso de las enzimas de reparación por escisión de bases. Cuando olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. Durante la replicación de las células, esto produce roturas bicatenarias del ADN. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (HRR) es eficaz a la hora de reparar estas roturas bicatenarias del ADN. Sin embargo, en células cancerosas con ausencia de componentes funcionales críticos para HRR eficientes, tales como BRCA1/2 funcionales, las roturas bicatenarias del ADN no se pueden reparar de forma exacta o efectiva, ocasionando una deficiencia en la recombinación homóloga (HRD). En su lugar, se activan vías alternativas y propensas a los errores que ocasionan un alto grado de inestabilidad genómica que da como resultado la muerte de las células cancerosas.

La ausencia de una vía HRR totalmente funcional es uno de los determinantes clave de la sensibilidad a platino en el cáncer de ovario, y posiblemente en otros tipos de cáncer, y los hace vulnerables a la inhibición de PARP.

Bevacizumab es un fármaco antiangiogénico que ejerce su acción mediante unión al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

El uso de la asociación se ha basado en datos preclínicos que han sugerido un beneficio sinérgico al combinar inhibidores de VEGF con iPARP, ya que la hipoxia inducida por el fármaco antiangiogénico podría inducir o incrementar el déficit de recombinación homóloga, especialmente en tumores que ya presentan un HRD, aumentando la actividad del iPARP (16).

Eficacia

El estudio en que se basa la indicación objeto del presente IPT es un EC de Fase III, aleatorizado, doble ciego, (D0817C0003/PAOLA-1/ENGOT-OV25), que incluyó pacientes con cáncer de ovario avanzado (FIGO IIIB-IV), seroso o endometriode de alto grado, de trompa de Falopio o peritoneal primario, que han completado una primera línea de QT basada en platino en combinación con bevacizumab. Este estudio compara la eficacia del tratamiento de mantenimiento con olaparib junto a

bevacizumab frente al mantenimiento con bevacizumab solo.

Se permitía la inclusión de pacientes con otras histologías de cáncer de ovario, no mucinosas, solo en presencia de mutaciones germinales en BRCA, el uso de esquemas semanales y QT basada en platino intravenosa, intraperitoneal o neoadyuvante, así como la cirugía de intervalo.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años y que presentasen ECOG 0-1.

El régimen basado en platino-taxano debía haber consistido en un mínimo de 6 ciclos de tratamiento y un máximo de 9. Sin embargo, si la terapia basada en platino debía suspenderse de forma temprana, como resultado de toxicidad no hematológica específicamente relacionada con el régimen con platino, se aceptaba un mínimo de 4 ciclos. La paciente debía haber recibido antes de la aleatorización un mínimo de 3 ciclos de bevacizumab en combinación con los 3 últimos ciclos de QT a base de platino. Solo en caso de cirugía citorrreductora de intervalo, se permitía realizar solo 2 ciclos de bevacizumab en combinación con los últimos 3 ciclos de dicha QT.

La situación de la enfermedad a la aleatorización podía ser: no evidencia de enfermedad por resección quirúrgica completa, RC o RP tras la 1ª línea de QT basada en platino y bevacizumab.

Se excluyeron pacientes que habían sufrido retraso mayor a 2 semanas al menos en un ciclo de QT por recuperación hematológica prolongada.

Se realizó análisis prospectivo de mutaciones BRCA tumorales (tBRCAm) y análisis retrospectivo planificado sobre muestras tumorales de mutaciones BRCA y HRD. Las alteraciones genómicas asociadas a HRD que se han investigado en PAOLA-1 incluyen la pérdida de heterocigosidad en todo el genoma, el desequilibrio alélico telomérico y la transición a gran escala, que son medidas continuas con criterios y puntuación predefinidos. Se han utilizado umbrales en la puntuación de inestabilidad genómica compuesta (GIS) ≥ 42 , para definir el resultado de HRD positivo, utilizando un test validado: Myriad myChoice HRD plus test.

En la fase de mantenimiento todos los pacientes recibieron bevacizumab a dosis de 15 mg/kg c/3 semanas, hasta completar como máximo 15 meses/22 ciclos (incluyendo la fase de combinación con QT).

Los pacientes se aleatorizaron 2:1 para recibir olaparib comprimidos 300 mg o placebo, dos veces al día, hasta progresión, toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años, aunque aquellos pacientes con beneficio clínico a juicio del investigador podían mantener el tratamiento más allá de este periodo.

Los pacientes se estratificaron según el resultado del tratamiento de primera línea (momento y resultado de la cirugía citorrreductora y respuesta a la quimioterapia basada en platino) y el estado de tBRCAm, determinado por test

locales prospectivos. Se realizó un análisis retrospectivo de las muestras clínicas disponibles en el 97% de las pacientes para confirmar el estado de tBRCAm e investigar la puntuación de inestabilidad genómica.

El objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) determinada por el investigador (RECIST v 1.1). Como objetivos secundarios destacan: supervivencia global (SG), tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión (SLP2), seguridad y calidad de vida (EORTC QLQ-C30).

Como objetivos exploratorios destaca el análisis de eficacia (SLP y SG) en subgrupos pre-especificados, en base a factores pronósticos relevantes, incluyendo el estado de deficiencia de recombinación homóloga del tumor (mBRCA, mutaciones en otros genes de RH y Myriad HRD status).

Se incluyeron 806 pacientes, 537 en la rama de olaparib y 269 en la rama de placebo. Las pacientes habían recibido entre 4 y 9 ciclos de QT basada en platino (un 63% 6 ciclos) y una mediana de 5 ciclos con bevacizumab antes de la aleatorización.

La mediana de edad de las pacientes fue de 61 años y el 70% presentaba ECOG 0. El cáncer de ovario fue el tumor primario en el 86% de las pacientes. El tipo histológico más frecuente fue seroso (96%) y la histología endometriode se notificó en el 2% de las pacientes. La mayoría de las pacientes fueron diagnosticadas en estadio IIIC de FIGO (63%); cerca del 93% recibió cirugía citorrreductora inicial o de intervalo (el 63% tuvo citorrreducción completa y el 37% tuvo enfermedad macroscópica residual).

Aproximadamente un 30% de las pacientes, en ambos grupos, presentaban mutaciones deletéreas/patogénicas en BRCA en el cribado y en un 4% el estado BRCA era desconocido. Entre las pacientes sin tBRCAm, el 29% (19% de la población total) tenía un GIS positivo predefinido en este estudio como una puntuación compuesta ≥ 42 . Cuando se combinaron el resultado de tBRCAm y GIS positivo, las pacientes con resultado HRD positivo, HRD negativo y HRD desconocido en sus tumores representaron el 48%, 34% y 18% de la población total de pacientes. Las características demográficas y basales en los subgrupos de biomarcadores fueron consistentes con las de la población ITT. En el subgrupo HRD-positivo, el 65% de las pacientes tenían citorrreducción completa y el 35% enfermedad residual.

En la población global, con una mediana de seguimiento en torno a 23 meses (22 marzo 2019), la mediana de SLP fue de 22,1 meses en el brazo de olaparib y de 16,6 meses en el brazo de placebo (HR 0,59; 95%IC= 0,49-0,72). El NNT calculado desde la HR es de 5 (4 a 8) y desde la IC es de 5 (4 a 7).

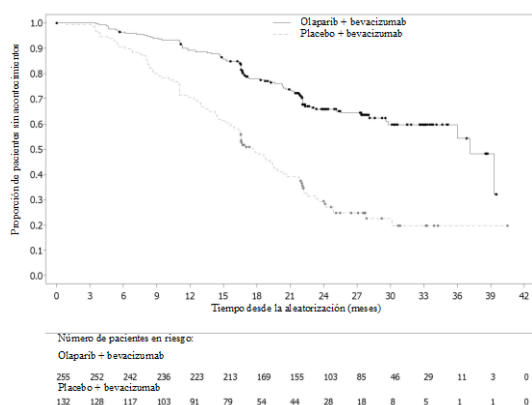
Los resultados de la variable principal, en el análisis de subgrupos preespecificados en función de la presencia o no de mutaciones deletéreas en BRCA fue:

Para las pacientes BRCA mutados: mediana de la SLP de 37,2 meses en el grupo de intervención vs. 22,0 meses en el grupo control; HR 0,34 (0,23-0,51).

Para las pacientes sin mutación BRCA: mediana de la SLP de 18,9 meses en el grupo de intervención vs. 16,0 en el grupo control; HR 0,7 (0,57, 0,83).

La indicación aprobada, no obstante, se basa en los análisis exploratorios pre-especificados, en función de la presencia de HRD. Para esta población de pacientes HRD positivos, la mediana de la SLP fue de 37,2 meses en el grupo de intervención vs 17,7 meses en el grupo control; HR 0,33 (0,25-0,45). En la Tabla 2 se recogen los resultados de la variable principal, mediana de SLP, en los distintos subgrupos: tBRCAm, GIS+, HRD+ (combinación de los dos previos). La figura 1 refleja la curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con tumores definidos como HRD positivo (46% de madurez).

Figura 1: Curva Kaplan-Meier de SLP en pacientes con tumores definidos como HRD positivo



No se pudo establecer eficacia en los subgrupos de pacientes con tumores HRD con score negativo.

El análisis final de la SLP2 (22 de marzo de 2020, 53% de madurez) en la población global fue estadísticamente significativo (HR 0,78, IC 95% 0,64-0,95, p=0,0125 con una mediana de 36,5 meses para olaparib/bevacizumab vs 32,6 meses para placebo/bevacizumab)(20). Los datos de supervivencia global eran inmaduros tanto en la población general como en los subanálisis según mutación en BRCA y HRD. No se observaron diferencias significativas en los cuestionarios de calidad de vida.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La población incluida en el estudio refleja la población real tratada en práctica habitual, ya que se permitía tanto la cirugía inicial como de intervalo y modalidades de QT semanal e IP. Sin embargo, se excluyeron pacientes que habían sufrido retraso mayor a 2 semanas al menos en un

ciclo de QT por recuperación hematológica prolongada y aquellos con ECOG ≥ 2 .

La principal limitación del estudio la constituye el hecho de no incluir un brazo con olaparib en monoterapia, por lo cual no puede establecerse el beneficio que aporta cada fármaco del mantenimiento o un posible efecto aditivo o deletéreo de la combinación. El beneficio de bevacizumab en esta indicación no está totalmente establecido, sugiriéndose su uso en algunas guías clínicas en aquellas pacientes de peor pronóstico (estadio III sin resección completa y estadio IV) (4,8); si bien otros consensos no concretan la recomendación en esos grupos de alto riesgo, sino que apoyan su uso en toda la población, en base a los resultados de SLP (9) Los criterios de inclusión del estudio PAOLA-1 son amplios, incluyendo pacientes sin enfermedad residual macroscópica, asumiendo como estándar el uso de bevacizumab asociado a QT.

Otra limitación la constituye el hecho de basar la indicación en análisis exploratorios de subgrupos, así como el hecho de utilizar métodos de determinación de HRD que no están totalmente validados e implementados en la práctica clínica (5,18).

Evaluaciones por otros organismos

HAS (Haute Autorité de Santé) (22): opinión favorable de reembolso. SMR: beneficio clínico importante. El comité de transparencia considera que la combinación proporciona una mejora *menor* en el beneficio real en comparación con bevacizumab en monoterapia. Beneficio clínico agregado, ASMR IV.

NICE (23): no recomienda su uso de forma rutinaria en el NHS, por las incertidumbres en cuanto al efecto en términos de SG. Está incluido su uso a través del *Cancer Drugs Fund*.

G-BA Resolución de 3 junio 2021 en la que se indica que no se ha probado un beneficio adicional de la combinación frente a bevacizumab en monoterapia (24).

Seguridad

El perfil de seguridad de olaparib en combinación con bevacizumab es consistente con el de las terapias individuales.

Los efectos adversos más comunes de cualquier grado que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo intervención fueron anemia, náuseas y fatiga. En el grupo control fue más frecuente la aparición de hipertensión (59,9%), que también es uno de los efectos adversos más frecuentes (45,8%) en los pacientes de la rama de olaparib/bevacizumab, mientras que en un pool de 1585 pacientes tratadas solo con olaparib este efecto se describió en el 2,6%.

La frecuencia de aparición de efectos adversos serios fue del 31% en ambos grupos, siendo los de mayor incidencia en la rama de olaparib, anemia (6% frente al 1% en la rama de placebo) y la aparición de hipertensión (9%), siendo este más frecuente en la rama placebo (13%) (16).

Los acontecimientos adversos ocasionaron la interrupción y/o reducción de la dosis de olaparib en el 57,4% de las pacientes cuando se usó en combinación con bevacizumab y ocasionaron la interrupción definitiva del tratamiento con olaparib o placebo en el 20,4% y en el 5,6% de las pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas que más frecuentemente ocasionaron la interrupción y/o reducción de la dosis fueron anemia (20,6%) y náuseas (7,5%). Las reacciones adversas que más frecuentemente ocasionaron la interrupción definitiva fueron anemia (3,6%), náuseas (3,4%) y fatiga/astenia (1,5%) (20). No se registraron las causas de discontinuación del tratamiento con bevacizumab.

La proporción de pacientes con eventos adversos serios, eventos grado ≥ 3 , eventos adversos que ocasionaron la interrupción del tratamiento, reducción de dosis o discontinuación de olaparib, fue ligeramente mayor en la en el grupo con olaparib más bevacizumab del estudio PAOLA-1 que en el pool de pacientes tratados con olaparib en monoterapia, a igual dosis, a lo largo del desarrollo del fármaco (6). En combinación se describió mayor proporción de linfopenia y leucopenia que en monoterapia.

Apareció neumonitis grado 1-2, enfermedad pulmonar intersticial o bronquiolitis en 6 pacientes (1%) de la rama tratada con olaparib y en ningún paciente de la rama placebo.

Se describió la aparición de síndromes mielodisplásicos, leucemia aguda mieloide o anemia aplásica en 6 pacientes (1%) tratados con olaparib más bevacizumab y en 1 paciente (<1%) tratado con placebo más bevacizumab. Los datos de seguridad a largo plazo son muy limitados.

El perfil de seguridad de la asociación de olaparib con bevacizumab en los pacientes con y sin mutación BRCA fue similar a la de la población global (6).

Valoración del beneficio clínico

El beneficio en términos de medianas de SLP es relevante en las pacientes con HRD, en particular en pacientes con mutaciones BRCA y, con mayor incertidumbre, en pacientes con inestabilidad genómica determinada con el test comercial Myriad myChoice HRD plus test, sin mutación en BRCA. No se ha demostrado por el momento beneficio en términos de SG.

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En el contexto de cáncer de ovario avanzado, para considerar que los resultados de nuevos tratamientos suponen una mejora sustancial, si se emplea dicha escala, se debe obtener una puntuación de 4 ó 5 (25).

La escala ESMO-MCBS asigna una puntuación 3 a la combinación de olaparib más bevacizumab, frente a placebo más bevacizumab, en las pacientes con mutaciones BRCA o HRD+. Previamente, en base al estudio SOLO-1, se asignó una puntuación 4 para el uso de olaparib en

monoterapia, frente a placebo, en población con mutación BRCA. La magnitud del beneficio es similar a la observada en estudios con otros iPARP en monoterapia en población HRD+. El estudio PAOLA-1 es el único ensayo en primera línea que ha conseguido estos resultados, teniendo como brazo comparador a un tratamiento activo como bevacizumab (10,12) y no placebo. Al no contar en el ensayo PAOLA-1 con una rama de olaparib en monoterapia, no es posible conocer la contribución de cada agente individual al resultado.

DISCUSIÓN

Las terapias de mantenimiento en el cáncer de ovario tienen como objetivos prolongar la respuesta de la enfermedad durante el mayor tiempo posible, retrasar la necesidad de introducir nuevas líneas de quimioterapia, mantener o mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

Olaparib asociado con bevacizumab se ha autorizado para el tratamiento de mantenimiento, tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab, en pacientes cuyo cáncer esté asociado con resultado positivo para deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1/2 y/o inestabilidad genómica. La eficacia y seguridad se ha evaluado en el estudio PAOLA-1, ensayo clínico de fase 3, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado en el que se comparó olaparib asociado a bevacizumab respecto a placebo asociado a bevacizumab, en pacientes con cáncer de ovario avanzado tratadas previamente con quimioterapia basada en platino asociada a bevacizumab en primera línea. La variable primaria del ensayo fue la SLP en la población total y como objetivos secundarios destacan: supervivencia global (SG), tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión (SLP2), seguridad y calidad de vida (EORTC QLQ-C30).

El estudio PAOLA-1 estratificó los pacientes por la presencia o ausencia de mutaciones tumorales en BRCA y el estado de la enfermedad tras la cirugía y la QT de 1ª línea.

En la población global del estudio, la combinación de olaparib más bevacizumab ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en la mediana de SLP frente a la combinación de placebo más bevacizumab (diferencia de 5,5 meses; HR= 0,59 (0,49 a 0,72)). En el análisis de subgrupos, el beneficio fue mayor en los pacientes con BRCA mutado (diferencia en mediana de SLP de 15,2 meses, HR 0,34 (0,23 a 0,51)) que en los pacientes sin mutación BRCA (diferencia en mediana de SLP de 2,9 meses (HR 0,7 (0,57 a 0,83))).

La indicación aprobada, no obstante, se basa en los análisis exploratorios pre-especificados, en función de la presencia de HRD. En este subgrupo, el olaparib aumentó la SLP, con una diferencia de medianas de 19,5 meses (37,2 vs. 17,7 meses) (HR 0,33; IC95% 0,25-0,45), mientras que no

mejoró en el subgrupo sin deficiencias en la recombinación homóloga (HR 1,00; IC95 0,75-1,35).

Estos resultados presentan algunas debilidades, ya que (5,18):

- El número de pacientes HRD/BRCAwt fue reducido (97 en la rama de olaparib y 55 en la rama de placebo)
- El test HRD no ha sido validado prospectivamente para la respuesta a la combinación de iPARP y antiangiogénico.

No obstante, los elementos fundamentales para la valoración de análisis de subgrupos apoyan claramente la especificación realizada en esta indicación: existe interacción (p de interacción $<0,0001$), es un análisis preespecificado, el resultado observado presenta plausibilidad biológica clara y es consistente con lo observado en otros estudios.

Por el momento, no se dispone de datos maduros en términos de SG.

Disponemos de varios ensayos fase III que han estudiado el uso de iPARP como terapia de mantenimiento tras respuesta a la 1ª línea basada en platino, en cáncer epitelial de ovario avanzado, pero ninguno de ellos en pacientes tratados con bevacizumab asociado a la QT y en mantenimiento.

En el estudio SOLO-1 (14) se comparó el mantenimiento con olaparib en monoterapia frente a placebo, tras respuesta completa o parcial con la 1ª línea basada en platino, en pacientes con estadios III-IV y mutaciones germinales o somáticas en BRCA. La mediana de SLP, con mediana de seguimiento de 3 años, no se alcanzó en el grupo de intervención y fue de 13,8 meses en el grupo placebo (HR 0,3; IC95% 0,23-0,41). Tras 5 años de seguimiento, la mediana de SLP fue de 56 meses en el grupo de olaparib vs. 13,8 meses en el grupo placebo (HR 0,33; IC95% 0,25-0,43) (26). El HR es similar en este estudio y en el PAOLA-1 (HR 0,34; IC95% 0,23-0,51) sugiriendo un efecto similar de la adición de olaparib al mantenimiento, en pacientes con mutación BRCA.

En el estudio PRIMA (15), se comparó el mantenimiento con niraparib frente a placebo en un escenario similar al estudio SOLO-1, pero con población no seleccionada por la presencia de mutaciones BRCA y con mayor proporción de pacientes de alto riesgo. Un 50,9% de las pacientes incluidas presentaba HRD+, definido por mutación en BRCA y/o un score ≥ 42 en el test de inestabilidad genómica my-Choice. En este subgrupo, relativamente similar al analizado en el PAOLA-1, la mediana de SLP fue de 21,9 vs. 10,4 meses, respectivamente (HR 0,43; IC95% 0,31-0,59). Estos resultados son aparentemente inferiores a los descritos en el análisis de subgrupos del PAOLA-1, en las pacientes HRD+: SLP 37,2 vs. 17,7 meses con olaparib más bevacizumab y placebo más bevacizumab, respectivamente (HR 0,33; IC95% 0,25-0,45). Sin embargo, las poblaciones de ambos estudios presentan distinta distribución en otras características clínicas que

podrían influir en estas diferencias. No obstante, ambos estudios confirman un beneficio significativo en las medianas de SLP del mantenimiento con iPARP, tras 1ª línea, en pacientes con HRD+.

Por último, el estudio VELIA (17) comparó, en un escenario similar, veliparib (iPARP no autorizado actualmente por la EMA) asociado a la QT de 1ª línea, seguido de mantenimiento, frente a placebo en ambas fases. En la población de pacientes con mutación BRCA la mediana de SLP fue de 34,7 vs. 22 meses (HR 0,44; IC95% 0,28-0,68). En la población HRD+, definida con criterios similares al PAOLA-1, la SLP fue de 31,9 vs. 20,5 meses (HR 0,57; IC95% 0,43-0,76).

Los resultados de los tres estudios que incluyen análisis de la población HRD+ describen beneficio con la adición del iPARP, en términos de mediana de SLP, de forma similar a lo descrito en población con mutación BRCA, en la cual está autorizado y financiado el mantenimiento con olaparib en monoterapia.

Una de las principales incertidumbres de los resultados del estudio PAOLA-1 proviene del hecho de no contar con una rama de olaparib en monoterapia, por lo que no se puede establecer el beneficio en eficacia de la combinación de bevacizumab con olaparib frente a monoterapia con inhibidores del iPARP, bien sea con olaparib en BRCA1/2 mutado o con niraparib, este aprobado en todos los pacientes sin restricción por marcador. Olaparib más bevacizumab se ha comparado con bevacizumab, mientras que niraparib y olaparib sólo se compararon con placebo. No obstante, como se ha señalado en la introducción, el beneficio de bevacizumab en monoterapia presenta importantes incertidumbres.

Los ensayos aleatorizados GOG-218 (10) e ICON-7 (11) mostraron incrementos modestos en SLP cuando el fármaco se asociaba a la QT inicial seguido de un periodo de mantenimiento. El beneficio en SG solo se obtuvo en análisis de subgrupos *post hoc* (metodológicamente muy cuestionables) en pacientes con factores de mal pronóstico. Diversas guías clínicas recomiendan su uso en pacientes con estos factores: estadio FIGO III con enfermedad residual >1 cm tras cirugía citorrreductora, estadio IV o en presencia de ascitis (4,7,8), pero los datos que sustentan esta recomendación no son robustos. En el estudio PAOLA-1 se permitía la inclusión de pacientes con cirugía citorrreductora óptima; un 30% de los pacientes presentaba estadio IV y un 35% enfermedad residual macroscópica tras cirugía citorrreductora; por tanto, se incluyen pacientes que no cumplen las recomendaciones de uso de bevacizumab de estas guías, pero acordes con la recomendación de uso más amplias de la Guía de ESMO-ESGO (9).

En un análisis exploratorio del ensayo GOG-218, se describe que el estado mutacional BRCA y la presencia de otras mutaciones en genes implicados en la recombinación homóloga tienen un impacto pronóstico, pero no predicen la actividad de bevacizumab (10).

La asociación aporta la toxicidad característica de bevacizumab, fundamentalmente hipertensión, proteinuria y eventos hemorrágicos, y conlleva la desventaja de la administración IV c/21 días, durante el periodo de uso de bevacizumab. No se han detectado patrones de toxicidad distintos a los de los fármacos por separado. Puesto que la adición de bevacizumab supone inevitablemente un cierto aporte de la toxicidad correspondiente, el beneficio clínico global de la combinación sobre los iPARP en monoterapia resulta muy cuestionable.

Otra incertidumbre la constituye el hecho de que la determinación de HRD, más allá de la determinación de mutaciones BRCA, aún está sujeta a controversias (5,18) y, como ya se ha comentado, no ha sido validado prospectivamente para la respuesta a la combinación de iPARP y antiangiogénico (5). Para intentar asegurar la reproducibilidad de los resultados, la deficiencia en la HR debería analizarse por un laboratorio con experiencia, utilizando un test validado y estableciendo una puntuación GIS ≥ 42 , de forma similar al ensayo clínico.

La SLP, variable principal del estudio, se puede considerar adecuada, teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento que requiere estimar la SG en estas pacientes.

El comparador resulta adecuado teniendo en cuenta que las pacientes han sido tratadas previamente con bevacizumab, pero, como hemos expuesto anteriormente, el no haber añadido una línea con olaparib en monoterapia impide conocer el beneficio de añadir bevacizumab a la terapia de mantenimiento con iPARP, pues en base al diseño solo se permite conocer el valor de añadir olaparib a bevacizumab.

CONCLUSIÓN

La combinación de olaparib con bevacizumab como terapia de mantenimiento, en pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino y bevacizumab concomitante, ha mostrado un beneficio en medianas de SLP en la población BRCA mutada [37,2 meses en el grupo intervención vs. 22 meses en el grupo control (HR 0,34; 95%IC=0,23-0,50)] y en pacientes con HRD+, determinado por la presencia de inestabilidad mediante test comerciales [37,2 meses en el grupo intervención vs. 17,7 meses en el grupo control (HR 0,33; 95%IC=0,25-0,45)]. No se disponen de datos maduros de SG.

El perfil de seguridad de olaparib en combinación con bevacizumab es consistente con el de las terapias individuales.

Debido al diseño del estudio, no se ha determinado la eficacia relativa de la combinación de olaparib y bevacizumab sobre un iPARP en monoterapia y, considerando la toxicidad adicional que añade bevacizumab, el beneficio de la combinación frente a iPARP en monoterapia permanece desconocido.

De acuerdo con los resultados, y teniendo en cuenta que no se dispone en el estudio de una rama de olaparib en monoterapia que permita determinar el beneficio que aporta la adición de bevacizumab en este escenario, la terapia de mantenimiento con olaparib asociado a bevacizumab se considera una opción de tratamiento para los pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer está asociado con resultado positivo para deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1/2 y/o inestabilidad genómica. La deficiencia en la HR debería analizarse por un laboratorio con experiencia, utilizando un test validado y estableciendo una puntuación GIS ≥ 42 , de forma similar al ensayo clínico.

El tratamiento de mantenimiento con olaparib en monoterapia no se ha estudiado en pacientes que han completado una primera línea de tratamiento de quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab, excluyéndose esta población de la financiación, por lo que no es una opción de tratamiento para este grupo de pacientes. En cuanto a niraparib en mantenimiento, su indicación permitiría su uso en esta situación, si bien las pacientes con bevacizumab previo apenas estaban representadas en su estudio pivotal.

Esta situación podría modificarse cuando se disponga de datos más maduros de supervivencia global o comparaciones adecuadas entre estos agentes teniendo en cuenta los marcadores predictores de beneficio clínico.

CONSIDERACIONES FINALES DE LA REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de **LYNPARZA**[®] (olaparib) en combinación con bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer está asociado con resultado positivo para la deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1/2 y/o inestabilidad genómica. La financiación de esta indicación está restringida a pacientes cuyo cáncer está asociado con resultado positivo para la deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) e inestabilidad genómica (GIS ≥ 42).*

*La elección entre **LYNPARZA**[®] en combinación con bevacizumab y las posibles alternativas en las distintas condiciones clínicas deberá tener en cuenta criterios de eficiencia.*

REFERENCIAS

- Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. WHO. [Internet]. [cited 2021 Jun 26]. Available from: <https://gco.iarc.fr>
- Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2022. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2022. [Internet]. Available from: <https://redecn.org/storage/documents/6c2d9c1d-dfe9-40ea-a8b3-a343c4886131.pdf>
- Las cifras del cáncer en España 2022 [Internet]. Available from: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
- Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2013 Oct 1;24:vi24–32.
- Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Apr 10;38(11):1222–45.
- «Informe publico de evaluación para Lynparza de la Agencia Europea del medicamento (EPAR).» [Internet]. [cited 2021 Jun 28]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-Garcia J, Perez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021 May 1;23(5):961–8.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 1.2021 [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
- Colombo N, Sessa C, Bois A du, Ledermann J, McCluggage W, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 May 1;29(4):728.
- Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019 Sep 10;37(26):2317–28.
- Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):928–36.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29;365(26):2484–96.
- Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-Garcia J, Perez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021 May 1;23(5):961–8.
- Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495–505.
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2391–402.
- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2416–28.
- Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2403–15.
- Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020 Dec;31(12):1606–22.
- Colombo N, Ledermann JA, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Updated treatment recommendations for newly diagnosed epithelial ovarian carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021 Oct;32(10):1300–3.
- AEMPS. Ficha técnica Lynparza comprimidos recubiertos [Internet]. [cited 2021 Jun 27]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114959004/FT_114959004.html#4-1-indicaciones-terap-uticas
- AEMPS. Ficha técnica Avastin (bevacizumab). [Internet]. [cited 2021 Jun 27]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04300001/FT_04300001.html#4-1-indicaciones-terap-uticas
- Informe HAS LYNPARZA (olaparib) - Ovaire [Internet]. 2021 Apr. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264802/fr/lynparza-olaparib-ovaire
- Informe NICE Olaparib plus bevacizumab for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer [Internet]. 2021 Apr. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta693>
- Informe G-BA, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, HRD-positiv, Erhaltungstherapie, Kombination mit Bevacizumab) [Internet]. 2021 Jun. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/628/#english>

25. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017 Oct;28(10):2340–66.
26. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):1721–31.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

M^a Sacramento Díaz Carrasco. Servicio de Farmacia, H.C.U. Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de oncología. Subnodo de ginecología y mama.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES			
Nombre	Olaparib + bevacizumab	Olaparib monoterapia	Niraparib
Presentación	Olaparib comp 150 y 100 mg. Bevacizumab vial.	Olaparib comp 150 y 100mg.	Niraparib capsulas duras 100 mg.
Posología	300 mg c/12h diario + 15 mg/Kg IV c/21d	300 mg c/12h	200 mg c/24h <77 kg o <150 000 plaquetas/ μ l, 300 mg c/24h >77 kg y >150 000 plaquetas/ μ l,
Indicación aprobada en FT o no	Sí. Objeto del IPT	Sí.	Sí. Pdte. financiación
Efectos adversos	Anemia, fatiga, náuseas. Hipertensión	Anemia, fatiga, náuseas.	Trombocitopenia, anemia, fatiga, náuseas.
Utilización de recursos	Test BRCA y/o GIS Oral, atención farmacéutica + administración en hospital de día.	Test BRCA Oral, atención farmacéutica	Oral, atención farmacéutica
Conveniencia	Tratamiento IV c/21d + tratamiento oral	Tratamiento oral	Tratamiento oral
Otras características diferenciales	Población HRD+	Población BRCA mutada	Sin biomarcador

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia					
Resultado principal, (población global) n=806	Olaparib/bevacizumab N=537	Placebo/bevacizumab N=269	HR (IC 95%) Diferencia medianas	p	NNT (IC95)
Resultado	Mediana Tratamiento estudiado	Mediana Tratamiento control			
- SLP	22,1meses	16,6meses	0,59 (0,49 a 0,72) 5,5 meses	<0,0001	5 (4 a 8)
Análisis subgrupos (tBRCA mediante Myriad) n=235	Olaparib/bevacizumab N=158	Placebo/bevacizumab N=77			
-SLP	37,2	18,8	0,28 (0,19 a 0,42) 18,4 meses		3 (2 a 4)
Análisis subgrupos (GIS positivo: ≥ 42 mediante Myriad) n=152	Olaparib/bevacizumab N=97	Placebo/bevacizumab N=55			
-SLP	28,1	16,6	0,43 (0,28 a 0,66) 11,5 meses		
Análisis subgrupos (HRD positivo) n=387	Olaparib/bevacizumab N=255	Placebo/bevacizumab N=132			
-SLP	37,2	17,7	0,33 (0,25 a 0,45) 19,5 meses		3 (2 a 4)