

**INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS**

**Niraparib ( ZEJULA <sup>TM</sup> ) como tratamiento de mantenimiento tras obtener respuesta parcial o completa al tratamiento de quimioterapia basada en platino, en pacientes con recaída platino-sensible de cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal**

## 1. RESUMEN

El 27 de marzo del 2017, la FDA aprobó la indicación del Niraparib ( ZEJULA <sup>TM</sup> ) como tratamiento de mantenimiento para las pacientes con una recaída platino sensible de su cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que habían alcanzado una respuesta parcial ( RP) o una respuesta completa( RC) tras el tratamiento de quimioterapia basado en Platino. La dosis recomendada de Niraparib es 300mg administrado vía oral, una vez el día y sin relación con la comida. El tratamiento está indicado hasta progresión de la enfermedad y/o toxicidad inaceptable.

El 15 de Septiembre del 2017, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a través *del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* emitió una opinión positiva para la comercialización (*marketing authorization application (MAA)*) de Niraparib en monoterapia como tratamiento de mantenimiento para las pacientes con una recaída platino sensible de carcinoma seroso de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal con una RP o RC tras el tratamiento con platino. Esta opinión positiva fue referida a la Comisión Europea (CE) quien finalmente el 20 de Noviembre ha aprobado ZEJULA como tratamiento de mantenimiento para todas las pacientes con una recaída platino sensible de carcinoma seroso de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal con una RP o RC tras el tratamiento con platino, independientemente de la presencia o no de mutación patogénica en los genes BRCA 1/2 u otro biomarcador. De esta forma ZEJULA se convierte en el primer inhibidor de las enzimas poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 1/2 aprobado en Europa para todas las pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, independientemente de la presencia o no de mutación patogénica en los genes BRCA 1/2 u otro biomarcador.

La dosis inicial aprobada de ZEJULA es 300 mg una vez al día. Ahora bien acorde al sumario Europeo del producto (SmPC), en pacientes con un peso inferior a 58 kg, se

puede considerar una dosis inicial de 200 mg una vez al día, siendo ésta la dosis más frecuentemente administrada durante el desarrollo del estudio Fase 3 NOVA.

Importante resaltar que análisis exploratorios posteriores han puesto de manifiesto que las modificaciones individuales de la dosis, mantienen la eficacia y reducen la incidencia de nuevos efectos adversos.

El cáncer epitelial de ovario es la quinta causa de muerte por cáncer entre las mujeres y representa el 5% de todas las muertes por cáncer. Se estima que en 2017, se han diagnosticado unos 22.440 nuevos casos de cáncer de ovario y unas 14,080 mujeres han fallecido debido a esta enfermedad en los Estados Unidos. Hoy en día, la supervivencia a los 5 años del cáncer de ovario, se estima en un 46% de forma global independientemente del estadio al diagnóstico. Estas cifras vienen marcadas en gran parte porque, aún hoy en día, el cáncer de ovario, se diagnostica en estadios avanzados de la enfermedad, Estadios III-IV, cuando ya el pronóstico es particularmente pobre. El tratamiento inicial de las pacientes se basa en la cirugía de citoreducción primaria de máximo esfuerzo seguida de quimioterapia basada en platino y taxanos con o sin bevacizumab.

Aunque la gran mayoría de pacientes van a responder al tratamiento inicial, alcanzado más del 80% una respuesta completa, también la gran mayoría de ellas van a presentar una recaída o recurrencia de la enfermedad en los dos primeros años tras el diagnóstico y lamentablemente, fallecerán en los 3-4 años siguientes.

Una vez que se produce la recurrencia de la enfermedad, tanto el pronóstico como la elección de tratamiento, va a venir determinado fundamentalmente, aunque no de forma exclusiva, por el tiempo transcurrido desde la última dosis de platino. De tal manera que a pesar de que esta clasificación está evolucionando, aún hoy en día, aquellas pacientes que presentan una recidiva transcurridos más de 6 meses desde la última dosis de platino, se las considera platino sensibles y son de forma general candidatas a recibir un nuevo tratamiento basado en platino. A pesar de las altas respuestas iniciales al retratamiento con platino, las subsecuentes recaídas son

inevitables, de tal forma que las pacientes sufren múltiples recurrencias, acortándose de forma progresiva los tiempos entre ellas y reciben al tiempo múltiples líneas de tratamiento (incluyendo regímenes basados en platino) durante el curso de su enfermedad.

En este contexto de la historia natural del cáncer de ovario, una enfermedad asociada a múltiples recidivas y por consiguiente acompañada de múltiples tratamientos con sus correspondientes efectos adversos, surge la necesidad de encontrar un tratamiento de mantenimiento que sea capaz de mantener la respuesta tumoral alcanzada con el precedente régimen de quimioterapia, disminuyendo el riesgo de recurrencia y por consiguiente prolongando el tiempo libre de enfermedad. Todo ello, sin un detrimento de la calidad de vida.

La aprobación de Niraparib por la FDA y por la CE vienen sustentadas fundamentalmente por los datos de eficacia y seguridad procedentes del estudio ENGOT-OV16/NOVA Trial. El estudio NOVA es un estudio Fase III, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado (2:1), multicéntrico, de niraparib versus placebo realizado en una población de 553 pacientes con recaída platino sensible de cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal. Todas las pacientes habían recibido al menos 2 líneas previas de quimioterapia basada en platino y se encontraban en respuesta, bien completa o parcial, a la línea más reciente de platino. Las pacientes eran distribuidas en dos grandes cohortes atendiendo al status mutacional de los genes BRCA 1/2 determinado a través del test de BRCA realizado localmente o por Myriad Diagnostics (BRCAanalysis CDx). Las pacientes con una mutación germinal patogénica o sospechosa de patogénica, eran incluidas en la cohorte de BRCA mutadas, denominada *gBRCAmut cohort* y aquellas sin mutación germinal patogénica eran incluidas en la cohorte de pacientes no mutadas, denominada *non-gBRCAmut cohort*. Aproximadamente dos-tercios de las pacientes no eran portadoras de mutación en los genes BRCA 1/2, así globalmente, 203 y 350 mujeres fueron incluidas en las cohortes de gBRCA y non-gBRCA

respectivamente y aleatorizadas en cada una de dichas cohortes, en una forma 2.1, a recibir Niraparib o Placebo. El objetivo principal del estudio era demostrar un incremento estadísticamente significativo en la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en el grupo de pacientes aleatorizadas a niraparib comparado con placebo. La progresión era determinada de forma centralizada y ciega, atendiendo a criterios radiológicos o clínicos, aquello que aconteciera en primer lugar.

El estudio demostró un beneficio estadístico y clínicamente significativo en términos de SLP para todas las pacientes aleatorizadas al brazo de niraparib comparado con placebo. En la cohorte de gBRCAmut, la mediana de SLP en el brazo de niraparib fue de 21 meses (95% CI: 12.9, no alcanzado) comparado con una mediana de SLP de 5.5 meses en el brazo de placebo (95% CI: 3.8, 7.2), [hazard ratio (HR) 0.27 (95% CI: 0.17, 0.41); p valor <0.0001]. En el global de la cohorte de non-gBRCAmut, la mediana de SLP en el brazo de niraparib fue de 9.3 meses (95% CI: 7.2, 11.2) comparado con una mediana de SLP de 3.9 meses en el brazo de placebo (95% CI: 3.7, 5.5), [HR 0.45 (95% CI: 0.34, 0.61); p valor <0.0001]. Reflejado en otros términos, el tratamiento con niraparib reduce el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 73% (HR:0.27) en el grupo de pacientes con mutación patogénica en BRCA y en un 55% (HR:0.45) en el grupo de pacientes sin mutación patogénica en BRCA. Importante destacar que el estudio tenía planificado analizar la eficacia de niraparib dentro del grupo de pacientes sin mutación germinal patogénica en BRCA pero con deficiencia de la recombinación homóloga (HRD), denominado subgrupo HRD+, determinada por el test diagnóstico MyChoice. En este grupo, non-gBRCAmut cohort (HRD+), el tratamiento con niraparib mostró igualmente un beneficio estadística y clínicamente significativo con un HR 0.37 (95% CI: 0.24, 0.58); p valor <0.0001], es decir, el niraparib reducía, en este grupo de pacientes, el riesgo de progresión y muerte en un 63% comparado con placebo. La mediana de SLP en el brazo de niraparib fue de 12.9 meses (95% CI: 8.1, 15.8) y en el brazo de placebo de 3.8 meses (95% CI: 3.5, 5.7).

Los efectos secundarios más frecuentes de grado 3/4 observados con niraparib en el estudio NOVA fueron: trombocitopenia (34%), anemia (25%), neutropenia (20%) e hipertensión (9%). Tras un ajuste de dosis basado en la tolerabilidad individual, la incidencia de trombocitopenia de grado 3/4 fue baja, de aproximadamente 1% después del segundo mes de tratamiento. La mayoría de efectos adversos hematológicos eran manejados de forma satisfactoria reduciendo la dosis de niraparib, de tal forma que el porcentaje de discontinuación debido a toxicidad hematológica fue bajo, del 3,3%, 1,9% y 1.4% debido a trombocitopenia, neutropenia y anemia. Otros efectos adversos observados de forma frecuente (<20%), la mayoría de grado 1/2, y que se pueden considerar efectos adversos de clase fueron: náusea, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, mucositis, diarrea, astenia, disminución del apetito, dolor de cabeza.

Dado que el tratamiento de niraparib como mantenimiento es un tratamiento crónico que se administra de forma prolongada en pacientes que se encuentran en respuesta al tratamiento de quimioterapia, su impacto en la calidad de vida era un aspecto fundamental a estudiar para establecer el beneficio global de niraparib.

Se evaluaron los *patient-reported outcomes (PROs)* asociados con la Calidad de Vida (QoL) y los síntomas de cada uno de las pacientes a través de los cuestionarios específicos: Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptoms Index (FOSI) and *European Quality of Life Scale 5-Dimensions (EQ-5D-5L)* en todas las pacientes incluidas en el estudio NOVA.

La relación entre el estado de salud y los PROs fue evaluado a través de un análisis transversal de los valores del cuestionario EQ-5D-5L mediante la puntuación del índice denominado: *health utility index (HUI)*. Los resultados mostraron que no había diferencias estadísticamente significativas en la media de los valores de PRO entre las pacientes que recibían niraparib y las que recibían placebo, concluyendo que las pacientes que tras alcanzar una RP o RC al tratamiento con platino inician tratamiento de mantenimiento con niraparib continúan manteniendo su calidad de vida.

En conclusión, niraparib en el estudio NOVA, fase III, aleatorizado, doble ciego, ha demostrado una prolongación estadísticamente significativa de la SLP, que se considera también clínicamente significativa en una población de pacientes afectas de una enfermedad incurable. La prolongación de la SLP se considera un beneficio clínicamente significativo debido al sustancial retraso en la progresión de la enfermedad y por tanto a la postergación de los siguientes tratamientos de quimioterapia. De forma adicional, el perfil de toxicidad mostrado por niraparib es aceptable en el global de la población sin detrimento en la calidad de vida de las pacientes.

## **2. TÍTULO:**

Niraparib como tratamiento de mantenimiento tras obtener respuesta parcial o completa al tratamiento de quimioterapia basada en platino, en pacientes con recaída platino-sensible de cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal

## **3. AUTOR Y FECHA DE EVALUACIÓN:**

Sociedad Española de Oncología Médica

Noviembre 2017

## **4. CONTENIDO:**

### **4.1. Identificación y descripción del fármaco**

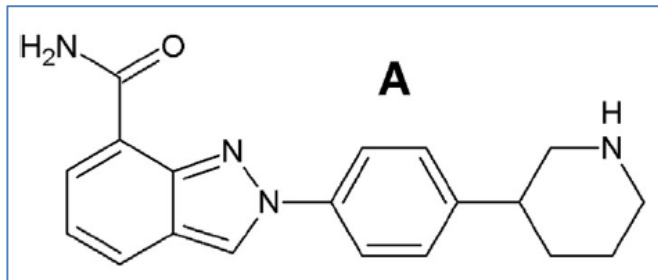
#### **4.1.1. Nombre genérico**

Niraparib

#### **4.1.2. Nombre comercial**

( ZEJULA<sup>™</sup> )

#### 4.1.3. Estructura química



Niraparib tosylate monohydrate. Molecular weight: 510, 61 g/mol

#### 4.1.4. Indicación clínica evaluada

Niraparib en monoterapia como tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída platino sensible y que se encuentren en respuesta parcial o completa al último régimen de quimioterapia basado en platino.

#### 4.1.5. Laboratorio

TESARO, Inc España

#### 4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Agente antineoplásico. Código ATC: L01XX54

#### 4.1.7. Vía de administración

Oral

#### 4.1.8. Tipo de dispensación

Hospitalaria

#### 4.1.9. Presentaciones y precios

Cápsulas de 100 mg. Aún no tiene precio.



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

### **4.2.1. Mecanismo de acción**

ZeJula (niraparib) es un inhibidor de la familia de enzimas (ADP-ribose) polymerase (PARP) disponible de forma oral. In vitro, niraparib (MK-4827) inhibe la actividad enzimática de varios miembros de la familia PARP , pero la mayor potencia inhibitoria la ejerce frente a PARP-1 y PARP-2 con una IC50 de 2.8 nM y 0.6 nM, respectivamente . In vitro, incrementa la cantidad de cadenas simples de DNA no reparadas , lo cual se correlaciona con los niveles de supresión celular de la acción enzimática de PARP.

Niraparib puede formar complejos de PARP-DNA resultando en daño del DNA, apoptosis y muerte celular. Esta cadena de acciones se ha hipotetizado como el mecanismo de acción de los inhibidores de PARP. Este atrapamiento de las enzimas PARP en los puntos de daño del DNA, interfiere con la reparación de cadenas simples de DNA, requiriendo la intervención de mecanismos adicionales de reparación como la vía de recombinación homologa.

### **4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.**

El 27 de Marzo del 2017, la FDA aprobó la indicación del Niraparib ( ZEJULA <sup>TM</sup> ) como tratamiento de mantenimiento para las pacientes con una recaída platino sensible de su cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que habían alcanzado una respuesta parcial ( RP) o una respuesta completa( RC) tras el tratamiento de quimioterapia basado en Platino. El tratamiento está indicado hasta progresión de la enfermedad y/o toxicidad inaceptable.

El 20 de Noviembre, la CE ha aprobado ZEJULA como tratamiento de mantenimiento para todas las pacientes con una recaída platino sensible de carcinoma seroso de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal con una RP o RC tras el tratamiento con platino, independientemente de la presencia o no de mutación

patogénica en los genes BRCA 1/2 u otro biomarcador. De esta forma ZEJULA se convierte en el primer inhibidor de las enzimas poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 1/2 aprobado en Europa para todas las pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, independientemente de la presencia o no de mutación patogénica en los genes BRCA 1/2 u otro biomarcador.

#### **4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)**

La dosis recomendada de ZEJULA como tratamiento de mantenimiento en monoterapia es de 300 mg (3 capsulas de 100 mg) tomadas de forma oral, una vez al día y aproximadamente siempre a la misma hora. Ahora bien acorde al sumario Europeo del producto (SmPC), en pacientes con un peso inferior a 58 kg, se puede considerar una dosis inicial de 200 mg una vez al día, esta fue la dosis mas frecuentemente administrada durante el desarrollo del estudio Fase 3 NOVA.

Las cápsulas de ZEJULA deben ser tragadas de forma complete con o sin comida. Se recomienda su toma a la hora de acostarse como una maniobra de disminución de la sensación de nauseas. En caso de que un paciente olvide una toma de ZEJULA, se recomienda la toma de la siguiente dosis a la hora que tenia establecida.

Las pacientes deben iniciar el tratamiento con ZEJULA no mas tarde de las 8 semanas después de haber finalizado su tratamiento con quimioterapia basada en platino. El tratamiento ha de mantenerse hasta progresión y/ toxicidad inaceptable.

#### **4.2.4. Farmacocinética**

##### **4.2.4.1. Absorción**

Niraparib es ampliamente absorbido en las 3 horas siguientes a su administración con una biodisponibilidad de aproximadamente el 73%.

En las pacientes que reciben la dosis indicada de 300mg/día durante 21 días consecutivos, la mediana de tiempo para alcanzar la máxima concentración plasmática es de 3.5 horas[2.0-4.2]. Cabe destacar que la absorción de niraparib no

esta influenciada por la comida. Igualmente reseñable es el hecho de que la farmacocinética de niraparib es poco probable que se vea afectada ante la toma de agentes que reducen la producción de ácido gástrico.

#### **4.2.4.2. Distribución**

Niraparib exhibe concentración independiente a su unión a las proteínas plasmáticas humanas con una fracción promedio de 0.17 en concentraciones que varían de 1 a 50  $\mu\text{M}$ . El volumen aparente de distribución ( $V_d / F$ ) se estimó en 1074 L en la población estudiada en el análisis farmacocinético (popPK).

#### **4.2.4.3. Metabolismo**

En humanos, niraparib se metaboliza principalmente a través de la hidrólisis de amida por carboxilesterasas formando el metabolito inactivo M1, un derivado de ácido carboxílico del fármaco original. M1 es subsecuentemente glucuronizado por UGTs para formar M10, que tiene tres isómeros. Se desconoce qué isoforma de carboxilesterasa (por ejemplo, CES1 expresada principalmente en el hígado frente a CES2 expresada tanto en el intestino como hígado) hidroliza niraparib. En suero, niraparib no modificado representa el 2.4% de la exposición total.

#### **4.2.4.4. Eliminación**

La vida media terminal en estado estacionario fue de aproximadamente 36 horas. Después de una única dosis oral, el aclaramiento sistémico renal y aparente promedio estimado [% CV] de niraparib no modificado fue 1,41 [23,1] y 17,2 [26,1] L/h, respectivamente. En general, la cantidad de radiactivo derivado de niraparib en los materiales excretados en orina y heces representan el 40% y el 32% de la dosis administrada, respectivamente, durante un período de recolección de 144 horas. Hubo aproximadamente un 19% y un 11% de la dosis administrada que se recuperó como niraparib no modificado en las heces y la orina, respectivamente.

### 4.3. Evaluación de la eficacia

#### 4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

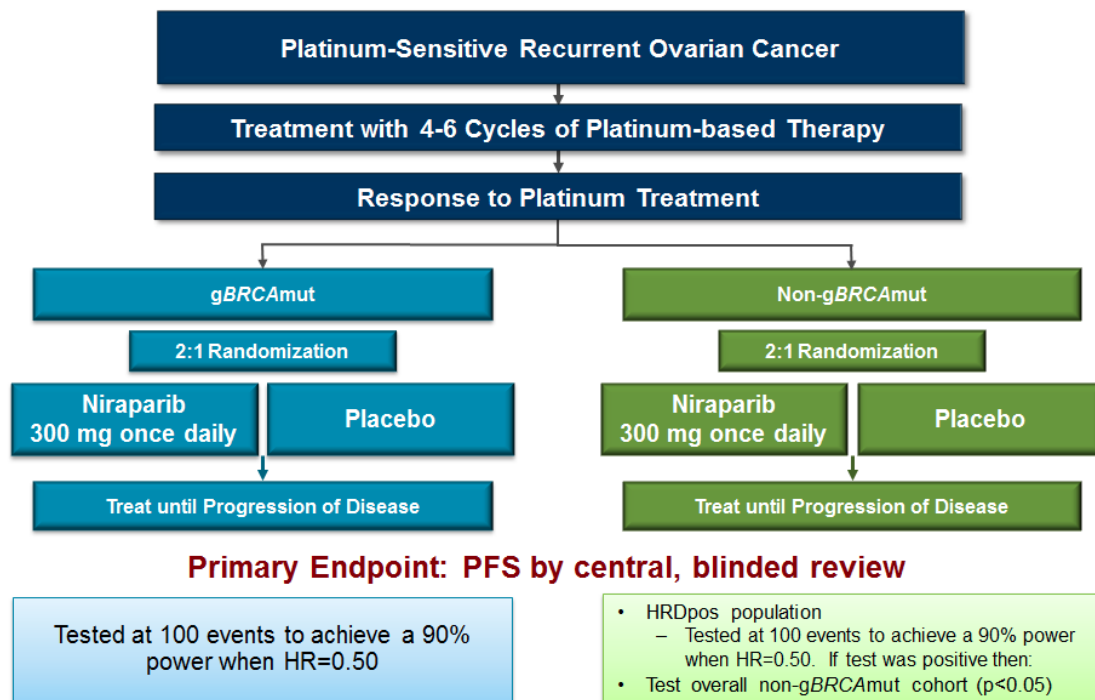
##### 4.3.1.1 PR-30-5011: ENGOT-OV16/NOVA Trial

#### Diseño del estudio y Objetivos

El ensayo clínico NOVA es un estudio doble ciego, aleatorizado 2:1 controlado con placebo que evalúa la eficacia y la seguridad de niraparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con un recaída platino sensible de carcinoma epitelial del alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, que hubieran recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia basada en platino y que hubieran alcanzado una respuesta parcial o completa a la última línea de quimioterapia con platino.

El estudio fue diseñado para valorar de forma independiente la eficacia de niraparib en 2 cohortes de pacientes: una cohorte que incluía exclusivamente pacientes con una mutación germinal patogénica o sospechosa patogénica en los genes BRCA (gBRCAmut); la segunda cohorte que incluía pacientes sin mutación germinal en BRCA (non-gBRCAmut) (Figura 1: Diseño del estudio). Las pacientes eran aleatorizadas (2:1) a recibir niraparib 300 mg o placebo una vez al día de forma diaria en ciclos de 28 días.

La aleatorización estaba estratificada por: tiempo a la progresión desde la penúltima línea con platino (6 a <12 meses versus  $\geq 12$  meses); uso de bevacizumab de forma concurrente con la penúltima o última línea de platino (sí versus no); y la mejor respuesta a la última línea de tratamiento con platino (respuesta completa versus respuesta parcial).



**Figura 1: Diseño del estudio**

Las pacientes recibían el tratamiento asignado hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte, retirada del consentimiento o pérdida para seguimiento, aquello que ocurriera en primer lugar. Después de la discontinuación del tratamiento, se continuaba recogiendo la información para supervivencia. Los criterios RECIST( Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) v.1.1 eran los empleados como método de evaluación tumoral a través de Tomografía computerizada( TC) o Resonancia Magnética( RNM). Dichas exploraciones se realizaban cada dos ciclos de tratamiento desde la aleatorización hasta el ciclo 14 y posteriormente cada 3 ciclos hasta progresión de la enfermedad. Los cuestionarios de calidad de vida, *Patient-reported outcomes (PROs)* se realizaban de forma coordinada con las evaluaciones radiológicas del tumor. Una vez que se producía la discontinuación del tratamiento, las evaluaciones de PROs se realizaban en el momento de la discontinuación y a continuación cada 8 semanas (+/- 2 semanas).

El objetivo primario del estudio NOVA era comparar la supervivencia libre de progresión ( SLP) entre niraparib y placebo en cada una de las cohortes de pacientes pre-especificadas. Los objetivos secundarios era evaluar la Supervivencia Global ( SG), el tiempo hasta la siguiente línea de tratamiento (TFST), el tiempo hasta la segunda línea de tratamiento subsecuente (TSST), el intervalo libre de quimioterapia, la SLP2 y la calidad de vida (PROs).

La progresión de la enfermedad era determinada tanto por el investigador como por un radiólogo independiente ciego a la rama de tratamiento y por un comité clínico central (IRC). El análisis de eficacia inicial estaba basado en la SLP determinada por IRC.

**Tabla 1. Resumen del diseño del estudio:**

**Referencia.** Mansoor M et al. N Engl J Med. 2016 Dec 1;375(22):2154-2164

**Resumen del ensayo:**

**Tipo de ensayo clínico:** Estudio Fase III, doble ciego, aleatorizado 2:1 controlado con placebo

**Nº de pacientes:** 533

**Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control:** Niraparib vs Placebo

**Duración del tratamiento:** hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte, retirada del consentimiento o pérdida para seguimiento, aquello que ocurriera en primer lugar

**Objetivos:**

- objetivo principal:

- supervivencia libre de progresión ( SLP) entre niraparib y placebo

-objetivos secundarios

- Supervivencia Global ( SG),
- Tiempo hasta la siguiente línea de tratamiento (TFST),
- Tiempo hasta la segunda línea de tratamiento subsecuente (TSST),
- Intervalo libre de quimioterapia,
- SLP2
- Calidad de vida (PROs).

**Principales criterios de inclusión y de exclusión:**

- Carcinoma seroso de alto grado o carcinoma epitelial de alto grado predominantemente de histología serosa o tener una mutación patogénica gBRCAm.
- Haber recibido al menos 2 líneas previas de quimioterapia basada en platino
- Las pacientes debían tener una recaída platino sensible, es decir, la penúltima línea de tratamiento había sido basada en platino, y tras haber respondida a ella, presentan una recaída de la enfermedad al menos 6 meses más tarde del último ciclo de tratamiento.
- Las pacientes deben haber recibido al menos 4 ciclos de platino durante su última línea de tratamiento y deben:
  - ✓ Haber alcanzado una respuesta parcial o complete
  - ✓ Haber normalizado el valor del CA125 o bien que hubiera disminuido en más del 90% y estar estable por al menos 7 días(no incrementar > 15%).
  - ✓ ECOG:0-1
  - ✓ Adecuados parámetros de función orgánica

**Análisis estadístico**

Las cohortes gBRCAmut y non-gBRCAmut fueron consideradas dos cohortes independientes. El valor alpha de una sola cola fue establecido en 0.025 para cada una de las cohortes. La aleatorización fue realizada de forma independiente en cada una de dichas cohortes.

En la cohorte gBRCAmut, se necesitarían aproximadamente 100 eventos de SLP para detectar un HR=0.50( que se correspondería con un incremento de la SLP de 4.8 a 9.6 meses en la mediana de SLP) con un 90% de poder usando el log-rank test con una cola y 2.5% de nivel de significancia. Se planificó un reclutamiento de 180 pacientes dentro de la cohorte de gBRCA.

En la cohorte de non-gBRCAmut, para detectar una HR= 0.5, 140 eventos de SLP eran necesarios para proporcionar un poder del 95%, con valor alpha de una sola cola de 0.025.

#### 4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

##### 4.3.2.1 PR-30-5011: ENGOT-OV16/NOVA Trial

Un total de 553 pacientes con gBRCAmut y sin gBRCAmut fueron incluidas en el ensayo clínico NOVA basado inicialmente en el resultado del test local para determinación de mutación germinal en BRCA y posteriormente confirmado de forma central a través del BRACAnalysis test (Myriad). Además, a las pacientes incluidas en la cohorte de non-gBRCA se les analizaba su tejido tumoral para determinar la presencia de deficiencia de recombinación homóloga( HRD) mediante myChoiceHRD test (Myriad). MyChoiceHRD es un test de *next-generation sequencing (NGS)* diseñado para evaluar la inestabilidad genómica( incluyendo *loss of heterozygosity, telomeric allelic imbalance, and large scale transitions*) y de forma paralela detectar y clasificar grandes reordenamientos y variantes en los genes BRCA1 y BRCA2. Los tumores HRD-positivos eran a su vez divididos en aquellos HRD-positivo con mutaciones somáticas de BRCA o HRD-positivo sin mutaciones somáticas en BRCA(HRD-positivo/BRCA wildtype). Únicamente se analizaba el tejido tumoral de las pacientes incluidas en la cohorte de non-gBRCA.

La SLP se evaluó de forma independiente en la cohorte de gBRCAmut y en la cohorte de non-gBRCAmut. De forma adicional, dentro de la cohorte de non-gBRCAmut , la SLP se evaluó de una forma jerárquica: primero en el grupo de pacientes con tumores HRD-positivo y si los resultados eran estadísticamente significativos , entonces en la población global de la cohorte non-gBRCAmut (lo cual incluía el grupo HRD-positivo).

Las pacientes incluidas en las dos cohortes predefinidas estaban bien balanceadas en relación a sus características demográficas. La mediana de edad de las pacientes fue de 61 años y 60 años para las que recibieron niraparib y placebo respectivamente. La mayoría de las pacientes eran de raza blanca. Del global de pacientes aleatorizadas en el estudio, un 40% eran pacientes de USA y Canadá y el 60% de Europa e Israel.



La mayoría de las pacientes (>80%) en todas las cohortes tenían un diagnóstico de carcinoma seroso primario de ovario. Exceptuando una mínima variabilidad, el 50% de las pacientes se encontraban en respuesta completa a la última línea de platino, mientras que el otro 50% presentaba una respuesta parcial y por tanto tenían enfermedad medible por criterios RECIST. En la cohorte de gBRCA, aproximadamente el 60% de las pacientes habían recibido 2 líneas previas de platino (un 40% >2 regímenes de platino). Estos porcentajes eran diferentes en la cohorte de non-gBRCA, donde el 70% habían recibido 2 líneas previas de platino y el 30% más de 2 líneas de platino. Aunque la razón para ello no es del todo clara, esta es en línea con el número global de regímenes de tratamiento recibidos en cada una de las cohortes. En la cohorte de gBRCA más de la mitad de las pacientes reciben  $\geq 3$  líneas de quimioterapia (incluyendo platino) mientras que solo el 30-40% de las pacientes de la cohorte non-gBRCA reciben  $\geq 3$  regímenes de quimioterapia. Globalmente, estos datos nos indican que las pacientes portadoras de una mutación en BRCA están más politratadas que las pacientes no portadoras de mutación. En relación al uso previo de bevacizumab, aproximadamente entre un 24%-27% de las pacientes lo habían recibido en las diferentes cohortes (Tabla 2)

**Tabla 2: Características Clínico-Patológicas de las pacientes.**

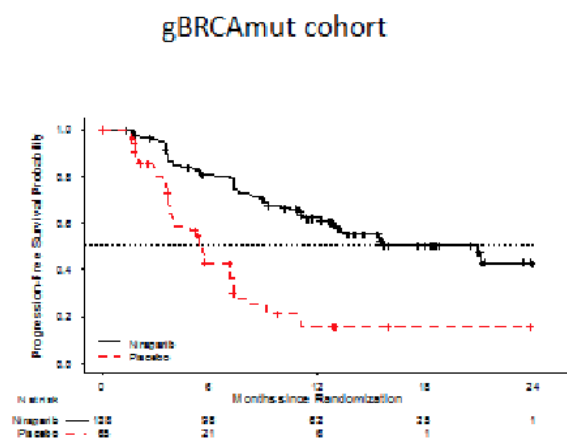
Characteristic	Germline BRCA Mutation		No Germline BRCA Mutation	
	Niraparib (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparib (N=234)	Placebo (N=116)
Median age (range) — yr	57 (36–83)	58 (38–73)	63 (33–84)	61 (34–82)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status — no. (%)				
0	91 (65.9)	48 (73.8)	160 (68.4)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

Cuando se analizan los datos de eficacia en relación al objetivo primario, la SLP, el tratamiento de mantenimiento con niraparib mostró un incremento estadísticamente significativo en la SLP comparado con placebo en las 3 cohortes predefinidas de pacientes (Tabla 3; Figuras 2,3,4)

**Tabla 3: SLP basada en la valoración del IRC en las 3 poblaciones primarias para la valoración de la eficacia.**

	gBRCAmut Cohort N=203		Overall non-gBRCAmut Cohort (HRD-positive, -negative, or unknown) N=350		Non-gBRCAmut Cohort (HRD-positive subgroup) N=162	
	Niraparib (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparib (N=234)	Placebo (N=116)	Niraparib (N=106)	Placebo (N=56)
Median PFS (95% CI)	21.0 (12.9, NE)	5.5 (3.8, 7.2)	9.3 (7.2, 11.2)	3.9 (3.7, 5.5)	12.9 (8.1, 15.9)	3.8 (3.5, 5.7)
Hazard Ratio (HR) (95% CI) <sup>a</sup>	0.27 (0.173, 0.410)		0.45 (0.338, 0.607)		0.38 (0.243, 0.586)	
p-value <sup>b</sup>	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

**Figuras 2, 3, 4: Kaplan- -Meier Curves para SLP**



**Figura 2**

Non-gBRCAmut cohort

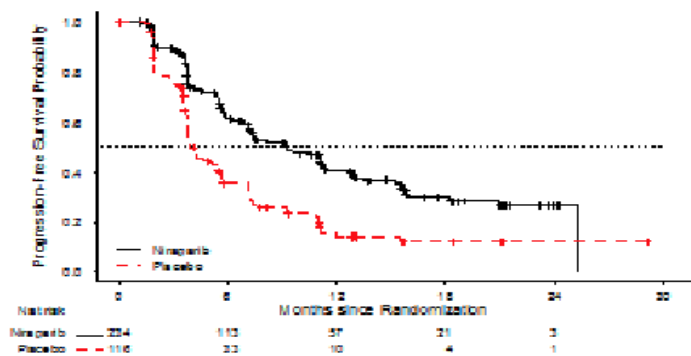


Figura 3

Non-gBRCAmut HRD+ subgroup

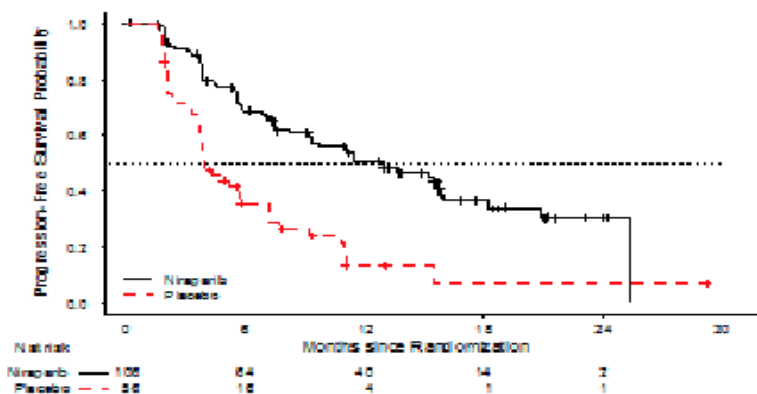


Figura 4

Los resultados del análisis exploratorio para SLP realizado dentro del estudio fueron consistentes con los resultados de SLP observados en las poblaciones primarias para eficacia e incluían los siguientes:

- Análisis combinado( población por intención de tratar): Mediana de SLP (95% IC) en el brazo de niraparib (N=372) fue de 11.3 meses (9.6, 13.5) versus 4.7 meses (3.8, 5.6) en el brazo placebo (N=181) con HR (95% IC) 0.38 (0.303, 0.488).

- En las pacientes incluidas dentro de gBRCAmut cohorte: HR (95% IC) 0.39 (0.226, 0.660) para BRCA1 (N=84 en niraparib y 43 en placebo) y HR (95% IC) 0.12 (0.046, 0.332) para BRCA2 (N=50 en niraparib y 18 en placebo).
- Pacientes incluidas en la cohorte de Non-gBRCAmut: este grupo incluye pacientes con diferentes características moleculares asociadas a su tumor. Los resultados sugieren que todos los pacientes obtienen beneficio de niraparib comparado con el placebo independientemente del estatus de biomarcadores. Sin embargo, diferencias en la magnitud del potencial beneficio se ponen de manifiesto entre los diferentes subgrupos definidos por el estatus de HRD. El menor beneficio se observa en el subgrupo de pacientes HRD-negativo mientras que el mayor beneficio se pone de manifiesto en el subgroup de paciente con mutación somática de BRCA( Tabla 4).

**Tabla 4: SLP basada en la valoración del IRC en las subgrupos exploratorios atendiendo al estatus de BRCA y HRD.**

	Non-gBRCAmut Cohort						Non-gBRCAmut and gBRCAmut Cohorts	
	HRD-negative tumors N=134		HRD-positive tumors with somatic BRCA mutation N=47		HRD-positive tumors with BRCA wildtype N=115		BRCA mutations (germline or somatic) N=250	
	Niraparib (N=92)	Placebo (N=42)	Niraparib (N=35)	Placebo (N=12)	Niraparib (N=71)	Placebo (N=44)	Niraparib (N=173)	Placebo (N=77)
Median PFS (95% CI)	6.9 (5.6,9.6)	3.8 (3.7,5.6)	20.9 (9.7,NE)	11 (2,NE)	9.3 (5.8,15.4)	3.7 (3.3,5.6)	20.9 (13.1,NE)	5.7 (3.9,7.4)
Hazard Ratio (95% CI)	0.58 (0.361,0.922) <sup>a</sup>		0.27 (0.081,0.903) <sup>b</sup>		0.38 (0.231,0.628) <sup>b</sup>		0.26 (0.177,0.393) <sup>a</sup>	
p-value	0.0226 <sup>c</sup>		0.0248 <sup>c</sup>		0.0001 <sup>c</sup>		0.0003 <sup>d</sup>	

De forma adicional se realizó un análisis exploratorio de subgrupos para SLP por parte de IRC ,atendiendo a las características demográficas de las pacientes. No se observaron datos discrepantes con los resultados globales en ninguna de las variables, aunque este análisis debe ser considerado lo que es en su naturaleza, un análisis exploratorio o generador de hipótesis.

En relación a los resultados de los Objetivos secundarios cabe destacar:

- **El análisis de supervivencia global (SG):** en el estudio no se pre-especifica una hipótesis para el análisis de los resultados de SG. La SG se comparó entre los dos brazos en el momento del análisis primario de la SLP. En el momento del corte de datos, 30 de Mayo del 2016, 94 pacientes( 24 en la cohorte de gBRCA y 70 en la cohorte de non-gBRCA) de 553 pacientes aleatorizadas habían fallecido. Los resultados del análisis de la SG en las 3 grupos de población para el análisis primario se encuentran resumidos en la tabla 5.

**Tabla 5: Resultados de la SG.**

	gBRCAmut cohort		non-gBRCAmut cohort			
	Niraparib (n=138)	Placebo (n=65)	HRD+ subgroup		Entire cohort	
			Niraparib (n=106)	Placebo (n=56)	Niraparib (n=234)	Placebo (n=116)
# of deaths	16 (12%)	8 (12%)	23 (22%)	7 (13%)	43 (18%)	27 (23%)
Median (95% CI) (months)	NR (24.5, NR)	NR	NR (28.3, NR)	NR	NR (28.3, NR)	NR (20.2, NR)
HR (95% CI) <sup>†</sup>	0.92 (0.37, 2.32)		1.39 (0.57, 3.42)		0.72 (0.44, 1.18)	

- **El análisis de PROs:** Se evaluaron los *patient-reported outcomes (PROs)* asociados con la Calidad de Vida (QoL) y los síntomas de cada uno de las pacientes a través de los cuestionarios específicos: Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptoms Index (FOSI) and *European Quality of Life Scale 5-Dimensions (EQ-5D-5L)* en todas las pacientes incluidas en el estudio NOVA.

La relación entre el estado de salud y los PROs fue evaluado a través de un análisis transversal de los valores del cuestionario EQ-5D-5L mediante la puntuación del índice denominado: *health utility index (HUI)* . Los resultados mostraron que no había diferencias estadísticamente significativas en la media de los valores de PRO entre las pacientes que recibían niraparib y las que recibían placebo, concluyendo que las pacientes que tras alcanzar una RP o RC al tratamiento con platino inician tratamiento de mantenimiento con niraparib continúan manteniendo su calidad de vida.

En conclusión, niraparib alcanza su objetivo primario en las 3 poblaciones determinadas para el análisis primario de eficacia y en todos los subgrupos exploratorios, incluyendo aquellas pacientes cuyos tumores eran HRD-negativo. Por tanto, la indicación del tratamiento de mantenimiento con Niraparib en toda la población( basada exclusivamente en la respuesta previa al tratamiento con platino) independientemente del estatus de BRCA y de HRD parece ser apropiada. Ahora bien, la presencia de una mutación patogénica o sospechosa patogénica en los genes BRCA constituye la característica molecular mas robusta determinante de la magnitud del potencial beneficio de niraparib comparado con placebo en la población estudiada. El estatus de HRD(sin mutación en BRCA) si bien también puede ser informativo de la magnitud del potencial beneficio de niraparib, parece ser menos sensible que la presencia de mutación en BRCA como biomarcador predictivo.

#### **4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados**

La eficacia de niraparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que se encuentran en respuesta parcial o completa tras el tratamiento con platino por una recaída platino sensible, se ha puesto claramente de manifiesto a través del Estudio de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo ,NOVA. Este estudio muestra una

prolongación estadísticamente significativa de la SLP en las 3 cohortes predefinidas para el análisis primario de eficacia , así como en el análisis exploratorio del resto de los subgrupos. A pesar de que los datos de Supervivencia global son inmaduros, el substancial incremento en la SLP representa un beneficio clínicamente significativo debido a la prolongación del tiempo libre de progresión y con ello a la prolongación del tiempo libre de tratamiento citotóxico.

A pesar de que el beneficio de niraparib se observa en todos los subgrupos, independientemente del estatus de BRCA y de HRD, teniendo en cuenta el valor pronóstico de la presencia de mutación en BRCA en las pacientes con cáncer de ovario( independientemente de las implicaciones familiares, tema que no esta dentro del objetivo de esta exposición) y que la mayor magnitud del potencial beneficio de niraparib se observa en el grupo de pacientes portadoras de mutación patogénica en BRCA, se recomienda conocer el estatus de BRCA de las pacientes para poder informarlas de cual es el beneficio esperado del tratamiento con niraparib.

La implementación de niraparib como tratamiento de mantenimiento para todas las pacientes con una recaída platino sensible de cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio y primario peritoneal, que han alcanzado una respuesta al tratamiento previo con platino, supondría un gran avance en el tratamiento global de estas pacientes, ya que están afectas de una enfermedad no curable y el hecho de retrasar las subsecuentes progresiones y con ello, retrasar el inicio de las siguientes líneas de tratamiento, constituye un importante beneficio clínico. Es importante destacar que hasta la publicación de los resultados del estudio NOVA, solo disponíamos de dos posibles tratamientos de mantenimiento. Por una lado, la administración del tratamiento con bevacizumab junto con un doblete de platino( bien con Gemcitabina o Paclitaxel) por una media de 6 ciclos seguido de bevacizumab de mantenimiento hasta progresión o toxicidad inaceptable. Hay que destacar que este abordaje solo estaría indicado en aquellas pacientes que no hubieran recibido bevacizumab durante el tratamiento de primera línea, hecho que limita el número de pacientes



que se pueden beneficiar, dado el amplio uso de bevacizumab en primera línea de tratamiento. La segunda opción de tratamiento de mantenimiento, esta exclusivamente indicado en las pacientes con mutación germinal o somática en BRCA, que se encuentran en respuesta parcial o completa tras el tratamiento con platino. Si tenemos en cuenta que aproximadamente solo un 20% de las pacientes con cáncer epitelial de ovario son portadoras de mutación patogénica en BRCA, con este abordaje dejaríamos a la gran mayoría de pacientes sin la opción de un tratamiento de mantenimiento. Así las cosas, la llegada de niraparib como tratamiento de mantenimiento para todas las pacientes con cáncer epitelial de ovario resuelve una necesidad no cubierta hasta la fecha.

#### **4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones**

No se han realizado meta-análisis ni revisiones sistemáticas sobre niraparib hasta la fecha.

#### **4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias**

Niraparib está recomendado con un nivel 2A como tratamiento de mantenimiento en las pacientes con cáncer epitelial de ovario en recaída platino sensible y en respuesta al platino en las guías de las NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Versión 4.2017

Dada la reciente aprobación de Niraparib en Europa, 20 de Noviembre del 2017, aun no esta incorporada su indicación en ninguna guía clínica.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Tabla 6. Comparación con otros medicamentos similares				
Nombre	Fármaco en evaluación	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4
Presentación	Niraparib	Olaparib	Bevacizumab	
Posología	300mg/día: 3 capsulas de 100mg una vez al día, vía oral e independientemente de la comida.	400mg/12h. Se administran vía oral 8 capsulas de 50mg cada 12 horas. Se recomienda la toma 1 horas después de las comidas y no comer en las 2 horas siguientes a la toma de la medicación.	15mg/kg administrado vía Intravenoso cada 21 días en combinación con carboplatino/gemcitabina o carboplatino/paclitaxel por un total de 6-10 ciclos de tratamiento seguido de bevacizumab de mantenimiento a 15mg/kg como agente único.	
Características diferenciales	Indicado como tratamiento de mantenimiento en las pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, tras haber alcanzado respuesta parcial o completa a la quimioterapia con platino. La indicación se establece independientemente del status de BRCA u otro biomarcador.	Indicado como tratamiento de mantenimiento <b>exclusivamente en</b> las pacientes con cáncer seroso papilar de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal <b>portadoras de mutación patogénica germinal o somática en BRCA 1 o BRCA 2</b> que hayan alcanzado respuesta parcial o completa a la quimioterapia con platino.	El tratamiento con bevacizumab se incorpora al tratamiento de quimioterapia con platino en las pacientes con recaída platino sensible. Una vez que hayan alcanzado la respuesta máxima esperada, se suspende el tratamiento con quimioterapia y las pacientes continúan con bevacizumab de mantenimiento. Indicado exclusivamente en las pacientes que no hubieran recibido bevacizumab como parte del tratamiento de 1º línea.	

#### **4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica**

##### **4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales**

El 27 de Marzo del 2017, la FDA aprobó la indicación del Niraparib ( ZEJULA <sup>TM</sup> ) como tratamiento de mantenimiento para las pacientes con una recaída platino sensible de su cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que habían alcanzado una respuesta parcial ( RP) o una respuesta completa( RC) tras el tratamiento de quimioterapia basado en Platino. La dosis recomendada de Niraparib es 300mg administrado vía oral, una vez el día y sin relación con la comida. El tratamiento está indicado hasta progresión de la enfermedad y/o toxicidad inaceptable.

El 20 de Noviembre ha aprobado ZEJULA como tratamiento de mantenimiento para todas las pacientes con una recaída platino sensible de carcinoma seroso de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal con una RP o RC tras el tratamiento con platino, independientemente de la presencia o no de mutación patogénica en los genes BRCA 1/2 u otro biomarcador. De esta forma ZEJULA se convierte en el primer inhibidor de las enzimas poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 1/2 aprobado en Europa para todas las pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, independientemente de la presencia o no de mutación patogénica en los genes BRCA 1/2 u otro biomarcador.

La dosis inicial aprobada de ZEJULA es 300 mg una vez al día. Ahora bien acorde al sumario Europeo del producto (SmPC), en pacientes con un peso inferior a 58 kg, se puede considerar una dosis inicial de 200 mg una vez al día, esta fue la dosis mas frecuentemente administrada durante el desarrollo del estudio Fase 3 NOVA.

##### **4.6.2. Categorización**

En la actualidad el niraparib ( ZEJULA <sup>TM</sup>) esta aprobado por la CE como tratamiento de mantenimiento para las pacientes con cáncer seroso papilar de alto grado de

ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que cumplan los siguientes requisitos:

- Pacientes que hayan recibido al menos 2 líneas de quimioterapia basada en platino.
- Pacientes que presenten una recaída platino sensible a la penúltima línea de platino, es decir, que hayan transcurrido al menos 6 meses desde el último ciclo de platino y el diagnóstico de la recidiva
- Pacientes que hayan alcanzado una respuesta parcial o completa a la última línea de quimioterapia basada en platino

La única diferencia con la aprobación de la FDA es que esta agencia no limita el tipo histológico de cáncer de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal a la histología de seroso de alto grado.

#### **4.6.3. Innovación**

El niraparib ( ZEJULA™) representa el primer inhibidor de PARP que ha obtenido en la CE la aprobación como tratamiento de mantenimiento para todas las pacientes con cáncer seroso papilar de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal independientemente del estatus de BRCA u otro biomarcador. Es el primer fármaco que atiende una necesidad no cubierta en cáncer de ovario en recaída y es el prolongar de forma clínicamente significativa la SLP de las pacientes.

#### **4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado**

La indicación de niraparib es para todas las pacientes con cáncer seroso papilar de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario en recaída en platino sensible y en respuesta al tratamiento previo con platino, independientemente del estatus de BRCA y de HRD. Ahora bien dada la mayor magnitud del beneficio en las pacientes portadoras de mutación patogénica en BRCA y las implicaciones pronósticas de la

presencia de la misma, se recomienda continuar testando para BRCA a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario.

#### **4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento**

El impacto de Niraparib desde un punto de vista médico es altamente relevante, ya que pasa a cubrir un espacio terapéutico vacío hasta la fecha. Cuando se produce una recaída de un cáncer de ovario la curación ya no es posible y en las pacientes entran en una sucesión de recaídas y líneas de quimioterapias, con los efectos adversos que ello conlleva. La mayoría de las pacientes, en cada una de las líneas de quimioterapia, reciben una media de 6 ciclos de tratamiento, número con el cual se alcanza en la mayoría de los casos, la respuesta objetiva máxima esperada. Tras dichos ciclos, se suspende el tratamiento y la paciente entra en programa de revisiones periódicas. El objetivo de dichos tratamientos es el control la enfermedad, prolongando la SLP y la supervivencia. Importante destacar que con las sucesivas progresiones de la enfermedad, los tiempos libres de recaída y por tanto libres de tratamiento son menores con los cual, las pacientes permanecen también menos tiempo libres de tratamientos citotóxicos y de efectos adversos.

De tal forma, que el advenimiento de un fármaco como terapia de mantenimiento que consigue prolongar de manera sustancial la supervivencia libre de enfermedad, sin deteriorar la calidad de vida, supondrá un cambio relevante en la evolución y pronóstico de las enfermas con recaída platino sensible de un cáncer de ovario.

El 80% de las pacientes con cáncer epitelial de ovario van a presentar una recidiva de la enfermedad y el 65% de ellas van a ser platino sensible. Las pacientes que obtengan una respuesta objetiva al tratamiento de platino se pondrán beneficiar del

tratamiento de niraparib, y eso supone un 50%-60% de las pacientes con recaída platino sensible.

#### **4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)**

Si tenemos presente que la administración de niraparib como tratamiento de mantenimiento, reduce el riesgo de recurrencia en un 73% y un 55% en aquellas pacientes con y sin mutación germinal BRCA respectivamente, aquellas pacientes que no lo reciban, se verán privadas de un beneficio clínico significativo, enfrentándose a periodos libres de enfermedad menos prolongados, que aquellas pacientes de las mismas características tratadas con niraparib.

#### **4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia**

##### **4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad**

Los efectos adversos mas frecuentes de grado 1-4 que ocurren en  $\geq 10\%$  de los pacientes al menos en 1 brazo, se muestran en la Tabla 7.

En el total de pacientes tratados con niraparib, las nauseas fue el efecto adverso mas frecuente, ocurriendo en un 74% de los pacientes comparado con una incidencia del 35% en el grupo placebo. La trombocitopenia y la anemia ocurrieron en el 61% y 50% respectivamente en el brazo de niraparib. Únicamente el efecto adverso de dolor abdominal ocurrió de forma mas frecuente en el grupo placebo y ello esta probablemente relacionado con el hecho de que las pacientes en el grupo de niraparib tienen un mejor control de la enfermedad. La hipertensión de grado 1-4 ocurrió en un 20% de los pacientes en el brazo de niraparib comparado solo con un 5% en el brazo placebo. Este tipo de efecto adverso se ha descrito únicamente con

niraparib cuando se compara con el perfil de toxicidad de otros inhibidores de PARP.

**Tabla 7: Efectos Adversos de G1-4 en el estudio NOVA  $\geq 10\%$**

	Niraparib N=367			Placebo N= 179		
	gBRCAm	Non-gBRCA	Total	gBRCAm	Non-gBRCAm	Total
Preferred term	N=136 (%)	N=231 (%)	N=367 (%)	n=65 (%)	N=116 (%)	N=179 (%)
Any AE	136 (100)	231 (100)	367 (100)	61 (94)	110 (95)	171 (96)
Nausea	105 (77)	165 (71)	270 (74)	22 (34)	40 (34)	62 (35)
Thrombocyto- penia	96 (71)	128 (55)	224 (61)	2 (3)	7 (6)	9 (5)
Fatigue/Asthenia	79 (58)	130 (56)	209 (57)	22 (34)	51 (44)	73 (41)
Anemia	72 (53)	114 (49)	186 (50)	5 (8)	7 (6)	12 (7)
Vomiting	54 (40)	72 (31)	126 (34)	10 (15)	19 (16)	29 (16)
Constipation	51 (38)	94 (41)	146 (40)	12 (18)	24 (21)	36 (20)
Leukopenia (incl. neutropenia)	49 (36)	74 (32)	123 (34)	11 (17)	9 (8)	20 (11)
Headache	48 (36)	48 (21)	96 (26)	5 (8)	15 (13)	20 (11)
Abdominal pain	45 (33)	76 (33)	121 (33)	24 (37)	46 (40)	70 (39)
Neutropenia	42 (31)	69 (30)	111 (30)	6 (9)	5 (4)	11 (6)
Hypertension	31 (23)	42 (18)	73 (20)	5 (8)	4 (3)	9 (5)
Decreased appetite	29 (21)	61 (26)	90 (25)	9 (14)	17 (15)	26 (15)
Insomnia	26 (19)	74 (32)	100 (27)	5 (8)	9 (8)	14 (8)
Dyspnea	25 (18)	50 (22)	75 (20)	3 (5)	12 (10)	15 (8)
Anxiety	19 (14)	23 (9)	42 (11)	7 (11)	5 (4)	12 (7)

Cuando nos centramos en las toxicidades de G3/4, las citopenias son los efectos adversos mas frecuentes, con una incidencia de trombocitopenia, anemia y neutropenia del 34%, 25%, 21% respectivamente en el grupo placebo comparado con el 0.6% de trombocitopenia, 0% anemia y 2% de neutropenia en el grupo de placebo. Cabe también destacar un 9% de hipertensión en el brazo de niraparib comparado con el 2% en el brazo de placebo.

Un efecto adverso de especial relevancia con los tratamiento de Inhibidores de PARP es el potencial desarrollo de Síndrome mielodisplásico (SMD) o Leucemia

mieloblástica aguda (LMA). En el estudio NOVA hubo 5 pacientes tratadas con niraparib (1.4%) y 2 pacientes en el grupo placebo (1,1%) que desarrollaron SMD o LMA. La incidencia total de SMD o LMA en los 751 pacientes tratados hasta la fecha con niraparib en los diferentes estudios es de 0.9%.

En el estudio NOVA 54 pacientes (15%) y 4 pacientes (2%) discontinuaron niraparib y placebo respectivamente, debido a efectos adversos. La incidencia de efectos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento y a la reducción de la dosis, ocurrieron en un número substancialmente mayor en el grupo de niraparib (Tabla 8). Sin embargo, hay que destacar que las modificaciones y reducciones de dosis, en más de la mitad de las pacientes fueron debidas de forma casi exclusiva a las citopenias, es decir, trombocitopenia, anemia y neutropenia. Adicionalmente, hay que resaltar que la mayoría de las modificaciones (90%) ocurrían en los primeros 3 meses de tratamiento, de tal forma que típicamente aquellas pacientes que requirieron reducción de dosis, fueron capaces de alcanzar su dosis individual tolerable en el ciclo 4º y permanecer en dicha dosis durante toda la duración del tratamiento, en la mayoría de los casos, meses.



**Tabla 8: Interrupción y modificaciones de dosis en el estudio NOVA**

	Niraparib			Placebo		
	gBRCAm n=136 (%)	Non-gBRCA n=231 (%)	Total n=367 (%)	gBRCAm N=65 (%)	Non-gBRCA N=114 (%)	Total N=179 (%)
Any AE leading to discontinuation.	18 (13)	36 (16)	<b>54 (15)</b>	1 (2)	3 (3)	<b>4 (2)</b>
AE leading to dose interruption	93 (68)	151 (65)	<b>244 (66)</b>	10 (15)	16 (14)	<b>26 (15)</b>
AE leading to dose reduction (200 mg qd)	108 (79)	175 (76)	<b>253 (69)</b>	3 (5)	7 (6)	<b>9 (5)</b>
AE leading to second dose reduction (100 mg qd)	54 (40)	74 (32)	<b>128 (35)</b>	1 (2)	3 (3)	<b>4 (2)</b>

#### 4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

**Tabla 4. Resultados de toxicidad grado 3-4 y otras toxicidades grado 2 relevantes en el estudio:**

**Referencia:**

Toxicidad grado 3-4	Niraparib N (%)	Olaparib Capsulas ( Protocolo 19) N (%)	Olaparib Tabletas( SOLO-2)
<b>HEMATOLÓGICA</b>			
-Anemia	93(25%)	7(5%)	36(18%)
- Neutropenia	72(21%)	5(4%)	8(4%)
- Trombopenia	124(34%)	1paciente	2(1%)

#### 4.7.3. Poblaciones especiales

- **Embarazo:**

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción ZEJULA puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas, sin embargo, no hay datos acerca del uso de ZEJULA en mujeres embarazadas.

- **Población geriátrica:**

En el estudio NOVA, 35% de las pacientes eran de una edad  $\geq 65$  años y un 8% con una edad  $\geq 75$  años. No se apreciaron diferencias en términos de seguridad ni efectividad en este grupo de pacientes comparado con la población más joven, sin embargo no se puede excluir completamente una mayor sensibilidad en algunas pacientes de edad avanzada.

- **Insuficiencia Renal:**

En pacientes con una insuficiencia renal leve (CLcr:60 to 89 mL/min) o moderada (CLcr:30 to 59 mL/min) atendiendo al aclaramiento renal medido por la fórmula de Cockcroft-Gault, no se requiere un ajuste de la dosis de ZEJULA. En casos de insuficiencia renal severa la seguridad de ZEJULA es desconocida.

- **Insuficiencia Hepática**

En caso de insuficiencia hepática leve según los criterios del Instituto Nacional del Cáncer (Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) criteria), no es necesario modificación de la dosis de ZEJULA. Por el contrario, en casos de pacientes con una insuficiencia moderada o severa, la seguridad de ZEJULA es desconocida.

## 5. CONCLUSIONES

El cáncer epitelial de ovario es la quinta causa de muerte por cáncer entre las mujeres y representa el 5% de todas las muertes por cáncer.

Aunque el 80% de las pacientes van a responder al tratamiento inicial basado en cirugía de citoreducción seguida de quimioterapia con platino y taxanos, también la gran mayoría de ellas van a presentar una recaída o recurrencia de la enfermedad. En aproximadamente el 65% de las pacientes esta recaída va a ser una recaída platino sensibles ( $< 6$  meses desde la última dosis de platino) y se las considera, de forma general, candidatas a recibir un nuevo tratamiento basado en platino. A pesar de que el 50% de ellas volverán a responder al platino, las subsecuentes recaídas son inevitables, de tal forma que las pacientes sufren

múltiples recurrencias, acortándose de forma progresiva los tiempos entre ellas y acaban recibiendo múltiples líneas de tratamiento (incluyendo regímenes basados en platino) durante el curso de su enfermedad. Teniendo esto presente, la posibilidad de disponer de un tratamiento de mantenimiento capaz de prolongar la supervivencia libre de progresión constituye un hito en la evolución terapéutica de estas pacientes. Este cambio a día de hoy viene determinado por la incorporación de niraparib( ZEJULA<sup>TM</sup>) a nuestro armamentario terapéutico. La administración de ZEJULA a las pacientes con una recaída platino sensible que han alcanzado una respuesta parcial o completa a la última línea de platino, prolonga de forma estadística y clínicamente significativa la SLP. La administración de ZEJULA reduce el riesgo de progresión o muerte en un 73% y un 55% en las pacientes portadoras y no portadoras de una mutación patogénica en BRCA respectivamente comparado con las pacientes que no reciben dicho tratamiento. De esta forma, ZEJULA se convierte en el primer inhibidor de las enzimas poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 1/2 aprobado en Europa para todas las pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, independientemente de la presencia o no de mutación patogénica en los genes BRCA 1/2 u otro biomarcador.

## 6. RECOMENDACIONES FINALES

En base los resultados del estudio NOVA detallados de forma extensa en este documento, niraparib ( ZEJULA<sup>TM</sup>) debería ser aprobado como tratamiento de mantenimiento para las pacientes con cáncer seroso papilar de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que cumplan los siguientes requisitos:

- Pacientes que hayan recibido al menos 2 líneas de quimioterapia basada en platino.
- Pacientes que presenten una recaída platino sensible a la penúltima línea de platino, es decir, que hayan transcurrido al menos 6 meses desde el último ciclo de platino y el diagnóstico de la recidiva

- Pacientes que hayan alcanzado una respuesta parcial o completa a la última línea de quimioterapia basada en platino

## 7. BIBLIOGRAFÍA

Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-92.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, 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;15:852-61.

Eric Pujade-Lauraine, Jonathan Ledermann, Frederic Selle 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 Sep;18(9):1274-1284.

Carol Aghajanian, Stephanie V. Blank, Barbara A. Goff 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* 2012;30:2039-2045

Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ et al. 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 Jun;18(6):779-791

Shahneen K Sandhu, William R Schelman, George Wilding et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 882–92

M.R. Mirza, B.J. Monk, J. Herrstedt, et al Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.

A.M. Oza, U.A. Matulonis, S. Malander .Quality of Life in Patients with Recurrent Ovarian Cancer (OC) Treated with Niraparib: Results from the ENGOT-OV16/NOVA Trial. Abstract 3057. ESMO; 2017 Sep 8-12; Madrid, Spain

Wang J et al. The Exposure-Response Relationship of Niraparib in Patients with gBRCAmut and Non-gBRCAmut: Results from the ENGOT-OV16/NOVA Trial. ESMO;

2017 Sep 8-12; Madrid, Spain.

Michel Fabbro , Kathleen Moore, Anne Dorum et al. Safety and Efficacy of Niraparib in Elderly Patients (Pts) with Recurrent Ovarian Cancer (OC). ESMO; 2017 Sep 8-12; Madrid, Spain.

#### **8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES**

El autor de este informe de posicionamiento terapéutico declara haber participado en Advisory Board organizados por TESARO, ASTRA-ZENEA y ROCHE, así como ha participado como Speaker en reuniones organizadas por las compañías antes citadas.