

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaparib (Lynparza®) en cáncer de ovario

IPT, 19/2019. V2

Fecha de publicación: 10 de junio de 2019[†]

En 2012, el cáncer de ovario ocupaba el quinto puesto en tumores malignos que afectan a la mujer, siendo la causa más frecuente de muerte de las neoplasias malignas ginecológicas. Globalmente representa el 3% de los tumores en la mujer, sin embargo, es el responsable del 6% de las muertes por cáncer (1). Aproximadamente el 80% de los cánceres de ovario debutan en estadios avanzados, con una tasa de supervivencia global a los 5 años del 44% en todas las etapas y del 27% para los estadios avanzados (2). Sólo el 5-10% de los cánceres de ovario son hereditarios (3).

Existen diferencias geográficas en la incidencia de cáncer de ovario, siendo más frecuente en países industrializados. En cuanto a la edad de presentación, es más frecuente en mujeres postmenopáusicas, con máxima incidencia entre los 50 y 75 años. La etiología del cáncer de ovario continúa sin conocerse y aunque los factores de riesgo no están bien definidos, la mayoría de ellos se relacionan con la actividad fisiológica del ovario.

Según el tejido en el que se desarrolla el tumor, se diferencian los siguientes tipos de cáncer de ovario: epitelial (representa el 85-90% de los casos de tumores ováricos primarios (4)), cáncer de ovario de células germinales y cáncer de ovario de células estromales (representan menos del 10% de toda la malignidad ovárica (5)). Los tumores epiteliales de trompas de Falopio y peritoneales primarios exhiben características clínicas y comportamiento similares al cáncer epitelial de origen ovárico y, en muchos casos, también comparten biología básica, por lo que a menudo se consideran colectivamente como cáncer de ovario epitelial.

El cáncer de ovario de células epiteliales, se divide en 5 categorías teniendo en cuenta el tipo celular predominante: serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras y transicionales. Los diferentes subtipos muestran diferentes perfiles genéticos y moleculares. Estas diferencias podrían estar relacionadas con un diferente pronóstico de cada subtipo (6). El cistoadenocarcinoma seroso es el más frecuente, principalmente de alta malignidad y el más agresivo, seguido por los tumores tipo endometrioides, mucinoso y de células claras. A su vez, según la diferenciación celular, se distinguen 3 grados, siendo el grado 1 o bajo el de mayor diferenciación celular y mejor pronóstico y el grado 3 o alto, el más indiferenciado y con peor pronóstico.

Las mutaciones de los genes BRCA-1 y 2 incrementan el riesgo de padecer varios tipos de tumores entre ellos el cáncer de ovario, en hasta un 45% y 20% respectivamente. La mutación en estos genes es, sin embargo, un factor pronóstico positivo, incrementándose la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, especialmente las mutaciones del gen BRCA-2 (7-10).

El tratamiento estándar del cáncer de ovario avanzado consiste en una cirugía citorréductora seguida de un tratamiento de quimioterapia con platino (cisplatino o carboplatino) y un taxano, habitualmente paclitaxel (6). Además, en pacientes con estadio III

con enfermedad residual tras cirugía o con estadio IV, está aprobado el uso de bevacizumab (11).

A pesar de la alta sensibilidad del cáncer de ovario al tratamiento inicial con platino y taxano (después de la cirugía citorréductora), la mayoría de las mujeres diagnosticadas con enfermedad en estadio avanzado tendrá una recurrencia. Se observa una tasa de recaída del 50% a los 2 años y del 70% a los 4 años (12). De acuerdo al GCIG (Gynecological Cancer InterGroup) la enfermedad recurrente puede clasificarse según su respuesta a platino en platino-refractaria, si la enfermedad progresa durante el tratamiento con quimioterapia basada en platino, platino resistente, si la enfermedad progresa durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, o platino-sensible, si la recurrencia se produce en un periodo mayor a 6 meses tras la última dosis de platino (6). Esta clasificación es pronóstica y determina las siguientes opciones de tratamiento.

El manejo de las pacientes con enfermedad en recaída platino-sensible en respuesta completa (RC) o parcial (RP) a la quimioterapia basada en platino son la observación, el tratamiento de mantenimiento con bevacizumab en monoterapia (después de tratamiento con su combinación con quimioterapia) o el mantenimiento con inhibidores de PARP (olaparib y niraparib, en pacientes con y sin mutación en BRCA). En el caso de pacientes con mutación de BRCA también está rucaparib, autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de trompa de Falopio o peritoneal de alto grado, sensible a platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia basada en platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de platino. Si bien, en el momento de elaboración de este informe, rucaparib no está financiado en nuestro país.

OLAPARIB (LYNPARZA®)

Olaparib está autorizado en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio, o peritoneal primario, sensible a platino, en recaída, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino (13,14).

Olaparib se presenta como cápsulas duras de 50 mg o comprimidos de 100 y 150 mg, para administración vía oral.

La dosis recomendada de las cápsulas de olaparib para la indicación aprobada es 400 mg (ocho cápsulas de 50 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 800 mg. En el caso de los comprimidos, la dosis recomendada es de 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. Es muy importante recordar que la dosificación de las cápsulas y los comprimidos no es la misma debido a la diferente biodisponibilidad de ambas formas farmacéuticas (15).

El tratamiento puede ser interrumpido para tratar reacciones adversas y se puede considerar una reducción de la dosis. En el caso de la formulación en cápsulas la reducción de dosis recomendada inicialmente es a 200 mg (cuatro cápsulas de 50 mg) dos veces al día. Si se requiere una reducción adicional de la dosis se recomienda reducir a 100 mg (dos cápsulas de 50 mg) dos veces al día. En el caso de la formulación en comprimidos la reducción inicial es de 250 mg (un comprimido de 150 mg y otro de 100 mg) dos veces al día, y en caso de requerir reducción adicional, 200 mg dos veces al día (dos comprimidos de 100 mg) (15).

Las pacientes deben iniciar el tratamiento con olaparib, no más tarde de transcurridas 8 semanas después de la finalización de la última dosis del régimen de quimioterapia con platino y continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Farmacología (15)

Olaparib es un inhibidor potente por vía oral de las enzimas poli ADP-ribosa polimerasa humanas (PARP-1, PARP-2 y PARP-3). Las

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 23 de octubre de 2018

PARP son necesarias para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN. 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. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (RRH), que requiere los genes funcionales BRCA 1 y 2, es eficaz a la hora de reparar estas roturas del ADN. Sin embargo, en las células cancerígenas sin genes BRCA1 o BRCA2 funcionales, las roturas de la cadena doble no pueden ser reparadas a través de RRH, haciéndolas vulnerables a la inhibición de PARP por olaparib.

Eficacia

Los principales datos de eficacia y seguridad de olaparib en la indicación autorizada provienen de dos estudios pivotaes, el estudio 19 (16-18), ensayo fase 2 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, con formulación de olaparib en cápsulas y el estudio SOLO2 (19), ensayo fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, con olaparib en comprimidos.

Ambos estudios incluyen pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario con enfermedad en recaída, platino sensible, en respuesta (completa o parcial) al último régimen con platino, que habían recibido al menos dos líneas previas de tratamiento basado en platino.

Estudio 19 (14,16-18)

El Estudio 19 es un ensayo fase II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que compara la eficacia del tratamiento de mantenimiento con olaparib (formulación en cápsulas) administrado en monoterapia (400 mg dos veces al día, transcurridas no más de 8 semanas después de la última dosis del régimen con platino) frente a placebo, en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado en recaída platino sensible tratadas con ≥ 2 regímenes previos con platino en respuesta completa o parcial después de quimioterapia basada en platino (16).

Los principales criterios de inclusión del estudio son: diagnóstico histológico de cáncer de ovario seroso o con componente seroso, incluyendo cáncer primario peritoneal y trompa de Falopio, expectativa de vida ≥ 16 semanas y un estado funcional según "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) ≤ 2 . Las pacientes debían haber completado al menos 2 líneas de tratamiento previo de terapia basada en platino, debían presentar una recaída platino sensible en el penúltimo curso de quimioterapia con platino, debían presentar respuesta (parcial o completa) al último régimen de platino previo a la inclusión en el estudio confirmada por criterios RECIST v.1.0 y/o reducción en los niveles del marcador tumoral CA-125 (al menos una reducción del 50% en los niveles desde el último tratamiento previo y confirmada 28 días después). Se excluyen pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas y no controladas, pacientes con carcinoma de ovario de bajo grado o tratadas previamente con olaparib o cualquier otro inhibidor de la PARP (IPARP). Podían haber recibido antes bevacizumab, excepto en el tratamiento inmediatamente anterior a la aleatorización (16).

Los pacientes se estratifican según el intervalo entre el fin del penúltimo régimen basado en platino y la progresión de la enfermedad (6-12 meses vs más de 12 meses), la respuesta objetiva al régimen más reciente (respuesta completa vs parcial) y el linaje (judío vs no judío), para ayudar a una distribución balanceada de las mutaciones BRCA1/2 (16).

Se aleatorizan 265 pacientes, mediante un esquema 1:1 para recibir bien olaparib 400 mg dos veces al día ($n=136$) o placebo ($n=129$) por vía oral, en ciclos de tratamiento de 28 días (sin descanso), iniciando en las 8 semanas siguientes a la última dosis de quimioterapia. El tratamiento con olaparib se mantiene hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las pacientes asignadas a placebo no debían recibir olaparib tras la progresión tumoral, aunque tras la finalización del estudio el 13% de estas pacientes fueron tratadas con olaparib (16).

Las características basales de las pacientes son similares en los dos brazos del estudio (olaparib vs placebo). Mayoritariamente, eran mujeres de raza blanca y de origen no judío. Un mayor porcentaje de pacientes tratadas con olaparib frente a las tratadas con placebo tienen ECOG 0 (81% vs. 74%), mientras que el 17% y 23% tienen ECOG 1, respectivamente. La mediana de regímenes previos de quimioterapia es de 3 en ambos grupos y la mediana de regímenes previos basados en platino de 2. En el 60% de las pacientes el intervalo libre de platino era >12 meses. El 45% y 55% de las pacientes habían obtenido RC y RP al tratamiento previo con platino, respectivamente. El 6% y 5% de las pacientes tratadas con olaparib y placebo, respectivamente, habían recibido bevacizumab previamente (16).

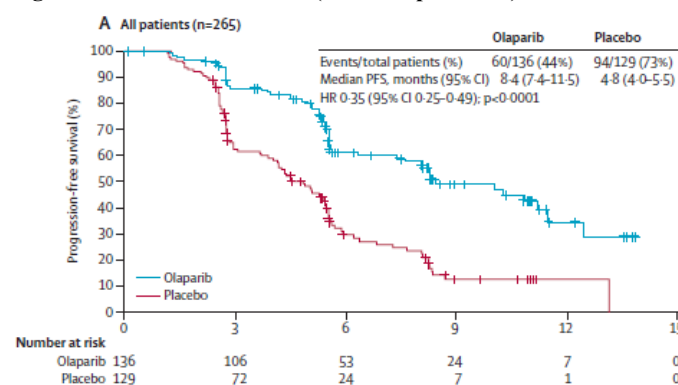
El estatus BRCA se realiza de manera planificada retrospectivamente y se obtiene en 131 (96%) pacientes del grupo olaparib versus 123 (95%) en el grupo placebo, de las que 74 (56%) versus 62 (50%) tienen una mutación germinal o somática de BRCA. Del total de las pacientes con mutación el 68% tienen una mutación en BRCA1 y el 32% en BRCA2 (17).

La variable principal del estudio 19 es la supervivencia libre de progresión (SLP) basada en la evaluación del investigador mediante criterios RECIST v.1.0. Entre las variables secundarias de eficacia se incluye la supervivencia global (SG), la tasa objetiva de respuesta, la tasa de control de la enfermedad, la duración de la respuesta, el cambio en el tamaño tumoral, la respuesta del marcador CA-125, el tiempo a la progresión del CA-125, la seguridad y tolerabilidad de olaparib comparado con placebo, el efecto de olaparib en el control de los síntomas relacionadas con la enfermedad y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) (16).

Se realizan análisis exploratorios del tiempo hasta la suspensión de olaparib/placebo o muerte (TDT, en inglés *time to discontinuation of treatment, or death*), el tiempo hasta la primera terapia siguiente o muerte (TFST, en inglés *time to first subsequent therapy, or death*) y el tiempo hasta la segunda terapia siguiente o muerte (TSST, en inglés *time to second subsequent therapy, or death*- considerado como una aproximación indirecta de SLP2) así como el análisis de potenciales biomarcadores de respuesta a olaparib en tumor y en sangre periférica (16).

El estudio muestra una mejora estadísticamente significativa de la SLP evaluada por RECIST con la monoterapia de mantenimiento con olaparib en comparación con placebo en la población global (figura 1). Olaparib obtiene un HR de 0,35 (IC95% 0,25-0,49, $p<0,00001$). La mediana de tiempo hasta la progresión es de 8,4 meses en las pacientes que recibieron mantenimiento con olaparib versus 4,8 meses en las tratadas con placebo. Estos resultados se confirman en la revisión del comité central independiente (HR 0,39; IC95% 0,28-0,56, $p<0,00001$) (16).

Figura 1: SLP del Estudio 19 (todas las pacientes)



El análisis de subgrupos preplanificado de acuerdo al estado mutacional de BRCA, identifica a las pacientes con cáncer de ovario BRCA mutado (n=136; 51,3%), incluidas 20 pacientes con BRCAm en tumor, como el subgrupo que obtiene el mayor beneficio clínico de la monoterapia de mantenimiento con olaparib (figura 2). Olaparib, prolonga de forma estadísticamente significativa la SLP en comparación con placebo, con un HR de 0,18 (IC95% 0,10-0,31, p<0,00001), obteniendo un incremento en la mediana de la SLP de 6,9 meses (11,2 meses con olaparib vs- 4,3 meses con placebo). El aumento en la SLP evaluada por el investigador en este subgrupo de pacientes es coherente con la revisión del comité central independiente (HR 0,22; IC 95% 0,1- 0,40). En las 20 pacientes con BRCAm en tumor, 18% del total de mutadas, también se demuestra un beneficio del olaparib con mediana de SLP no alcanzada en la rama de olaparib vs. 4,7 meses de las pacientes tratadas con placebo. El beneficio en términos de SLP también se observa en el subgrupo de pacientes con BRCA no mutado (BRCAwt) (n=57+61), si bien la diferencia es menos marcada, observándose un incremento en la mediana de SLP de 1,9 meses (7,4 meses con olaparib vs. 5,5 meses con placebo) (HR 0,54, IC95% 0,34-0,85) (17) (figura 3).

Figura 2: SLP del Estudio 19 (pacientes BRCAm)

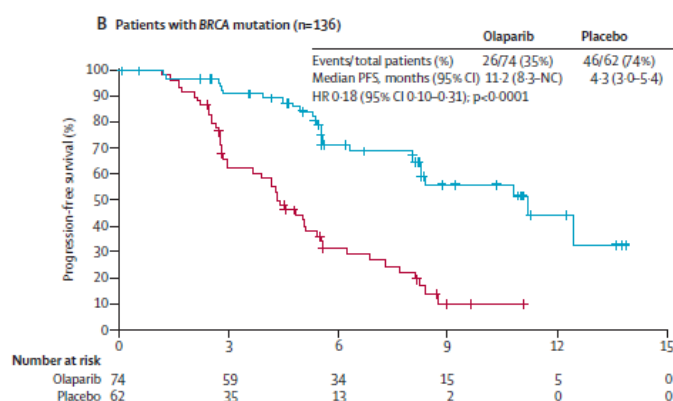
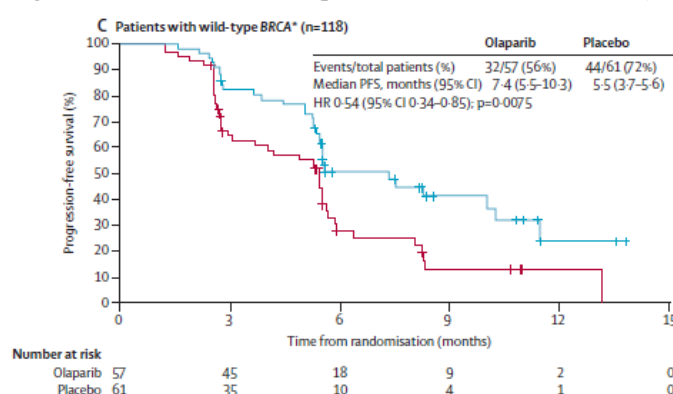


Figura 3: SLP del Estudio 19 (pacientes con BRCA no mutado)



Los datos sobre la variable secundaria de SG con una madurez del 79% (el 79% de los pacientes había fallecido con fecha de corte 9 de mayo de 2016) obtienen un HR de 0,73 (IC95% 0,55-0,95; p=0,02138) en la población global, y un HR de 0,62 (IC95% 0,42-0,93; p=0,02140), en el subgrupo de pacientes con BRCAm, aunque en ambos casos los resultados no se ajustan a la significación estadística requerida en el estudio (p<0,0095). En el caso de las pacientes BRCAwt, el HR obtenido es de 0,84 (IC95% 0,57-1,25, p=0,39749). A pesar de que el protocolo no permitía el cross-over de las pacientes tras la progresión, un 13% de las pacientes del brazo placebo recibieron tratamiento con un IPARP tras la discontinuación,

lo cual podría ser un factor de confusión potencial en el análisis de SG (18). Según esta última actualización de supervivencia, con una mediana de seguimiento de más de 71 meses, 14 pacientes siguen en tratamiento con olaparib (7 con BRCAm y 7 con BRCAwt) y una paciente en curso de placebo. Respecto al resto de objetivos secundarios sí demuestran diferencias estadísticamente significativas a favor de olaparib en relación con el TDT (HR 0,39; IC95% 0,30-0,51) y el TFST (HR 0,39; IC95% 0,30-0,52) en la población global, en las pacientes con BRCAm y en las BRCAwt (14).

Estudio SOLO2 (14,19)

El estudio SOLO2 es un ensayo fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que analiza la eficacia del mantenimiento con olaparib (formulación de comprimidos) administrado en monoterapia (300 mg dos veces al día transcurridas no más de 8 semanas después de la finalización de la última dosis del régimen que contiene platino) en pacientes con cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, portadoras de mutación en BRCA1 o 2 en recaída platino sensible en respuesta completa o parcial a quimioterapia basada en platino (19).

Los principales criterios de inclusión del estudio son: diagnóstico de recaída de cáncer seroso o endometriode de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, en pacientes adultas con ECOG 0-1 y con mutación documentada en BRCA, que causa pérdida de función, tratadas con al menos dos líneas de terapia basada en platino previamente a la aleatorización. El penúltimo régimen de quimioterapia previo a la inclusión debía incluir un derivado del platino (cisplatino o carboplatino), las pacientes debían haber progresado a más de 6 meses desde la última dosis administrada de quimioterapia previa con platino y se permitía el mantenimiento con bevacizumab desde el final del penúltimo régimen con platino. Respecto al régimen de quimioterapia inmediatamente anterior a la aleatorización, las pacientes debían estar en respuesta (completa o parcial) o sin evidencia de enfermedad (si citorreducción óptima previa a la quimioterapia), con marcador CA-125 dentro del rango de normalidad desde el final del tratamiento y debían haber recibido al menos 4 ciclos de quimioterapia basada en platino sin bevacizumab en este último régimen. Se excluyen las pacientes que habían precisado paracentesis durante los dos últimos ciclos de quimioterapia previa a la inclusión, las tratadas previamente con cualquier IPARP, aquellas con metástasis cerebrales o compresión medular sintomáticas y no controladas o las que habían sido sometidas a cirugía mayor a menos de 2 semanas previas al inicio del tratamiento (19).

Las pacientes se estratifican según la respuesta a quimioterapia basada en platino (completa o parcial) y por el tiempo a la progresión al penúltimo esquema con platino antes de la inclusión (de 6 a 12 meses y más de 12 meses) (19).

Se aleatorizan 295 pacientes, mediante el esquema 2:1 a recibir olaparib 300 mg (comprimidos) dos veces al día (n=196) o placebo (n= 99) por vía oral, en ciclos de tratamiento de 28 días (sin descanso) hasta la progresión radiológica de acuerdo a los criterios RECIST o hasta que el investigador considerase que el paciente no se estaba beneficiando del tratamiento (18). La aleatorización debía tener lugar en las 8 semanas siguientes a la última dosis de quimioterapia.

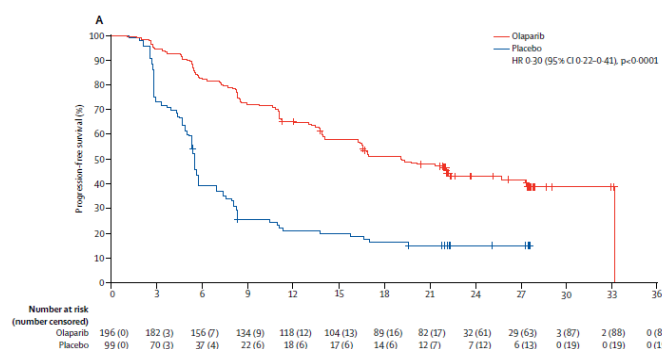
Las características basales del estudio fueron similares en ambos brazos del estudio. Un mayor porcentaje de pacientes tratadas con olaparib tienen un subtipo histológico seroso frente a las que reciben placebo (93% vs. 87%), con un menor porcentaje de afectadas por el subtipo endometriode (4,6% vs 8,1%) o el epitelial mixto (1,5% vs. 4%). La mediana de regímenes previos de quimioterapia es de 2 y la mediana de regímenes previos basados en platino de 2, en ambas ramas. El 60% de las pacientes de cada brazo habían progresado a >12 meses del último tratamiento de quimioterapia basada en

platino. El 46% de las pacientes en el grupo olaparib y un 47% de las pacientes tratadas con placebo habían obtenido una RC al régimen de platino previo a la inclusión en el estudio (19).

La variable principal del estudio SOLO2 es la supervivencia libre de progresión (SLP) basada en la evaluación del investigador mediante criterios RECIST v1.1. Entre las variables secundarias de eficacia se incluye la supervivencia libre de la segunda progresión o muerte (SLP2), la supervivencia global (SG), el tiempo desde la aleatorización hasta la suspensión del tratamiento o muerte (TDT), el tiempo hasta la primera terapia siguiente o muerte (TFST), el tiempo hasta la segunda terapia siguiente o muerte (TSST) y la calidad de vida relacionada con la salud (según cuestionario TOI (Trial Outcome Index, Índice del Resultado del Ensayo) de la Functional Assessment of Cancer Therapy- ovarian o FACT-O) (19).

El estudio muestra una mejora estadísticamente significativa de la SLP con el mantenimiento con olaparib en comparación con placebo. Olaparib obtiene un HR de 0,30 (IC95% 0,22-0,41, $p < 0,0001$) (figura 4). La mediana de tiempo hasta la progresión es de 19,1 meses en las pacientes que recibieron mantenimiento con olaparib versus 5,5 meses en las tratadas con placebo. Estos resultados se confirman en la revisión del comité central independiente (HR 0,25; IC95% 0,18-0,35, $p < 0,0001$). A los 2 años del estudio, el 43% de las pacientes tratadas con olaparib se mantienen libres de progresión frente al 15% de las tratadas con placebo. El análisis por subgrupos no detecta diferencias en los grupos predefinidos, aunque sí diferencias en magnitud del efecto (19).

Figura 4: SLP del estudio SOLO-2



El análisis intermedio de SG, con una madurez de los datos de 24%, no demuestra diferencias estadísticamente significativas (HR 0,80; IC95% 0,50-1,31; $p = 0,4267$), si bien, la mediana de supervivencia no se alcanza en ninguna de las ramas del estudio. Para el resto de objetivos secundarios se demuestra una diferencia estadísticamente significativa a favor de olaparib. Entre las pacientes que se incluyeron en el estudio con evidencia de enfermedad, el 15% de las tratadas con olaparib obtienen una respuesta completa a diferencia del 9% de las que reciben placebo. El análisis exploratorio de la SG sugiere un potencial beneficio diferencial en términos de supervivencia entre ambos genes, con mayor impacto en las portadoras de BRCA2. La mediana de TFST de las pacientes tratadas con olaparib es 27,9 meses (HR 0,28; IC95% 0,21-0,38, $p < 0,0001$), no se alcanza la mediana de TSST (HR 0,37; IC95% 0,26-0,53, $p < 0,0001$) y la mediana de TDT fue 19,4 meses (HR 0,31; IC95% 0,23-0,42, $p < 0,0001$). La SLP2 fue superior para las pacientes tratadas con olaparib (HR 0,50; IC95% 0,34-0,72; $p = 0,0002$) con mediana no alcanzada frente a 18,4 meses en la rama de placebo (19).

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre olaparib y placebo en términos de mejoría sintomática ni calidad de

vida en el Estudio 19 aunque en el SOLO2, olaparib aporta beneficio clínicamente significativo en las pacientes en términos de calidad de vida, en base a las herramientas TWIST (“Time Without Significant Symptoms of Toxicity”) y QAPFS (“Quality-adjusted Progression-Free Survival”) (20).

Los principales resultados de eficacia tanto para la población total como para el subgrupo de pacientes BRCAm del Estudio 19 o la población con BRCAm del SOLO2 se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados del Estudio 19 y del SOLO2

	Población total			BRCAm			BRCAwt		
	Olaparib (n=129)	Placebo (n=136)	Δ eficacia; HR (IC95%); p	Olaparib (n=74)	Placebo (n=62)	Δ SLP; HR (IC95%); p	Olaparib (n=57)	Placebo (n=61)	Δ SLP; HR (IC95%); p
SLP, (Estudio 19)	8,4 meses	4,8 meses	3,6 meses; 0,35 (0,25-0,49); <0,001	11,2 meses	4,3 meses	6,9 meses; 0,18 (0,1-0,31) <0,0001	7,4 meses	5,5 meses	1,9 meses; 0,54 (0,34-0,85); 0,0075
SLP, (SOLO2)	-	-	-	19,1 meses	5,5 meses	13,6 meses; 0,30 (0,22-0,41); <0,0001	-	-	-
SG ¹ (Estudio 19)	29,8 meses	27,8 meses	2 meses; 0,73 (0,55-0,95); 0,02138	34,9 meses	30,2 meses	4,7 meses; 0,62 (0,42-0,93); <0,02140	24,5 meses	26,6 meses	2,9 meses; 0,84 (0,57-1,25); 0,39749
SG ² (SOLO2)	-	-	-	NA	NA	-; 0,80 (0,50-1,31); 0,4267	-	-	-
TDT (Estudio 19)	8,6 meses	4,6 meses	4 meses; 0,39 (0,30-0,51); <0,00001	11,0 meses	4,6 meses	6,4 meses; 0,36 (0,25-0,52); <0,00001	7,5 meses	4,9 meses	2,6 meses; 0,41 (0,27-0,61); 0,00001
TDT (SOLO2)	-	-	-	19,4	5,6	13,8 meses; 0,31 (0,23-0,42); <0,0001	-	-	-
TFST (Estudio 19)	13,3 meses	6,7 meses	6,6 meses; 0,39 (0,30-0,52); <0,00001	15,6 meses	6,2 meses	9,4 meses; 0,33 (0,22-0,49); <0,00001	12,9 meses	6,9 meses	6 meses; 0,45 (0,30-0,66); 0,00006
TFST (SOLO2)	-	-	-	27,9 meses	7,1 meses	20,8 meses; 0,28 (0,21-0,38); <0,0001	-	-	-
TSST (Estudio 19)	19,1 meses	14,8 meses	4,3 meses; 0,53 (0,40-0,69) <0,00001	21,4 meses	15,3 meses	6,1 meses; 0,43 (0,29-0,64); 0,00003	17,0 meses	14,7 meses	2,3 meses; 0,63 (0,43-0,94) 0,02263
TSST (SOLO2)	-	-	-	NA	18,2 meses	NA; 0,37 (0,26-0,53); 0,0001	-	-	-

NA: no alcanzada; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión;

(1) Madurez de los datos; 79%; (2) Madurez de los datos 24%

Seguridad

El perfil de seguridad de olaparib en pacientes con cáncer de ovario avanzado y en recaída, platino-sensible, proviene fundamentalmente del ensayo fase 2, Estudio 19 (16), y del ensayo fase 3, SOLO2 (19).

En el Estudio 19, un porcentaje mayor de pacientes del grupo de olaparib interrumpe el tratamiento (34,6%) o precisa reducción de dosis (25%) o discontinuación del tratamiento (4,4%) debido a acontecimientos adversos (AAs), en comparación con la rama de placebo (9,4%, 4,7% y 1,6%), respectivamente. En el estudio SOLO2, se confirma esta mayor frecuencia de interrupción del tratamiento (43,6%), reducción de dosis (27%) o discontinuación por AAs (10,8%) en las pacientes que son tratadas con olaparib

comparado con placebo (18,2%, 3% y 2%), respectivamente. La interrupción del tratamiento ocurre predominantemente durante los primeros 3 meses y la reducción de dosis en los primeros 3-6 meses. Los AAs que con más frecuencia motivan la interrupción o reducción de dosis fueron anemia, náuseas y vómitos (19).

Los AAs más frecuentemente comunicados en el grupo olaparib frente a placebo en ambos estudios fueron náuseas (Estudio 19: 71% vs. 36% y SOLO2: 76% vs 33%), astenia o fatiga (Estudio 19: 66% vs. 45% y SOLO2: 66% vs. 39%), vómitos (Estudio 19: 34% vs. 14% y SOLO2: 37% vs. 19%), anemia (Estudio 19: 21% vs. 5% y SOLO2: 44% vs 8%) y diarrea (Estudio 19: 27% vs. 24% y SOLO2: 33% vs. 20%). En las pacientes con mutación en BRCA se observan unas frecuencias de AAs muy parecidas a las del total de la población (19,21).

La frecuencia de AAs de grado ≥ 3 es de 43,4% y 36,9% en las pacientes tratadas con olaparib en los estudios 19 y SOLO2, respectivamente. Entre ellos destacan los síntomas generales de astenia (0,7% y 3,1%) y fatiga (8,1% y 1%), los efectos hematológicos: anemia (5,9% y 19,5%) y la neutropenia (3,7% y 2,6%) y los efectos gastrointestinales: náuseas (2,2% y 2,6%), vómitos (2,2 y 2,6%) y dolor abdominal (2,2 y 2,6%) (13). La mayoría de los eventos de grado 3 se producen durante los primeros 6 meses de tratamiento (21).

La frecuencia de AAs graves en las pacientes tratadas con olaparib es 22,8% en el Estudio 19 y 17,9% en el estudio SOLO2, fundamentalmente anemia (2,2% y 3,6%), lesiones neoplásicas (2,9% y 2,6%, dos casos de cáncer gástrico en el SOLO2) y trastornos respiratorios (3,7% y 1,5%), respectivamente (14).

La anemia se presenta con una mediana de tiempo de 4 semanas desde el inicio y se maneja con la interrupción o reducción de dosis requiriendo en algunos casos transfusión de sangre. La anemia es más frecuente con el uso de la formulación con comprimidos, comparada con las cápsulas, aunque es rara la suspensión del tratamiento por esta causa. La neutropenia y trombopenia son poco frecuentes con los comprimidos, fundamentalmente de bajo grado y muy raramente causa de suspensión de olaparib. Las náuseas se presentan en el primer mes y los vómitos en los primeros dos meses de tratamiento con olaparib, en la mayoría de las pacientes. Ambos síntomas se manejan con la interrupción o reducción de dosis y/o el tratamiento con antieméticos, no precisando profilaxis con antieméticos.

Sobre el total de 6.558 pacientes tratadas con olaparib en los distintos estudios, se han comunicado 32 casos de síndrome mielodisplásico y/o leucemia mieloide aguda (SMD/LMA), lo que corresponde a una incidencia acumulada de 0,49%. En los casos en los que se compara con placebo, la incidencia es similar y en las series que incluyen un mayor número de pacientes tratadas con olaparib se mantiene esta baja frecuencia (<1,5%). La relación causal de olaparib con el desarrollo o aceleración de SMD/LMA no ha sido aún establecida (14).

El número de nuevos tumores malignos informados en el Estudio 19 es del 2,94% y en el SOLO2 del 1%. No hay suficiente evidencia para afirmar que existe una asociación entre el tratamiento olaparib y el desarrollo de segundos cánceres primarios.

Entre ambos estudios se describen 4 casos (0,8%) de neumonitis grado 1 (un caso en el estudio 19 y 3 en el SOLO2) en pacientes que reciben olaparib.

Entre las pacientes tratadas con olaparib, la mayoría de los AAs graves ocurrieron durante el tratamiento o en el periodo de seguimiento de seguridad (30 días tras la suspensión del tratamiento), a excepción del SMD/LMA o nuevas neoplasias, que fueron diagnosticadas pasados los 30 días de seguimiento. No se detectaron muertes por AAs durante el tratamiento con olaparib, si bien, durante el seguimiento del estudio, hubo dos muertes por LMA

(una paciente del grupo de olaparib y otra del grupo placebo que había recibido olaparib posteriormente).

El perfil y la incidencia de AAs del subgrupo BRCAm fue similar a la observada en la población general.

Aunque los AAs se presentan en todas las categorías de edad, una mayor proporción de pacientes de 75-84 años precisan la suspensión del tratamiento comparadas con aquellas de <75 años (10,7% vs 7,2%). Los datos de seguridad en pacientes mayores de 75 años son limitados.

No se recomienda olaparib en pacientes con insuficiencia renal severa, al no haberse estudiado la seguridad y farmacocinética en estos pacientes. En caso de insuficiencia renal moderada, ClCr 31-50 mL/min, la dosis recomendada es de 300 mg dos veces al día para la formulación en cápsulas y 200 mg dos veces al día para la formulación en comprimidos.

DISCUSIÓN

La terapia de mantenimiento en el cáncer de ovario tiene como objetivo prolongar la respuesta óptima de la enfermedad durante el mayor tiempo posible (aumentar el tiempo hasta la progresión), favorecer el control de los síntomas relacionados con la enfermedad, retrasar en lo posible la necesidad de introducir nuevas líneas de quimioterapia, mantener o mejorar la calidad de vida y, en última instancia, prolongar la expectativa de vida.

La extensión de la autorización de olaparib a la formulación en comprimidos (300 mg por vía oral dos veces al día en 4 comprimidos de 150 mg al día) sustituye a la formulación en cápsulas (400 mg por vía oral dos veces al día en 16 cápsulas de 50 mg al día) como monoterapia de mantenimiento en pacientes adultas con recaída platino sensible de cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

La evidencia sobre la eficacia y seguridad de olaparib se basa en el estudio fase 3 "SOLO2" (comprimidos) y en la actualización del estudio fase 2 "Estudio 19" (cápsulas). Inicialmente, el Laboratorio Titular únicamente solicitó la indicación en las pacientes BRCAm, solicitando posteriormente la ampliación a las pacientes BRCAwt en base a los datos que se disponían previamente del Estudio 19. La aprobación actual incluye pacientes con cáncer epitelial de ovario de alto grado en base a la población del estudio SOLO2 que incluye cáncer de ovario endometriode de alto grado a diferencia del Estudio 19 cuya población es enteramente del tipo seroso de alto grado. La justificación se basa en que el origen de ambos subtipos histológicos epiteliales de alto grado es común en el epitelio de la trompa y, según reciente evidencia (22), las deficiencias en la reparación del DNA se asocian tanto a las variantes serosas como a las no serosas de cáncer de ovario. La dosis de olaparib empleada en el estudio fase 3 SOLO2 se determina en el estudio 24 (14) que compara la biodisponibilidad de la formulación en comprimidos o cápsulas en el que se concluye que las dosis de 300 mg (comprimidos) y 400 mg (cápsulas) dos veces al día producen una disminución de volumen tumoral similar.

A pesar de las diferencias en dosis, formulación y población incluida, ambos estudios pivotaes son similares respecto a sus objetivos y origen geográfico de las pacientes. Sin embargo, existen diferencias en su diseño. El estudio SOLO2 incluye pacientes con cáncer de ovario BRCAm, en línea germinal o somática, conocida antes de la aleatorización y para comenzar el mantenimiento las pacientes tenían que haber recibido al menos dos líneas de esquemas con platino y estar en respuesta tras el último tratamiento, por un mínimo de 4 ciclos. Las pacientes podían haber recibido bevacizumab en combinación con la penúltima pero no con la última línea de quimioterapia previa a la aleatorización. Esta se realizaba en

régimen de 2:1 al mantenimiento con 300 mg dos veces al día de olaparib o placebo hasta la progresión. Se disponía de comprimidos con dos diferentes dosis de 150 o 100 mg para facilitar el ajuste de dosis. En contraste, el Estudio 19, fase 2 aleatorizado 1:1, doble ciego y controlado con placebo, empleó olaparib 400 mg dos veces al día para el mantenimiento de pacientes con recaída platino sensible de cáncer de ovario seroso de alto grado tratadas con al menos dos líneas de quimioterapia basada en platino, que no eran obligatoriamente consecutivas, y estar en respuesta al último esquema con platino. Durante el estudio, SOLO2. Las pacientes no eran seleccionadas por su estado mutacional, pero sí lo documenta al inicio del estudio en aproximadamente la tercera parte de las pacientes por el laboratorio local y posteriormente, de forma retrospectiva es revisado por el laboratorio central en el 96% de la población del estudio, entre las que se detectaron 136 pacientes portadoras de mutación germinal o somática en BRCA y 118 no portadoras (incluidas pacientes con variantes de significado incierto en BRCA). En la estratificación del Estudio 19 además de la respuesta y sensibilidad al platino se consideraba el origen étnico de la paciente. Ambos estudios están controlados con placebo, opción apropiada en un momento en el que no existía ninguna opción aprobada de mantenimiento en ese contexto.

En su objetivo principal, el estudio SOLO2 utiliza la SLP que constituye un parámetro válido para valorar un tratamiento de mantenimiento si alcanza la significación estadística y no produce un efecto detrimental sobre la SG. Adicionalmente, los objetivos secundarios también son adecuados en este contexto. La valoración de la SLP está inicialmente determinada por la revisión central ciega según los criterios RECIST v.1.1 pero posteriormente, en una enmienda ésta se modifica según el juicio del investigador manteniendo la central como análisis de sensibilidad. En cualquier caso, ésta se mantiene robusta.

En el Estudio 19 el objetivo principal también es la SLP determinada por el investigador, en este caso según los criterios RECIST v.1.0, y también se completan tanto la revisión central retrospectiva ciega como el análisis de sensibilidad que confirman el beneficio en SLP. Aunque el Estudio 19 aporta información sobre la eficacia de olaparib en 57 pacientes con BRCAwt, el estado mutacional no se había considerado como criterio pre-planeado en la estratificación. El Estudio 19 cumple su objetivo principal al demostrar una mejoría de la SLP estadísticamente significativa en la población global con olaparib comparado con placebo en 3,6 meses, que resulta clínicamente relevante. Se observa beneficio tanto para la población con BRCAm, con HR=0,18, como en las pacientes BRCAwt, con HR 0,54. Adicionalmente, los análisis de sensibilidad son consistentes con el beneficio de olaparib. No obstante, es importante destacar que la magnitud de la mejoría en la SLP es diferente dependiendo de la mutación de BRCA, resultando superior en pacientes con la mutación.

El Estudio 19 presenta una baja potencia estadística para detectar beneficio en SG. Pese a que el análisis, con una madurez de los datos del 79%, presenta un HR de 0,73 (IC95% 0,55-0,95; p=0,02138), no se alcanza la significación estadística especificada en el global de la población. Debe tenerse en cuenta que en un 13% de las pacientes que recibieron placebo se produjo un cruce al brazo de olaparib tras la progresión. En el subgrupo de BRCAwt, la estimación de SG presenta un HR de 0,84 (IC95% 0,57-1,25). Además de la insuficiente potencia estadística para la variable SG, agravada al dividir los resultados por subgrupos, las curvas se cruzan y no se cumple la asunción de riesgos proporcionales, revelando una posible heterogeneidad de la población con respecto al efecto. Este hecho, sumado al menor efecto en SLP condicionarían cierta incertidumbre sobre el beneficio clínico en las pacientes BRCAwt, si bien, pueden

existir otros factores que condicionen la respuesta al tratamiento, pues la mitad de las pacientes con supervivencia a más de 5 años (largas respondedoras, que representaron el 12% del total de las pacientes incluídas en el Estudio 19) fueron BRCAwt (18). Se necesitaría una muestra mayor que permitiera un análisis por subgrupos más informativo. Los resultados en la población total para los análisis exploratorios que detectan menor riesgo de suspensión de tratamiento y mayores tiempos hasta la primera y segunda terapia posterior o muerte, dan soporte a los resultados de SLP y demuestran su beneficio como mantenimiento tras la quimioterapia. Este efecto se detecta en todos los subgrupos de pacientes, aunque es también más pronunciado en las BRCAm. En contraste, este estudio no aporta información sobre la SLP2 cuyo análisis independiente sería la medida no sesgada que apoyaría el beneficio a largo plazo de olaparib.

Se carece de datos que analicen si existe beneficio de mantener el tratamiento con olaparib una vez se produce progresión tumoral.

Si bien en el momento del inicio de ambos estudios (Estudio 19 y estudio SOLO2) no existía terapia de mantenimiento alguna aprobada, actualmente disponemos de varias alternativas entre las que se encuentra el mantenimiento con bevacizumab, aprobado en combinación con carboplatino y gemcitabina o paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial sensible a platino tras una primera recaída, carcinoma de trompa de Falopio o carcinoma peritoneal primario que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o agentes dirigidos frente a receptores VEGF, o niraparib, otro IPARP aprobado en pacientes con o sin mutación de los genes *BRCA* en recaída de un cáncer seroso epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal a >6 meses de finalizado el penúltimo tratamiento con platino y en respuesta parcial o completa al tratamiento con platino empleado para la última recaída.

Ambas opciones se aplican a pacientes tratadas con al menos dos terapias de platino, pero existen importantes diferencias que condicionan la comparación de su eficacia respecto a olaparib. En el caso de bevacizumab, este forma parte del tratamiento inductor de la respuesta en combinación con quimioterapia basada en platino y posteriormente se continúa como mantenimiento. Su aprobación se basa en el estudio OCEANS, fase III doble ciego y controlado con placebo, que incluye 484 pacientes tratadas con un máximo de dos líneas de quimioterapia, aleatorizadas 1:1 a recibir carboplatino-gemcitabina combinado con bevacizumab o placebo (6-10 ciclos) seguido de mantenimiento con bevacizumab o placebo en monoterapia que demuestra un incremento significativo de la SLP frente a la combinación asociada a placebo (HR 0,484; IC95% 0,388-0,605) con un incremento en la mediana de SLP de 4 meses en favor de bevacizumab (12,4 vs 8,4 meses), aunque no se detecta beneficio en SG (HR 0,964; IC95% 0,764-1,216). La SLP se mide desde el inicio del tratamiento de inducción mientras que en el Estudio 19 y en el SOLO2, ésta se calcula desde el inicio del tratamiento de mantenimiento (23).

La alternativa terapéutica aprobada para un perfil de pacientes similar al de los estudios con olaparib, es niraparib. Su estudio pivotal es el fase 3, doble ciego y controlado con placebo, estudio NOVA, que aleatoriza pacientes con el subtipo seroso de alto grado en recaída a >6 meses de finalizado el penúltimo tratamiento con platino y en respuesta al tratamiento de la última recaída, que demuestra un beneficio máximo de SLP con niraparib de mantenimiento de 15,5 meses en pacientes con BRCAm (HR 0,27, IC95% 0,17-0,41) en línea con los resultados obtenidos en el estudio SOLO2 y aunque inferior, también demostrado en las pacientes BRCAwt (HR 0,45, IC95% 0,34-0,61) como sucede en el Estudio 19 (24).

Según comparaciones indirectas ajustadas, en relación a SLP, no se han podido detectar diferencias estadísticamente significativas entre niraparib y olaparib en cápsulas, en pacientes que presentan mutación del BRCA [HR 1,50; IC95% (0,73-3,07)] (25), si bien el amplio intervalo de confianza revela una baja potencia estadística de la comparación para detectar diferencias. Tampoco se pusieron de manifiesto diferencias estadísticamente significativas entre niraparib y olaparib para la formulación en cápsulas en la población global (independientemente del estado mutacional) [HR 1,09, IC95% (0,72-1,64)], ni en los pacientes BRCAwt [HR 0,83, IC95% (0,48-1,44)]. Otra comparación indirecta que selecciona los estudios pivotaes en fase III de niraparib y olaparib (comprimidos), empleando la cohorte con BRCAm del pivotal de niraparib, obtiene un HR de 0,90 (IC95% 0,52-1,54) para SLP (26). No ha sido posible establecer comparaciones indirectas para la SG ya que por el momento no se dispone de datos maduros para ninguno de los dos fármacos.

El perfil de toxicidad de las tres alternativas difiere especialmente en su comparación con bevacizumab, asociado a los riesgos propios de agentes antiangiogénicos (hipertensión, proteinuria, hemorragia y complicaciones gastrointestinales), aunque también se demuestran diferencias entre los dos IPARP, olaparib y niraparib. Entre estos últimos, pese a las similitudes de frecuencias de algunos AAs como náuseas, anemia, vómitos y disgeusia, otros efectos como los eventos relacionados con la trombocitopenia (incluyen los casos de recuento bajo de plaquetas) y eventos relacionados con la neutropenia (incluyen también los casos de recuento bajo de neutrófilos y neutropenia febril), notificadas en >60% y >30% de las pacientes, respectivamente, con niraparib, son descritas en menor porcentaje en las pacientes tratadas con olaparib (por debajo del 10% en el Estudio 19 y en torno al 13% y el 19%, respectivamente, en el SOLO2). Estos efectos fueron reversibles y en su mayor parte controlables con una reducción de dosis. En consecuencia, niraparib, comparado con olaparib en cápsulas, aumenta significativamente el riesgo de sufrir cualquier AA grado ≥ 3 y AAs que lleven a la interrupción del tratamiento (13). En relación a la seguridad, la posible asociación entre el tratamiento con olaparib y un riesgo aumentado de desarrollar SMD/LMA no está descartada, por lo que se necesitarían más datos a largo plazo. Incertidumbres análogas, aunque con menor fuerza aparente en la asociación, deberían despejarse sobre el riesgo carcinogénico en general, riesgo de neumonitis o incremento del riesgo de hemorragias.

Mientras estén disponibles las dos presentaciones de olaparib (cápsulas y comprimidos), y a falta de datos adicionales, se debe tener precaución ya que la dosificación no es la misma y, por lo tanto, ambas presentaciones no son intercambiables.

CONCLUSIÓN

Olaparib está indicado como monoterapia para el 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 (parcial o completa) a quimioterapia basada en platino.

En la indicación aprobada, olaparib ha mostrado un aumento significativo de SLP con respecto a placebo en dos estudios, uno de fase II comparativo en pacientes con BRCAm y wt, y un estudio de fase III comparativo sólo en pacientes con BRCAm. El subgrupo de pacientes con BRCAm es el que obtiene el mayor beneficio. Se obtiene un HR de 0,18 vs. 0,54 en pacientes con o sin mutación, respectivamente. En el global de pacientes mutadas y no mutadas, el estudio fase II posee una baja potencia estadística para detectar diferencia en SG; se obtiene un HR de 0,73 con $p=0,02$ que no alcanza la significación estadística preespecificada para esta variable, si bien se produjo crossover al brazo de tratamiento en un 13% de las pacientes que estaban con placebo. En el estudio fase III en pacientes con mutación, el análisis de SG es aún inmaduro. Con

estos datos, se considera que puede existir un beneficio relevante para la práctica clínica, si bien se mantiene incertidumbre sobre el beneficio en supervivencia, especialmente en pacientes con BRCAwt, en las que el beneficio en SLP es menor.

Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, vómitos, astenia, fatiga y anemia. Un 37-43% de pacientes presentaron acontecimientos adversos de grado 3 o superior. El perfil de seguridad de las cápsulas (400 mg dos veces al día) o comprimidos (300 mg dos veces al día) de olaparib es comparable.

Niraparib y olaparib carecen de una comparación directa entre sí. Los datos disponibles en comparación indirecta no permiten afirmar la superioridad de un fármaco sobre otro en SLP; el análisis de SG de niraparib no está disponible en la actualidad. Olaparib parece presentar una seguridad similar a niraparib en general, pero más favorable en cuanto a la trombocitopenia y neutropenia.

Olaparib sería una opción para considerar como tratamiento de mantenimiento en pacientes con BRCAm o sin la mutación, con estado funcional (ECOG) ≤ 2 y que cumplen los siguientes criterios:

- Recaída de un cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, que se haya producido más de 6 meses después de la finalización del penúltimo tratamiento con platino.
- Respuesta (completa o parcial) al tratamiento con platino realizado tras la última recaída.
- Al menos dos terapias con platino previas (incluyéndose la inicial y la administrada tras la última recaída).

Los datos se han obtenido principalmente en pacientes con tumor seroso o con componente seroso. Los datos en pacientes con tumor endometriode, incluidos solo en el estudio fase III para pacientes BRCAm, son escasos. No se dispone de datos en pacientes con tumor mucinoso, de células claras ni transicionales. Se carece de experiencia clínica en pacientes con metástasis cerebral o comprensión medular no controladas, excluidas de los estudios. Tampoco se ha evaluado en pacientes con estado funcional (ECOG) > 2 , y los datos en pacientes con estado funcional de 2 son limitados.

En pacientes con BRCAwt, que constituyen la población mayoritaria, el beneficio de ambos IPARP es menor y su relevancia clínica presenta mayor incertidumbre, por lo que los efectos beneficiosos y perjudiciales de estos fármacos deben ser sopesados con mayor cautela.

En las pacientes candidatas, olaparib y niraparib serían alternativas útiles de tratamiento, con cierta ventaja a favor de olaparib en cuanto al perfil de seguridad hematológico (neutropenia y trombocitopenia); la toxicidad a este nivel resulta controlable y reversible, especialmente en pacientes sin historial de sensibilidad relevante en ese sentido.

Se carece de datos que analicen el beneficio de mantener estos tratamientos tras la progresión tumoral. Se carece de evidencia que avale el uso secuencial.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

“Olaparib únicamente ha sido financiado en pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- *Recaída de un cáncer de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que se haya producido más de 6 meses después de la finalización del penúltimo tratamiento con platino.*
- *Respuesta al tratamiento con platino realizado para la última recaída.*
- *Al menos dos tratamientos con platino.*
- *Mutación en BRCA 1 y/o BRCA 2 (germinal o somática).*

La indicación para las pacientes sin mutación BRCA no se encuentra financiada”.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Murray T, Ward E. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71.
2. Siegel R, 2014. *Cáncer statistics, 2014*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 9-29.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
4. González, A. Información sobre el cáncer de ovario. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <http://www.seom.org/infopublico/info-tipos-cancer/ginecologico/ovario>.
5. National Cancer Institute: PDQ® Cáncer epitelial de los ovarios. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Última actualización: 12/08/2011. Disponible en: <http://cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/epitelial-de-ovarios/HealthProfessional>
6. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) Consensus Statement on Clinical Trials in Ovarian Cancer Report From the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21:750-755. 2010 Conference Consensus Statements.
7. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, DeFazio A, Emmanuel C, George J et al. BRCA Mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30:2654-63.
8. Pal T, Permeth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005; 104(12):2807-16.
9. Easton DF. How many more breast cancer predisposition genes are there? *Breast Cancer Res*. 1999; 1(1):14-17.
10. Xu K, Yang S, Zhao Y. Prognostic significance of BRCA mutations in ovarian cancer: an updated systematic review with meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(1):285-302.
11. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Avastin® (bevacizumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/documents/product-information/avastin-epar-product-information_es.pdf
12. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:34-43.
13. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (post authorisation). Lynparza® (olaparib) [Internet]. Londres: EMA; Feb 2018 [consultado 20/08/2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003726/WC500244299.pdf
14. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Lynparza® (olaparib) [Internet]. Londres: EMA; Feb 2018. Procedure number: EMEA/H/C/003726/X/0016/G [consultado 20/08/2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_Variation/human/003726/WC500249582.pdf
15. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Lynparza® (olaparib). [Internet]. Madrid: AEMPS. [Consultado 27/08/2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003726/WC500180151.pdf
16. 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*. 2012; 366:1382-92.
17. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014. 15(8):852-861.
18. 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.
19. 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.
20. Friedlander M, Gebski V, Gibbs E, Davies L, Bloomfield R, Hilpert F, Wenzel LB, Eek D, Rodrigues M, Clamp A, Penson RT, Provencher D, Korach J, Huzarski T, Vidal L, Salutati V, Scott C, Nicoletto MO, Tamura K, Espinoza D, Joly F, Pujade-Lauraine E. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2018 Aug;19(8):1126-1134
21. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Lynparza® (olaparib). [Internet]. Londres: EMA. Oct 2014. Procedure number: EMEA/H/C/003726/0000 [consultado 28/08/2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003726/WC500180154.pdf
22. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, Thornton A, Norquist BM, Casadei S, Nord AS, Agnew KJ, Pritchard CC, Scroggins S, Garcia RL, King MC, Swisher EM [Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas](#). *Clin Cancer Res*. 2014 Feb 1;20(3):764-75.
23. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, 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* 30 (17): 2039-45, 2012.
24. 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*. 2016;375(22):2154-64.



25. Alfaro Lara, Eva Rocío. Niraparib en el tratamiento del cáncer de ovario: Eficacia y seguridad relativas de niraparib y olaparib: comparaciones indirectas. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2018.
26. Gutiérrez Lorenzo M, Asensi Diez R, Ortega Eslava A. Informe de niraparib en monoterapia de mantenimiento en recaída de cáncer epitelial seroso ovárico de alto grado, de trompas de Falopio o peritoneal primario, con respuesta parcial o completa a quimioterapia con platino. Informe compartido del Grupo GÉNESIS-SEFH. Marzo 2018. Disponible: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis> [consultado 11/9/2018].

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 Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Foro Español 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 GCPT.