

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de niraparib (Zejula®) en cáncer de ovario

IPT, 37/2019. V1

Fecha de publicación: 9 de octubre de 2019†

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la causa de muerte más frecuente entre las neoplasias ginecológicas. Su incidencia se estima del 5% y es la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer en los países desarrollados (1). En España en el año 2012, el cáncer de ovario ocupaba el quinto lugar entre los tumores de la mujer con 3.412 nuevos casos (2).

Se estima que 1/400-1/1000 mujeres son portadoras de una mutación germinal en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (3) causantes del 12-14% de los casos no seleccionados de cáncer de ovario. Alrededor del 20% de los tumores de ovario serosos de alto grado albergan mutaciones germinales o somáticas (4). Una mujer portadora de una mutación en el gen *BRCA1* presenta un riesgo de desarrollar el cáncer de ovario a los 70 años del 59% y en el caso del gen *BRCA2* del 14,5% (5).

El cáncer de ovario afecta mayoritariamente a mujeres postmenopáusicas con máxima incidencia entre los 50-75 años y una mediana de edad al diagnóstico de 63 años. En contraste, las portadoras de mutación germinal en los genes *BRCA1* y *2* frecuentemente presentan la enfermedad en la década de los 50 (6). El estadio precoz suele cursar asintomático lo que justifica que 60-78% de los casos debuten como enfermedad en estadios III-IV con clínica gastrointestinal inespecífica. La prevalencia de mutaciones en los genes *BRCA1/2* es mayor en las pacientes con enfermedad avanzada entre las que en un 77-93% de los casos presentan carcinomas serosos de alto grado, lo que añadido al debut precoz de la enfermedad y la probable experiencia negativa de otras afectadas por cáncer de mama y ovario en la familia supone un gran impacto sobre las pacientes. La tasa de supervivencia global a 5 años es del 47% y desciende hasta el 29% en aquellas pacientes con estadio avanzado (7). El pronóstico a 3 años de las pacientes con cáncer de ovario portadoras de mutación es mejor que el de las afectadas por cáncer esporádico, especialmente en las portadoras de mutación en el gen *BRCA2* (8).

Se trata de una enfermedad heterogénea clasificada según el tejido ovárico en el que se desarrolle: el epitelio de la superficie (85-90% casos), el tejido estromal y el de células germinales. Los tumores epiteliales se subdividen según el tipo celular predominante y frecuencia en: cistoadenocarcinomas serosos (más agresivos), endometriales, mucinosos, de células claras y transicionales, cada uno de los cuales están asociados a un perfil genético y molecular. Adicionalmente, se distinguen tres grados según la diferenciación celular, correspondiendo el grado 3 o alto grado el que presenta una menor diferenciación y peor pronóstico. El subtipo más frecuente entre los casos esporádicos es el seroso de alto grado (60-70%), que en caso de mutación en los genes *BRCA* puede ascender al 77-93%, cuyo origen se postula derivaría del epitelio de la trompa de Falopio.

El tratamiento estándar del cáncer de ovario es la cirugía citorreductora seguida de un tratamiento de quimioterapia con un

derivado del platino (cisplatino o carboplatino) y un taxano (paclitaxel) en ocasiones combinados con bevacizumab, en caso de enfermedad avanzada (estadios IIIb-IIIc-IV). A pesar de una tasa muy alta de respuestas, la mediana de supervivencia libre de progresión de las pacientes es 16-18 meses desde el inicio del platino con una tasa global de recaída del 62% que llega al 85%, en los casos de pacientes con enfermedad avanzada (9). En caso de recurrencia de la enfermedad, el beneficio de la segunda cirugía citorreductora es controvertido y en espera de los resultados de varios estudios prospectivos en curso, en la práctica clínica la decisión se basa en la respuesta potencial al tratamiento adyuvante dependiente del intervalo de tiempo hasta progresión a la quimioterapia basada en platino, el tratamiento previo y respuesta obtenida, la toxicidad residual, las comorbilidades y preferencias de la paciente (10). Entre las categorías de la recurrencia definimos enfermedad platino refractaria a la que progresa durante el tratamiento o en las 4 semanas posteriores a completarlo, enfermedad platino resistente, con periodo libre de progresión desde la última dosis de platino menor a 6 meses y enfermedad platino sensible, a la progresión en un período superior a los 6 meses tras la última dosis de platino. Esta última es la de mejor pronóstico y tributaria de retratamiento con platino (11,12). En los dos primeros casos, se recomienda tratamiento con un agente único como paclitaxel, doxorubicina liposomal o topotecán, con la opción de añadir bevacizumab. Entre las opciones aprobadas de tratamiento de la enfermedad recurrente platinosensible figuran la combinación de trabectedina y doxorubicina liposomal pegilada y la adición de bevacizumab al régimen basado en platino (gemcitabina y carboplatino por seis ciclos) y posterior mantenimiento con bevacizumab en monoterapia. En pacientes con *BRCA* mutado, también está autorizado como terapia de mantenimiento el inhibidor de la enzima polimerasa poli(ADP-ribosa)(PARP), olaparib en monoterapia en pacientes sensibles a platino, en recaída y situación de respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino (13).

NIRAPARIB (ZEJULA®)

Niraparib está autorizado por la EMA, desde noviembre del 2017, en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, recidivado, sensible a platino que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia con platino. Esta indicación es independiente del estado mutacional de *BRCA*.

La sensibilidad al platino se define como la respuesta completa o parcial de más de 6 meses de duración de la penúltima administración de terapia basada en platino. La paciente elegible para tratamiento con niraparib debe encontrarse en respuesta completa o parcial tras completar quimioterapia basada en platino.

Niraparib se presenta como cápsulas de 100 mg para administración oral.

La dosis recomendada de niraparib para la indicación aprobada es 300 mg (tres cápsulas de 100mg) una vez al día que deben ingerirse enteras, no deben masticarse o aplastarse.

Para el manejo de los efectos adversos (EA), inicialmente se recomienda interrumpir el tratamiento hasta la recuperación y reanudar a la misma dosis. En caso de reaparición, se debe reducir la dosis al nivel inferior.

Se recomienda que el tratamiento con niraparib se continúe hasta la progresión o toxicidad inaceptable.

Farmacología

Niraparib es un inhibidor de la enzima polimerasa poli(ADP-ribosa) PARP-1 y PARP-2 con papel en la reparación del ADN. Las PARP son enzimas necesarias para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN. Los estudios in vitro muestran citotoxicidad inducida al inhibir la actividad enzimática de PARP y

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 26 de junio de 2018.

con la formación de complejos de PARP-DNA que dañan en el ADN y conducen a la apoptosis y muerte celular. El sistema de reparación por recombinación homóloga requiere que los genes *BRCA* sean funcionales. La presencia de mutaciones en estos genes conlleva que la reparación del ADN dependa de vías adicionales de reparación en las que están implicadas las enzimas PARP. En líneas celulares, con y sin mutaciones en los genes *BRCA*, se observa mayor citotoxicidad inducida por niraparib en las líneas deficientes para estos genes. En modelo de xenoinjerto ortotópico de cáncer de ovario seroso de alto grado, niraparib reduce el crecimiento tanto de tumores con mutación en *BRCA1* y 2 como de los tumores *BRCA* no mutado, con y sin deficiencia en la recombinación.

Eficacia

Los principales datos de eficacia y seguridad de niraparib en la indicación autorizada provienen del estudio pivotal, estudio NOVA. Se trata de un ensayo clínico fase III aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo, que comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con niraparib en pacientes con cáncer de ovario de alto grado platino sensible recurrente tras al menos dos esquemas con platino y en respuesta al último régimen basado en platino (14).

Las pacientes incluidas debían ser ≥ 18 años, afectadas por cáncer de ovario, tumor de trompa o primario peritoneal con predominio del subtipo seroso de alto grado. Debían haber completado al menos 2 cursos de quimioterapia basada en platino, y ser platinosensible (progresión después de 6 meses tras la última dosis de platino) en el penúltimo tratamiento con platino antes de la inclusión, después de un mínimo de 4 ciclos de tratamiento con esquema basado en platino y en situación de respuesta parcial o completa definida por el investigador, con enfermedad residual observable <2 cm y niveles de CA-125 dentro del rango normal o una disminución $>90\%$ estable durante al menos 7 días. Se excluyeron las pacientes con enfermedad cerebral o leptomeníngea sintomática o no controlada, inmunocomprometidas, con enfermedad hepática activa, con diagnóstico o tratamiento de otra neoplasia ≤ 2 años previos, con intervalo QT basal >470 ms o tratamiento previo con fármaco inhibidor de PARP.

Las pacientes fueron aleatorizadas y asignadas a niraparib o placebo en dos cohortes independientes según la presencia o no de mutación *BRCA* de la línea germinal (cohorte BRCAG y cohorte BRCAG no mutado). Adicionalmente, la aleatorización fue estratificada según el tiempo hasta progresión del penúltimo tratamiento basado en platino (6-12 o >12 meses), el uso concomitante de bevacizumab con el penúltimo o último tratamiento con platino (sí/no) y la respuesta obtenida con el último tratamiento con platino (completa o parcial). La aleatorización se realizó en las 8 semanas de la última dosis del esquema con platino. La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada de forma ciega según criterios RECIST v1.1 por un comité central independiente en las dos cohortes de pacientes. El análisis estadístico para SLP en la cohorte BRCAG no mutado se llevó a cabo de manera jerárquica, de forma que primero se testó el subgrupo con tumor HRD positivo y sólo si estos resultados eran estadísticamente significativos, se llevaba a cabo el análisis estadístico en la cohorte BRCAG no mutada. Las variables secundarias fueron calidad de vida relacionada con la salud (según cuestionarios *Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian Symptom Index* –FOSI– y *European Quality of Life-5 Dimensions* –EQ-5D-5L–), el intervalo libre de quimioterapia, el intervalo de tiempo al primer tratamiento posterior (TSTP), la SLP2 (tiempo desde la aleatorización hasta la progresión al siguiente tratamiento o muerte), el tiempo hasta el segundo tratamiento posterior y la supervivencia global (SG). El análisis de eficacia fue por intención de tratar. Las tres poblaciones de eficacia primarias predefinidas fueron la cohorte BRCAG, el subgrupo HRD positivo de la cohorte

BRCAG no mutada y la cohorte global BRCAG no mutada. La seguridad se evaluó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco.

Se aleatorizaron 553 pacientes, separadas en las cohortes de BRCAG mutado (n=201) y BRCAG no mutado (n=345) tratadas según un esquema 2:1 para recibir niraparib 300mg/día (n=372) o placebo (n=181) por vía oral, en ciclos de tratamiento de 28 días y mantenido hasta la progresión, toxicidad inaceptable, pérdida consentimiento o seguimiento y muerte.

Las características basales fueron prácticamente similares para ambas cohortes y brazos de estudio. En términos generales de ambas cohortes, la mediana de edad varió entre 57-63, el 72% de las pacientes se encontraba en estadio III y el 16% en estadio IV, el 69% y 31% de las pacientes tenían un estado funcional ECOG 0 y 1, respectivamente, el 60% de las pacientes de ambas cohortes habían progresado a >12 meses del penúltimo tratamiento con platino, el 50% habían obtenido una respuesta completa al último tratamiento y la cuarta parte había recibido bevacizumab con el penúltimo o último tratamiento. Mientras que un mayor porcentaje de las pacientes de la cohorte con BRCAG mutado habían recibido ≥ 3 líneas de tratamiento previo (el 48 y 53% en cada brazo), la mayoría de las pacientes con BRCAG no mutado (66%) habían recibido sólo 2 líneas previas.

Los resultados, a una mediana de seguimiento de 16,9 meses, demostraron un beneficio estadísticamente significativo en SLP para las pacientes tratadas con niraparib de mantenimiento en las tres poblaciones analizadas (tabla 1). En la cohorte con BRCAG mutado, el tratamiento con niraparib prolongó en 15,5 meses la SLP comparado con placebo. En la cohorte BRCAG no mutado también se obtuvo un beneficio de SLP de 5,4 meses para el mantenimiento con niraparib frente a placebo y de 9,1 meses en el subgrupo HDR-positivo dentro de esta cohorte. El análisis pre-establecido demostró la consistencia de la superioridad de niraparib en relación con la SLP en todos los subgrupos de las tres poblaciones analizadas.

Tabla 1: Resultados estudio NOVA (desglosados por cohortes)

Pacientes BRCAG mutado

	NIRAPARIB N=138	PLACEBO N=65	HR (IC95%) p valor
Mediana SLP (meses)	21	5,5	0,27 (0,17-0,41) p<0,0001
Interv. Libre de QT	22,8	9,4	0,26 (0,16-0,40) p<0,0001
Tiempo hasta el primer tratamiento post.	21	8,4	0,31 (0,20-0,48) p<0,0001
Mediana SLP2 (meses)	25,8	19,5	0,48 (0,28-0,82) p=0,0062
Mediana SG (meses)	NA	NA	0,91 (0,36-2,28)

Pacientes BRCAG no mutado HDR positivo

	NIRAPARIB N=106	PLACEBO N=56	HR (IC95%) p valor
Mediana SLP (meses)	12,9	3,8	0,38 (0,24-0,59) p<0,0001
Interv. Libre de QT	NA	14,6	0,31 (0,19-0,49) p<0,0001
Tiempo hasta el primer tratamiento post.	NA	13,8	0,36 (0,23-0,56) p<0,0001
Mediana SLP2 (meses)	NA	NA	0,65 (0,37-1,12) p=0,12
Mediana SG (meses)	12,9	3,8	1,39 (0,56-3,41)

Pacientes BRCAg no mutado

	NIRAPARIB N=234	PLACEBO N=116	HR (IC95%) p valor
Mediana SLP (meses)	9,3	3,9	0,45 (0,34-0,61) p<0,0001
Interv. Libre de QT	12,7	8,6	0,50 (0,37-0,66) p<0,0001
Tiempo hasta el primer tratamiento posterior	11,8	7,2	0,55 (0,41-0,72) p<0,0001
Mediana SLP2 (meses)	18,6	15,6	0,69 (0,49-0,96) p=0,0062
Mediana SG (meses)	NA	NA	0,74 (0,45-1,2)

Pacientes BRCAg no mutado HDR neg (análisis exploratorio)

	NIRAPARIB N=128	PLACEBO N=60	HR (IC95%) p valor
Mediana SLP (meses)	6,9	3,8	0,58 (0,36-0,92) p=0,0226

El análisis exploratorio del impacto en SLP de niraparib en las pacientes BRCAg no mutado HDR positivas con mutación somática de los genes BRCA también demostró un beneficio en SLP de 9,9 meses, con similar reducción de riesgo de progresión que las pacientes con BRCAg mutado.

La positividad de los resultados en ambas cohortes justificó un análisis complementario del beneficio del mantenimiento con niraparib sobre el total de la población (372 pacientes tratadas con niraparib), independientemente del biomarcador BRCA, que demostró nuevamente un incremento significativo de la SLP y resto de objetivos secundarios con mediana de SG no alcanzada (tabla 2).

Tabla 2: Resultados estudio NOVA (población total)

	NIRAPARIB N=372	PLACEBO N=181	HR (IC95%) p valor
Mediana SLP (meses)	11,3	4,7	0,38 (0,30-0,48) p<0,0001
Interv. Libre QT	15,2	9	0,40 (0,31-0,51) p<0,0001
Tiempo hasta primer tratamiento posterior	14,6	7,5	0,46 (0,36-0,58) p<0,0001
Mediana SLP2 (meses)	21	16,1	0,61 (0,45-0,80) p 0,0004
Mediana SG (meses)	NA	NA	0,73 (0,48-1,12) p 0,1545

El análisis de las todas pacientes con mutación en BRCA (germinal o somática) demostró un beneficio de niraparib de mantenimiento de 15,2 meses, comparado con placebo (tabla 3).

Tabla 3: SLP pacientes BRCA mutado (germinal o somático)

	NIRAPARIB N=173	PLACEBO N=77	HR (IC95%) p valor
Mediana SLP (meses)	20,9	5,7	0,26 (0,17-0,39) p 0,0003

Respecto a los objetivos secundarios, en ambas cohortes de pacientes con BRCAg mutado y no mutado, se demostró beneficio en relación al intervalo de tiempo hasta el primer tratamiento, el intervalo libre de quimioterapia y la SLP2 para las pacientes tratadas con niraparib, aunque no se han alcanzado medianas de SG ni de tiempo hasta el segundo tratamiento posterior. Las pacientes BRCAg

no mutado con HDR positiva obtienen mayor beneficio del niraparib respecto a placebo en relación a la SLP, intervalo hasta siguiente tratamiento e intervalo libre de quimioterapia que las pacientes BRCAg no mutado. El análisis de calidad de vida no detectó diferencias estadísticamente significativas entre niraparib y placebo en ninguna de las dos cohortes principales del estudio. Las tasas de cumplimentación de los cuestionarios FOSI y EQ-5D-5L fueron elevadas y similares entre los grupos.

Seguridad

El perfil de seguridad de niraparib para la indicación propuesta proviene del estudio NOVA en el que 546 pacientes con cáncer de ovario recibieron al menos una dosis de tratamiento de las cuales 367 fueron tratadas con niraparib y 179 recibieron placebo. La mediana de número de ciclos de tratamiento con el inhibidor de PARP fue 9, superior a la del grupo placebo (6 ciclos). De los 367 pacientes expuestos al menos a una dosis del fármaco, el 66,8 % estuvo expuesto entre 6 y 12 meses y el 44,4% \geq 12 meses.

El 100% de las pacientes tratadas con niraparib presentaron algún efecto adverso comparadas con el 96% del grupo de placebo. La frecuencia de efectos adversos grado 3-4 (74%), SAEs (30%) y SAEs relacionados (17%) fue superior en la rama de niraparib frente a la rama de placebo, cuyas frecuencias fueron 23%, 15% y 1%, respectivamente. El 69% de las pacientes precisaron la interrupción del fármaco, 67% una reducción de dosis y el 15% su suspensión frente al 5%, 15% y 2% de pacientes del grupo placebo, respectivamente. La dosis más empleada en el grupo de niraparib fue 200 mg. La reducción de dosis en la mayoría de casos se realizó al principio del cuarto mes. No se comunicaron muertes por eventos adversos durante el tratamiento, si bien, durante el seguimiento del estudio hubo tres muertes por síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda (uno en el grupo de niraparib y dos en el grupo placebo). Dos de las muertes (una en cada grupo) fue en relación con la medicación a juicio del investigador.

La toxicidad hematológica de cualquier grado que se presentó en al menos el 10% de las pacientes del grupo fueron: anemia (49%), trombocitopenia (46%) y neutropenia (18%). Los eventos hematológicos grado 3-4 que se observaron en al menos el 5% de las pacientes correspondieron a trombocitopenia (28%), anemia (25%) y neutropenia (11%). La incidencia de síndrome mielodisplásico en ambas ramas de tratamiento fue similar (niraparib 1,4% y placebo 1,1%) entre pacientes muy pretratadas y con historia de mielosupresión. Entre los eventos clínicos relacionados con la trombocitopenia, 5% de las pacientes presentaron petequias grado 1-2 y una paciente presentó petequias grado 3 y un hematoma. La mayoría de las alteraciones hematológicas del laboratorio sucedieron en los primeros tres ciclos de tratamiento con niraparib siendo infrecuente la presentación de trombopenia, neutropenia grado 3-4 una vez superado el ciclo 3. La mediana de tiempo hasta la aparición de trombopenia en cualquier grado fueron 22 días y hasta su resolución de 10 días. Su frecuencia fue superior en las pacientes con un recuento basal de plaquetas inferior a $180 \times 10^9/L$ o una historia previa de trombopenia (entre las que 45% presentaron una trombopenia grado 3-4). El 20% de las pacientes tratadas con niraparib del estudio NOVA precisaron transfusión de plaquetas. Respecto a la anemia, la mediana de aparición de cualquier grado fue 42 días y hasta 85 días para el grado 3-4. La incidencia de anemia fue más frecuente entre las pacientes con una Hb basal $<10g/dL$ (82%) que en aquellas con una Hb $\geq 12 g/dL$ y en las que tenían antecedentes de anemia. El 28% de las pacientes de la rama de niraparib precisaron transfusión de hemáties. En el estudio NOVA, la neutropenia también fue más frecuente en las pacientes con historia de neutropenia, especialmente con antecedente de neutropenia grado 4 (56%) con una mediana de debut para neutropenia en cualquier grado de 27 días y de 26 días de duración.

Aunque en el estudio se comunica una mayor incidencia de EA hematológicos en las portadoras de BRCAg mutado comparadas con las no mutadas, el análisis de las características clínicas no revela ningún factor predictor que permita identificar subgrupos de pacientes que requieran una reducción de dosis al inicio o durante el tratamiento.

En el estudio NOVA, los EAs no hematológicos también fueron más frecuentes en el grupo de pacientes tratadas con niraparib que en la rama de placebo. Entre los EA gastrointestinales descritos en el grupo de niraparib con frecuencia $\geq 10\%$ destacan las náuseas (73,6%), la fatiga (45,8%), el estreñimiento (39,8%), los vómitos (34,3%) y la disminución de apetito (25,9%). Las náuseas y vómitos son precoces, con mayor frecuencia en el primer ciclo y disminuyen con las reducciones de dosis.

Los EA relacionados con el tratamiento y descritos en $\geq 25\%$ del grupo de niraparib fueron: náuseas (69%), anemia (46%), trombocitopenia (45%) y fatiga (37%). Los EAs grado 3-4 presentes en $\geq 5\%$ de las pacientes fueron trombocitopenia (28,3%), anemia (24,8%), neutropenia (11,2%), disminución en el número de neutrófilos (8,7%), hipertensión (8,2%), disminución en el número de plaquetas (7,4%) y fatiga (5,7%). El 47% de las pacientes con hipertensión grado 3 tenían historia previa. Este EA fue controlado con medicación antihipertensiva convencional.

La incidencia de toxicidad grado 3-4 disminuyó de forma importante cuando la dosis se descendió a 200mg, excepto para la anemia o hipertensión, cuyo manejo requirió una reducción a 100mg.

El 25% de las pacientes del estudio NOVA pesaban menos de 58kg o más de 77kg. En las pacientes de bajo peso la frecuencia de EA grado 3-4 fue superior a las de peso corporal alto (78% versus 53%).

No es necesario un ajuste de dosis en las pacientes ≥ 65 años, aunque los datos clínicos son limitados en las >75 años. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada, aunque no hay datos en población con insuficiencia hepática o renal grave/nefropatía terminal sometidas a hemodiálisis.

No se dispone de datos clínicos y de seguridad en pacientes con estado funcional ECOG de 2 a 4, niños o adolescentes <18 años o mujeres embarazadas, esta última circunstancia imposible en el escenario clínico que comenta este documento.

No se dispone de información del efecto de su asociación con vacunas o inmunosupresores.

Su interacción con fármacos incluidos de forma habitual en el contexto clínico de las pacientes con cáncer de ovario en la indicación propuesta no es previsible.

DISCUSIÓN

La indicación autorizada de niraparib es el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado, de trompa y primario peritoneal platino sensible, recurrente tras dos o más esquemas de quimioterapia con platino y en respuesta a quimioterapia basada en platino. Su objetivo principal es la prolongación del control de la enfermedad y aumentar el intervalo libre de quimioterapia en un subgrupo de pacientes en el que la recurrencia de la enfermedad, y por tanto la necesidad de quimioterapia y su toxicidad acumulativa, es inevitable. Niraparib se administra por vía oral una vez al día

El diseño del estudio pivotal NOVA se considera adecuado, presentando bajo riesgo de sesgo en la estimación de resultados. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado fase III de niraparib frente

placebo que, a diferencia del ensayo pivotal de olaparib (15), se diseña en dos cohortes independientes de pacientes según presenten o no mutación germinal en los genes *BRCA* previamente a la aleatorización. Dicha aleatorización se estratificó por los factores clínicamente más relevantes, también considerados en estudios previos con olaparib, aunque no demostrados indicadores de beneficio del tratamiento.

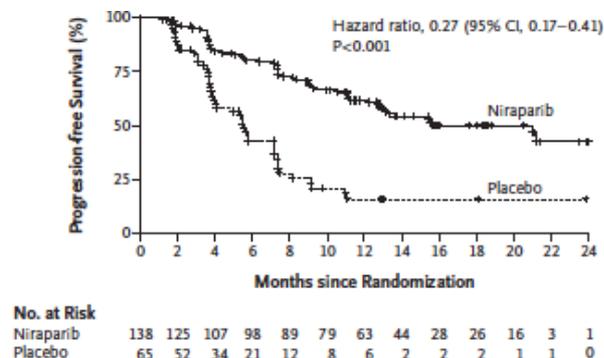
Las características basales de la población están bien distribuidas en las dos cohortes aunque cabe destacar que la mediana de edad de la cohorte con BRCAg mutado, es ligeramente inferior a la de la cohorte de BRCAg no mutado y que existen un 10% más de pacientes con mutación en *BRCA2* tratadas con niraparib dentro de la cohorte con BRCAg mutado, hecho que podría favorecer la posibilidad de respuesta en el grupo experimental, dado el mejor pronóstico de la enfermedad en estas pacientes. Los grupos de tratamiento también estuvieron generalmente bien equilibrados en las dos cohortes con respecto al número total de líneas previas, aunque las pacientes de la cohorte BRCAg mutado estuvieron más pretratadas, con aproximadamente el 50% de pacientes en la cohorte BRCAg mutado que habían recibido 3 o más líneas previas, frente al 33% de pacientes en la cohorte BRCAg no mutado. La población de estudio se considera representativa de la población a la que va dirigida el medicamento en la práctica clínica real.

Los resultados obtenidos muestran una diferencia de medianas en SLP de niraparib vs. placebo de 15,5 meses (reducción del riesgo de progresión del 73%) en la cohorte gBRCA [HR = 0,27 (0,17 – 0,41), $p < 0,001$] y de 5,4 meses (reducción del riesgo de progresión del 55%) [HR = 0,45 (0,34 – 0,61), $p < 0,001$] en la cohorte no gBRCA, lo que puede considerarse de relevancia clínica. La información derivada del análisis exploratorio de la utilidad del test de HDR limita su capacidad para separar correctamente las pacientes con alteración de la recombinación homóloga.

El único indicador clínico de respuesta a niraparib es la sensibilidad a platino, el cual se utilizó también para olaparib, el otro inhibidor de las enzimas PARP-1, PARP-2 y PARP-3, actualmente disponible en nuestro país.

Las curvas de Kaplan-Meier (figura 1) muestran una divergencia precoz y consistente a lo largo del seguimiento con una estimación de probabilidad de estar libre de progresión a los 12 meses para las pacientes en curso de niraparib del 27% versus 7% de la rama de placebo.

Figura 1: Estimación de SLP



En relación a los objetivos secundarios, aún no se disponen de resultados finales ni intermedios de SG, ni de la variable secundaria, TSTP. Los resultados de las variables intermedias SLP2 y TSTP, aunque consistentes con los resultados obtenidos en SLP (en la cohorte de BRCAg mutado, la prolongación de la SLP2 es de 6,3 meses y en la BRCAg no mutado de 3 meses) y libres del sesgo que

hubiese ocasionado el crossover (no permitido), tienen una interpretación confusa, ya que no se dispone de datos de las terapias post-progresión.

El perfil de mielotoxicidad, náuseas, vómitos y fatiga de niraparib limitan la tolerabilidad de las pacientes y motivan la reducción de dosis en el 67% de los casos, hecho que sucede en la mayoría de las ocasiones en los primeros dos meses de tratamiento, sugiriendo que la tolerancia de la dosis de inicio de niraparib es pobre. La dosis recomendada inicial de 300 mg de niraparib deberá ser evaluada en estudios futuros.

El riesgo de síndrome mielodisplásico causado por niraparib de mantenimiento se trata de una incertidumbre que deberá caracterizarse en el periodo post-comercialización, conforme se prolongue la exposición al fármaco. aunque como referencia, se dispone de información sobre más de cinco años de exposición media a olaparib en el estudio fase II randomizado que describe únicamente, dos casos de leucemia mieloide aguda en pacientes con olaparib de mantenimiento durante 57 meses (16).

Otros EAs relacionados con niraparib, como anemia, fatiga, náuseas o vómitos, también observados con otros inhibidores de PARP, perduraron a pesar del ajuste de dosis, lo cual sugiere una tolerancia pobre para un tratamiento de mantenimiento. Las elevadas tasas de EA grado ≥ 3 relacionados con niraparib, interrupciones y reducciones de dosis obligan a una estrecha monitorización clínica. Sin embargo, la tasa de discontinuación del tratamiento por EA relacionados fue poco frecuente (15%) y de esta, menos del 4% de las pacientes del estudio abandonaron el tratamiento por efectos adversos hematológicos.

La falta de datos comparativos directos entre niraparib y otros tratamientos activos supone una limitación para poder caracterizar la eficacia y seguridad relativas de este medicamento frente a las alternativas aprobadas de tratamiento de mantenimiento en la actualidad, como olaparib en población BRCA mutada o bevacizumab en población no mutada, inicialmente combinado con quimioterapia y posterior mantenimiento hasta la progresión.

En el momento de elaboración de este informe la indicación autorizada de olaparib hacía referencia únicamente a pacientes con mutación BRCA. La base de esta autorización la proporciona el ensayo pivotal fase 2 aleatorizado (estudio 19) con la dosis aprobada de 400mg/dos veces al día(15) con criterios de inclusión y objetivos similares al del estudio NOVA. Entre las diferencias entre ambos destaca la utilización de una versión diferente de los criterios RECIST y la forma de evaluar la SLP. De forma que mientras en el estudio 19 la realizan los investigadores, en el estudio NOVA ésta se evalúa por un comité de revisión independiente. No obstante, el análisis de sensibilidad en el ensayo de olaparib de evaluación de la SLP mediante un comité independiente, fue consistente con los resultados obtenidos en el análisis principal (HR 0,22; IC 95 % 0,12 - 0,40; $p < 0,00001$; mediana NA vs. 4,8 meses). Las características basales de ambos ensayos son comparables con ligeras diferencias en cuanto a estado funcional, con un ECOG 0-1 en torno al 70-30 % de las pacientes en el ensayo NOVA y del 78 - 19 % en el estudio 19.

Según comparaciones indirectas ajustadas (17), en relación a SLP, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre niraparib 300 mg / día y olaparib 400 mg / dos veces al día, en el tratamiento de mantenimiento de adultas con cáncer de ovario seroso recidivante de alto grado, cáncer de la trompa de Falopio o peritoneal primario en recaída, que presentan mutación del BRCA (germinal y/o somática), y que responden (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino[HR: 1,5 IC95% (0,73–3,07)].

La descripción de los perfiles de seguridad de ambos estudios refleja similares frecuencias de algunos EA como las náuseas, anemia, vómitos y disgeusia e importantes diferencias en otros como trombocitopenia y neutropenia, notificadas en $>60\%$ y $>30\%$ de las pacientes, respectivamente, con niraparib descritas en $\leq 10\%$ de las pacientes tratadas con olaparib. El perfil de toxicidad previsible de ambos fármacos, podrían condicionar la elección del tratamiento de mantenimiento según las características clínicas de las pacientes.

La evidencia del beneficio de bevacizumab en enfermedad sensible a platino de pacientes no seleccionadas por BRCA se basa en dos estudios fase III aleatorizados. El estudio OCEANS, que combina carboplatino-gemcitabina más bevacizumab seguido del mantenimiento de bevacizumab o placebo y demuestra una mejoría de cuatro meses en SLP (HR 0,48 IC95% 0,39-0,61) a favor del tratamiento y el estudio GOG 213, de carboplatino-paclitaxel combinados con bevacizumab y seguidos de bevacizumab o placebo hasta la progresión con beneficio de otros 4 meses (HR 0,628 [CI 95% 0,534–0,739]). El perfil de toxicidad asociado a estos esquemas con agentes antiangiogénicos (HTA, proteinuria, hemorragia y complicaciones gastrointestinales) difiere respecto al descrito con niraparib. Aunque estos estudios evalúan la terapia de mantenimiento, las diferencias en su diseño al combinarse con quimioterapia impiden su comparación indirecta con estudio NOVA (18,19).

CONCLUSIÓN

Niraparib podría utilizarse en pacientes con o sin mutación de los genes *BRCA*, que cumplen los siguientes requisitos:

- Recaída de un cáncer seroso epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal a más de 6 meses de finalizado el penúltimo tratamiento con platino.
- En respuesta parcial o completa al tratamiento con platino empleado para la última recaída.
- Haber estado tratada al menos con dos terapias de platino.

La ganancia en SLP es de 6,6 meses [HR (IC95%) 0,38 (0,30-0,48)] respecto a placebo, sin que en el momento actual se disponga de datos maduros de SG.

En relación a las pacientes con la mutación BRCA, niraparib y olaparib podrían considerarse alternativas de tratamiento en eficacia en términos de SLP, ya que los datos sobre el impacto de niraparib sobre la SG no están disponibles en la actualidad.

Respecto a la seguridad, independientemente del estado mutacional de BRCA, niraparib presentó EAs limitantes para la tolerabilidad de las pacientes que dieron lugar al ajuste de dosis y, en algunos casos, interrupción y abandono del tratamiento, como trombopenia y neutropenia. El perfil de seguridad de niraparib observado deberá tenerse en cuenta para la elección del tratamiento de mantenimiento, según el contexto de comorbilidades de las pacientes.

Niraparib no se ha evaluado en pacientes con ECOG ≥ 2 .

El posicionamiento de niraparib y olaparib en pacientes sin mutación del gen *BRCA* se realizará en el IPT correspondiente de la extensión de indicación de olaparib.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

"Niraparib ha sido financiado en pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- *Recaída de un cáncer seroso epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal a más de 6 meses de finalizado el penúltimo tratamiento con platino.*

- *En respuesta parcial o completa al tratamiento con platino empleado para la última recaída.*
- *Haber estado tratada al menos con dos terapias de platino”.*

El GCPT no considera necesario modificar las conclusiones del informe. En la elección entre niraparib y sus alternativas, se deberán tener en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(1):7–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21442>
2. SEOM. Las cifras del cáncer en España. Seom [Internet]. 2017;28. Available from: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf%250Ahttps://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017#content
3. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(SUPPL. 6).
4. Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *Vol. 60, European Journal of Cancer*. 2016. p. 49–58.
5. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):812–22.
6. Weiderpass E, Tyczynski JE. Epidemiology of Patients with Ovarian Cancer with and Without a BRCA1/2 Mutation. *Mol Diagn Ther* [Internet]. Springer International Publishing; 2015;19(6):351–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40291-015-0168-x>
7. SEER 18 Registries, National Cancer Institute, 2017.
8. Rudaitis V, Zvirblis T, Kanopiene D, Janulynaite D G, L JR. BRCA1/2 mutation status is an independent factor of improved survival for advanced (stage III–IV) ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(8):1395–400.
9. Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Vol. 10, Nature Reviews Clinical Oncology*. 2013. p. 211–24.
10. Santaballa A, Barretina P, Casado A, García Y, González-Martín A, Guerra E, et al. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016;18(12):1206–12.
11. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Statement on Clinical Trials in Ovarian Cancer Report From the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* Vol 21, Number 4, May 2011 2010 Conf Consens Statements. 21.
12. appendix 7: Ovarian cancer: eUpdate published online September 2016 (<http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Malignancies>). *Ann Oncol*. 2016;Sep;27(suppl(5)):v145.
13. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274–84.
14. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(22):2154–64. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611310>
15. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(15):1382–92. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1105535>
16. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1579–89.
17. Informe de AETSA disponible en: <http://www.aetsa.org/download/publicaciones/IS-niraparib-DEF.pdf>.
18. Aghajanian C, Blank S V., Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012;30(17):2039–45. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/early/2012/04/23/JCO.2012.42.0505>
19. Robert L Coleman, Mark F Brady, Thomas J Herzog, Paul Sabbatini, Deborah K Armstrong, Joan L Walker, Byoung-Gie Kim, Keiichi Fujiwara, Krishnansu S Tewari, David M O’Malley, Susan A Davidson, Stephen C Rubin, Paul DiSilvestro, Karen Basen-Engquist, Helen and RSM. Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):779–91.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Teresa Ramón y Cajal

Servicio de Oncología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

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

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