

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Olaparib (Lynparza®) como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado con mutación BRCA1/2 de trompa de Falopio o peritoneal primario que estén en respuesta tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino

1. RESUMEN:

El cáncer epitelial de ovario es el tumor ginecológico más letal. Constituye una familia de entidades formada por el carcinoma seroso papilar de alto grado (tipo más frecuente), seroso papilar de bajo grado, carcinoma de células claras, carcinoma endometroide y mucinoso. Alrededor de 70% de los diagnósticos se realizan en estadios avanzados, lo que supone que estas pacientes, a pesar de una buena respuesta inicial al tratamiento en el momento del diagnóstico tendrán recidivas en un porcentaje cercano al 80% y la supervivencia global a 5 años es inferior al 40%. La mutación en BRCA1/2 supone una mayor sensibilidad a la quimioterapia basada en platino (pQT) y mejor pronóstico de las pacientes portadoras. Se estima que las mutaciones en la línea germinal ocurren hasta en el 14,5% de los casos y un 7% adicional en la línea somática.

Hasta la fecha tras la cirugía y pQT, el único tratamiento de mantenimiento aprobado con independencia del estatus mutacional era bevacizumab. En base a los buenos resultados obtenidos con inhibidores de PARP en recaída es lógico plantearse cuál sería el potencial beneficio como tratamiento de mantenimiento al diagnóstico en pacientes con mutación en BRCA1/2.

2. TÍTULO:

Olaparib (Lynparza®) en comprimidos como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación BRCA1/2 (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario que estén en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Agosto 2019

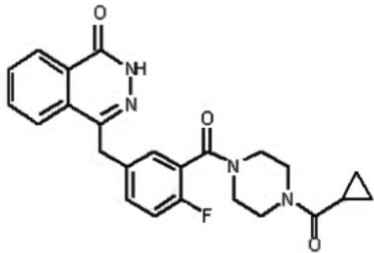
4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

4.1. Ficha técnica del fármaco.

4.1.1. Nombre genérico: Olaparib

4.1.2. Nombre comercial: Lynparza

4.1.3. Estructura química:



4.1.4. Indicación clínica evaluada:

Olaparib (Lynparza®) en comprimidos como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación BRCA1/2 (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario que estén en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.

4.1.5. Laboratorio: AstraZeneca AB.

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Agente antineoplásico. Código ATC:L01XX46 (WHO)

4.1.7. Vía de administración: Vía oral

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

4.1.9. Presentaciones y precios

Comprimidos de 150 mg y 100mg

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción.

Olaparib es un inhibidor potente de los enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1, PARP-2, y PARP-3) humanos y se ha demostrado que inhibe el crecimiento de líneas celulares tumorales seleccionadas in vitro y el crecimiento de tumores in vivo, ya sea como tratamiento en monoterapia o en combinación con quimioterapias establecidas.

Los PARP son necesarios para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN y un aspecto importante de la reparación inducida del PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, el PARP se automodifique y se disocie del ADN para facilitar el acceso de los enzimas de reparación por escisión de bases (BER). Cuando Lynparza se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. Durante la replicación de células, esto produce roturas bicatenarias (DSB) del ADN cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN. En células

normales, la reparación por recombinación homóloga (HRR), que requiere los genes funcionales BRCA1 y 2, es eficaz a la hora de reparar estas roturas bicatenarias del ADN. En ausencia de BRCA1 o 2 funcionales, las DSB del ADN no se pueden reparar mediante la HRR. En su lugar, se activan vías alternativas y propensas a los errores, como la unión de extremos no homólogos (NHEJ), que ocasiona una mayor inestabilidad genómica. Tras varias rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar niveles no tolerables y dar como resultado la muerte de las células cancerosas, ya que las células cancerosas presentan una elevada carga de daños del ADN con respecto a las células normales.

4.2.2 Posología y forma de administración.

La dosis recomendada de Lynparza es 300 mg (2 comprimidos 150 mg) dos veces al día, todos los días, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg al menos una hora después de las comidas, y abstenerse de comer preferiblemente hasta dos horas más tarde.

En caso de requerir reducción de dosis, la primera reducción de dosis recomendada es a 500 mg /día (1 comprimido 150 mg y 1 comprimido 100mg c/12h). Si se requiere una reducción adicional se podría considerar una reducción a 400 mg /día (2 comprimidos 100mg c/12h)

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min), se recomienda ajustar la dosis de Olaparib. No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh), no se requiere ajuste de dosis. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Pacientes de edad avanzada. Se dispone de datos clínicos limitados en pacientes de 75 años y mayores. Un análisis de población de los datos disponibles no ha encontrado ninguna relación entre las concentraciones plasmáticas de olaparib y la edad de la paciente.

Peso. No existen datos en pacientes obesas (IMC > 30 kg/m²) o en pacientes con peso inferior al normal (IMC < 18 kg/m²). Un análisis de población de los datos disponibles no ha encontrado evidencias de que el peso de la paciente afecte a las concentraciones plasmáticas de olaparib.

Ajustes de dosis para la administración concomitante con inhibidores del CYP3A. No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes ni moderados del CYP3A y se deben considerar agentes alternativos. Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente o moderado del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de olaparib.

4.2.3 Reacciones adversas

La toxicidad de Olaparib en el estudio SOLO1 está en línea con la toxicidad conocida en estudios previos.

Toxicidad de Olaparib en estudio SOLO 1

Table 2. Summary of Adverse Events.*

Adverse Event	Olaparib (N = 260)		Placebo (N = 130)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any	256 (98)	102 (39)	120 (92)	24 (18)
Nausea	201 (77)	2 (1)	49 (38)	0
Fatigue or asthenia	165 (63)	10 (4)	54 (42)	2 (2)
Vomiting	104 (40)	1 (<1)	19 (15)	1 (1)
Anemia†	101 (39)	56 (22)	13 (10)	2 (2)
Diarrhea	89 (34)	8 (3)	32 (25)	0
Constipation	72 (28)	0	25 (19)	0
Dysgeusia	68 (26)	0	5 (4)	0
Arthralgia	66 (25)	0	35 (27)	0
Abdominal pain	64 (25)	4 (2)	25 (19)	1 (1)
Neutropenia‡	60 (23)	22 (9)	15 (12)	6 (5)
Headache	59 (23)	1 (<1)	31 (24)	3 (2)
Dizziness	51 (20)	0	20 (15)	1 (<1)
Decreased appetite	51 (20)	0	13 (10)	0
Upper abdominal pain	46 (18)	0	17 (13)	0
Dyspepsia	43 (17)	0	16 (12)	0
Cough	42 (16)	0	28 (22)	0
Back pain	40 (15)	0	16 (12)	0
Dyspnea	39 (15)	0	7 (5)	0
Thrombocytopenia§	29 (11)	2 (1)	5 (4)	2 (2)
Led to discontinuation of intervention	30 (12)	NA	3 (2)	NA
Led to dose reduction	74 (28)	NA	4 (3)	NA
Led to dose interruption	135 (52)	NA	22 (17)	NA

4.2.4 Farmacología

No se han encontrado diferencias ni en la efectividad ni en la toxicidad producida por las cápsulas o comprimidos. Sin embargo, el Estudio 24 que comparaba ambas formulaciones puso de manifiesto la existencia de diferencias en la biodisponibilidad de las dos presentaciones de olaparib. Se enumeran en el siguiente gráfico. Por este motivo se desaconseja totalmente intercambiar ambas presentaciones. En el uso de cada formulación se deben seguir estrictamente las especificaciones concretas de cada una.

Figura 0. Diferencias en la farmacocinética y biodisponibilidad de las cápsulas y comprimidos de olaparib. Estudio 24. Moore The Oncologist 2018

Table 1. Comparison of olaparib capsule and tablet pharmacokinetics and bioavailability during the dose-expansion phase

Characteristic	300 mg BID tablet (n = 17), mean (range)	400 mg BID tablet (n = 10), mean (range)	400 mg BID capsule (n = 17), mean (range)
C _{max,ssr} µg/mL	9.37 (2.28–14.7)	12.0 (8.45–16.9)	6.36 (3.88–13.3)
AUC _{0–12,ssr} µg × h/mL	58.4 (23.1–96.0)	72.8 (44.8–106)	41.5 (18.7–147)
C _{min,ssr} µg/mL	1.84 (0.34–3.83)	2.01 (0.76–3.61)	1.04 (0.23–8.49)

Only patients remaining on the starting dose at day 29 were included in the summary statistics. All data are expressed as geometric mean (range). Abbreviations: AUC_{0–12,ssr} area under the concentration-time curve from 0 to 12 hours at steady state; BID, twice daily; C_{max,ssr} maximum concentration at steady state; C_{min,ssr} minimum concentration at steady state. Data represent Group 6 from Mateo et al., 2016 [28].

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

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

Según la valoración de beneficio clínico de la ESMO situaríamos a Olaparib en su indicación como tratamiento de mantenimiento tras respuesta a primera línea de QT con platino en cáncer de ovario de alto grado estadio III-IV y mutación en BRCA1/2 en un nivel 1A para terapias curativas. Incremento de SLP (objetivo primario) con un HR < 0,65 en estudio sin datos maduros para supervivencia.

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

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

El estudio SOLO 1 es un estudio fase III randomizado doble ciego que explora la eficacia del tratamiento de mantenimiento con olaparib tras respuesta a primera línea de pQT en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado (estadio III ó IV) portadoras de mutación en BRCA1/2.

Se randomizaron 391 pacientes de las 1084 incluidas a recibir bien tratamiento con olaparib 2 comprimidos 150mg c/12h (260 pacientes) bien tratamiento con placebo (131 pacientes). Las pacientes debían haber sido sometidas a cirugía con intención de realizar citorreducción óptima al diagnóstico o tras neoadyuvancia (no fueron elegibles las pacientes sometidas a más de una cirugía de citorreducción). La respuesta tras finalizar la quimioterapia basada en platino, previa a la inclusión en el ensayo debía de ser respuesta completa (RC) ó respuesta parcial (RP). No siendo elegibles las pacientes cuya respuesta radiológica se había considerado enfermedad estable (EE). Las pacientes que presentaban niveles de CA 125 elevados requerían una segunda determinación a partir de los 7 días de la primera. En esta situación, las pacientes eran elegibles si los niveles se mantenían elevados pero sin incremento mayor del 15%.

Una primera reflexión que debemos de considerar es el hecho de que en un porcentaje importante de pacientes se realiza una citorreducción óptima (R0) (75% de las pacientes sometidas a cirugía de entrada y el 82% de las pacientes con cirugía de intervalo), por lo que en el TAC postquirúrgico no se debería objetivar enfermedad hecho relevante a la hora de valorar la respuesta al tratamiento, ya que en estas pacientes la única valoración posible radiológica sería progresión de enfermedad (PE).

Por otro lado la ausencia de PE engloba tanto RC, RP como EE. En este estudio las pacientes que presentaron EE como mejor respuesta a platino fueron excluidas del estudio, lo que selecciona a las pacientes con mutación en BRCA1/2 con mejor respuesta a recibir

tratamiento con olaparib.

Las pacientes debían haber recibido al menos 4 ciclos de QT (pQT), con un máximo de 9 ciclos, la mayoría de las pacientes recibieron 6 ciclos de QT. No se permitía la administración de Bevacizumab previa a la inclusión en el estudio.

Para las pacientes con mutación conocida en BRCA germinal (gBRCA) o somática (sBRCA) se confirmó de forma centralizada en sangre periférica con el *Myriad Integrated BRCA* Analysis o el BGI test para las pacientes chinas. Se incluyeron las pacientes que presentaban mutación en BRCA y mutaciones con pérdida de función BRCA, no siendo incluidas las pacientes con variantes de significado incierto o desconocido y polimorfismos sin pérdida de función. Se incluyeron 210 pacientes de las 215 pacientes en las que se confirmó la mutación de forma centralizada. Además se analizaron de forma prospectiva 840 pacientes, 181 de las cuales se incluyeron en el estudio tras confirmar la mutación gBRCA mediante el test de Myriad.

La duración de dos años se estableció en base a que la mediana SLP está en torno al año y un incremento de 8 meses era clínicamente relevante. Se ha de tener en cuenta que en pacientes con mutación en BRCA la SLP esperada sin tratamiento de mantenimiento es mayor al año, cercana a los 2 años, por lo que se ha infraestimado la SLP de estas pacientes. Por otro lado, no hay datos sobre el posible efecto beneficioso mantenimientos más cortos. Como se muestra más adelante el beneficio del tratamiento se observa desde los tres primeros meses de forma estadísticamente significativa y se mantiene más allá de los dos años, no habiéndose alcanzado la mediana de SLP en la rama de olaparib con un seguimiento mayor de los 50 meses. Las pacientes sin evidencia de enfermedad recibieron tratamiento durante 2 años. Las pacientes con enfermedad en el TAC basal que estaban en repuesta podían continuar tratamiento más allá de 2 años a criterio del investigador en ausencia de razón para parar el tratamiento (26 pacientes randomizadas a olaparib de las cuales el 50% continuaban el tratamiento en el momento del análisis. 3 pacientes en el brazo placebo de las que sólo 1 continuaba tratamiento). En caso de progresión el tratamiento debía finalizarse, aunque una enmienda estableció que a criterio del investigador las pacientes con progresión podían continuar con el tratamiento si el investigador lo consideraba adecuado. No hay datos del número de pacientes que continuaron el tratamiento en estas condiciones. En caso de toxicidad GIII persistente las pacientes debían discontinuar el tratamiento.

En el estudio se estableció que para que el análisis de la SLP tuviera un poder estadístico adecuado (90% HR 0,62) debían de ocurrir 206 eventos para lo que se calculó $n=344$ randomización (2:1) y un análisis con 60% de madurez de datos. Se incluyeron 391 pacientes y se realizó el análisis con 198 eventos que traducía 50% de madurez de los datos.

Se estratificó según tipo de respuesta a la quimioterapia previa con platino (RC vs RP) según criterios RECIST en el TAC realizado al finalizar la QT, en base a la opinión del investigador. Es confuso el porcentaje tan grande de paciente en RC tras la QT teniendo en cuenta que al 75% de las pacientes se les había realizado una citorreducción R0. Si bien es verdad, que se realiza además un análisis exploratorio (no estaba definido al inicio del estudio) con las pacientes que presentaban enfermedad residual tras la pQT.

Los cinco países más reclutadores fueron EE.UU, Italia, España, Canadá y Corea del Sur.

La mediana de edad de las pacientes incluidas fue de 53 años en ambos brazos. En general las características de las pacientes estaban bien balanceadas en ambas ramas de tratamiento. El 13,5% de las pacientes que recibieron olaparib tenían más de 65 años frente al 14,5% de la rama placebo. La mayoría de las pacientes tenían excelente situación (PS=0), una minoría de pacientes presentaban PS 1 en el momento de la inclusión (23,1% en la rama

de olaparib y 19,1% en la rama placebo). Llama la atención que casi el 10% de las paciente en cada rama tenían un tumor moderadamente diferenciado (GII). Mientras que la distribución en ambas ramas de estadio IIIC era similar (69%), las pacientes que recibieron placebo tenían un porcentaje mayor de estadios IV (19,8 vs 15,4%). La distribución de pacientes según el estatus mutacional estaba ligerante disbalanceada (BRCA1/BRCA2: 73,5/25,4% en las pacientes que recibieron olaparib; 69,5/30,5% en las pacientes de la rama placebo).

La distribución por ramas según el tipo de cirugía era similar. Se hizo cirugía al diagnóstico en 63% de las pacientes, y alrededor del 75% de las mismas fueron clasificadas como citorreducción sin enfermedad residual macroscópica. El 35% de las pacientes incluidas en el estudio fueron sometidas a cirugía de intervalo tras neoadyuvancia, en las cuales se consiguió R0 en el 82% de las mismas. Este hecho sugiere que los cirujanos de los centros que participaron eran cirujanos expertos, lo cual no es la media habitual en nuestro medio. Se sabe que la enfermedad residual en el TAC postquirúrgico puede ser un factor pronóstico relevante ante la discordancia entre la enfermedad residual en cirugía y TAC.

En ambas ramas las pacientes recibieron 6 ciclos como número más frecuente. Sin embargo, las pacientes en la rama de olaparib recibieron hasta 9 ciclos en mayor porcentaje 8,8 vs 5,3%.

En la rama que recibía olaparib, el 47,3% completó el tratamiento 2 años y en 19,6% se suspendió por PE. En la rama placebo el 26,9% de las pacientes completó el tratamiento 2 años y el 60% presentó PE. Cuando se realizó el análisis de los datos el 70% de las pacientes en cada rama seguía en el estudio y solo el 5% de las pacientes en la rama de olaparib continuaba tratamiento frente al 0,8% de las pacientes en tratamiento con placebo.

Los tratamientos subsiguientes a la progresión fueron: QT basada en platino (22,3% en la rama de olaparib y 38,2% en la rama placebo), QT y bevacizumab (12% en la rama de olaparib, 20,7% en la rama placebo), inhibidor de PARP (7,7% en la rama de olaparib vs 37,4% en la rama placebo).

El objetivo primario del estudio era determinar la supervivencia libre de progresión (SLP) en las pacientes que recibían olaparib en comparación con las pacientes que recibieron placebo. Se definió SLP como el tiempo transcurrido desde la randomización de la pacientes hasta la progresión según criterios RECIST ó muerte.

Los datos de SLP se detallan a continuación:

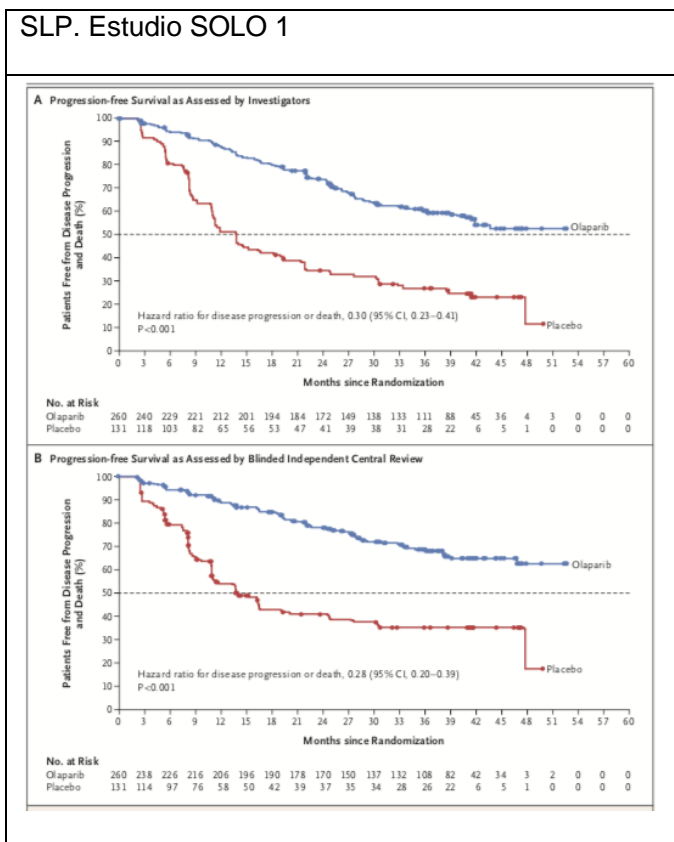
Datos SLP del estudio SOLO 1		
	Olaparib N=260	Placebo N=131
N Eventos	102 (39,2%)	96 (73,3%)
HR= 0,30 IC95% (0,23 – 0,41) p <0,0001		
Mediana SLP	No alcanzada	13,8m
SLP 6 meses (%)	93,9	80,6

SLP 12 meses (%)	87,7	51,4
SLP 24 meses (%)	73,6	34,6
SLP 36 meses (%)	60,4	26,9
SLP 48 meses (%)	52,6	11,4

Los análisis realizados con los datos del investigador o de la revisión centralizada de datos eran similares. La discrepancia entre datos fue del 15% y se consideró aceptable.

Los datos de los diferentes análisis que se hicieron de SLP fueron similares.

SLP. Estudio SOLO 1

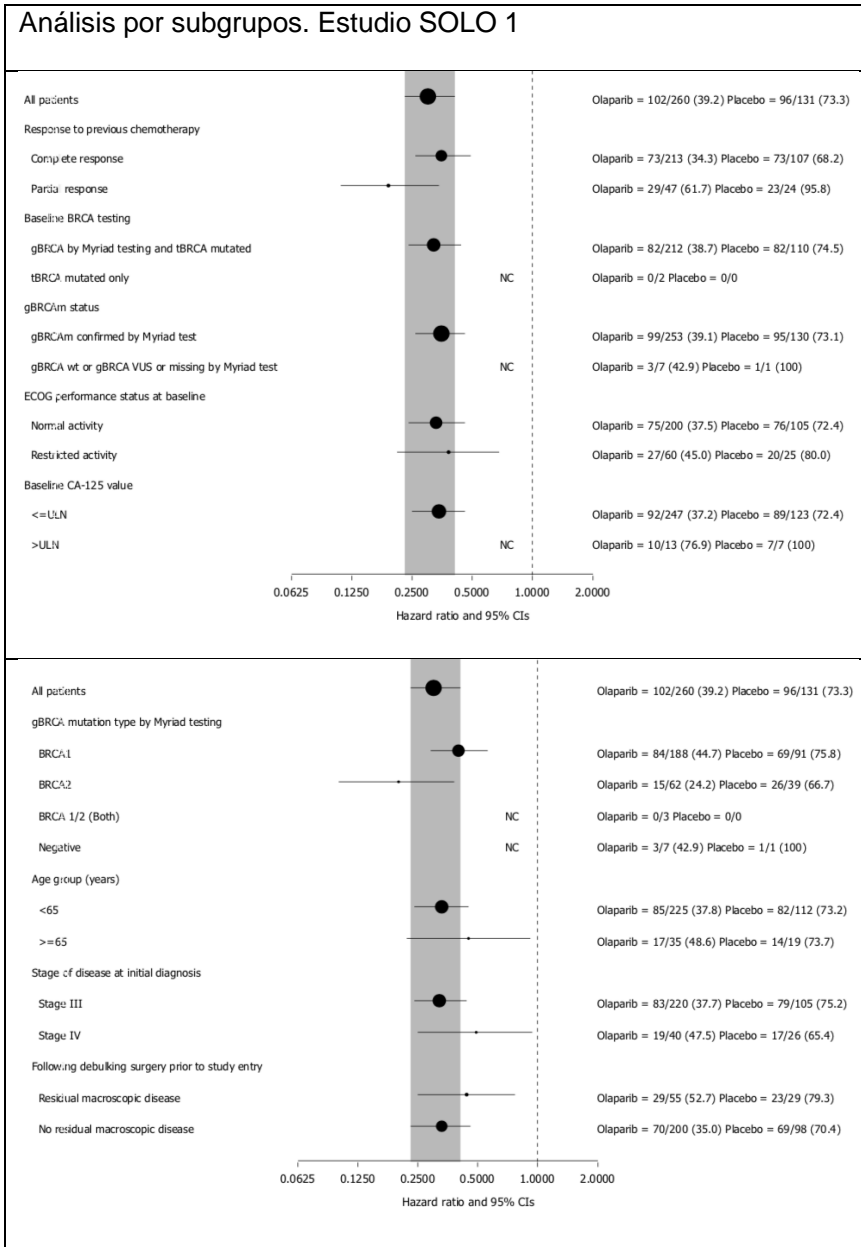


En la siguiente tabla se detallan los objetivos secundarios del estudio. Los datos ponen en valor las diferencias existentes entre las pacientes que recibieron olaparib y las que no. Aunque si bien es verdad, se ha de tener en cuenta que algunos análisis aún no cuentan con la suficiente madurez de los datos:

Datos eficacia, objetivos secundarios del estudio SOLO 1.		
	Olaparib	Placebo
Supervivencia global (SG): tiempo transcurrido desde la randomización de la pacientes hasta la muerte. <i>21,0% madurez de datos</i>	Eventos 21,2%	Eventos 20,6%
	Mediana alcanzada No	Mediana alcanzada No
HR 0,5 IC95%(0,35 – 0,72) p<0,0002		
Tiempo a la progresión precoz: Tiempo transcurrido desde la randomización a progresión por Ca 125 ó criterios RECIST de la pacientes ó hasta la muerte. <i>Mediana seguimiento 38m</i>	Eventos 29,2%	Eventos 74,0%
	Mediana alcanzada No	Mediana 12,0m
HR 0,3 IC95%(0,23 – 0,40) p<0,0001		
Tiempo desde la randomización a la segunda progresión (clínica, ó Ca 125 ó por criterios RECIST) (PFS2) <i>30,9% madurez de datos</i> <i>Mediana seguimiento 40m</i>	Eventos 26,5%	Eventos 39,7%
	Mediana alcanzada No	Mediana 41,9m
HR 0,5 IC95%(0,35 – 0,72) p<0,0002		
Tiempo desde la randomización al inicio del primer siguiente tratamiento ó muerte (TFST) <i>Mediana seguimiento 41,4m</i>	Eventos 38,1%	Eventos 71,8%
	Mediana 51,8m	Mediana 15,1m
HR 0,30 IC95%(0,22 – 0,40) p<0,0001		
Tiempo desde la randomización al segundo siguiente tratamiento ó muerte (TSST) <i>Mediana seguimiento 41,4m</i>	Eventos 29,6%	Eventos 49,6%
	Mediana alcanzada No	Mediana 40,7m
HR 0,45 IC95%(0,32 – 0,63) p<0,0001		
Tiempo desde la randomización a la discontinuación de tratamiento ó muerte (TDT) <i>Mediana seguimiento 45m</i>	Eventos 95,0%	Eventos 99,2%
	Mediana 24,6m	Mediana 13,8m
HR 0,63 IC95%(0,51 – 0,79) p<0,0001		

Antes de iniciar el tratamiento 54 pacientes de la rama de olaparib (20% de las mismas) y 26 de la rama placebo (19,84%) presentaban evidencia de enfermedad en el TAC basal. Se valoró la mejor tasa de respuesta obtenida (RC + RP) siendo las pacientes que recibieron tratamiento con olaparib las que presentaron mejor tasa (27% + 14%) vs (11,5% + 11,5%). Además en las pacientes que solo habían presentado RP a la QT seguía habiendo beneficio en la SLP con el tratamiento de olaparib aunque en menor medida que en la población total (SLP 30,9m vs 8,4m ;HR 0,31 (IC95% 0,18 – 0,52)).

En los análisis de SLP por subgrupos no hay diferencias relevantes que beneficien a un subgrupo en concreto, manteniéndose el beneficio a lo largo de todos los subgrupos.

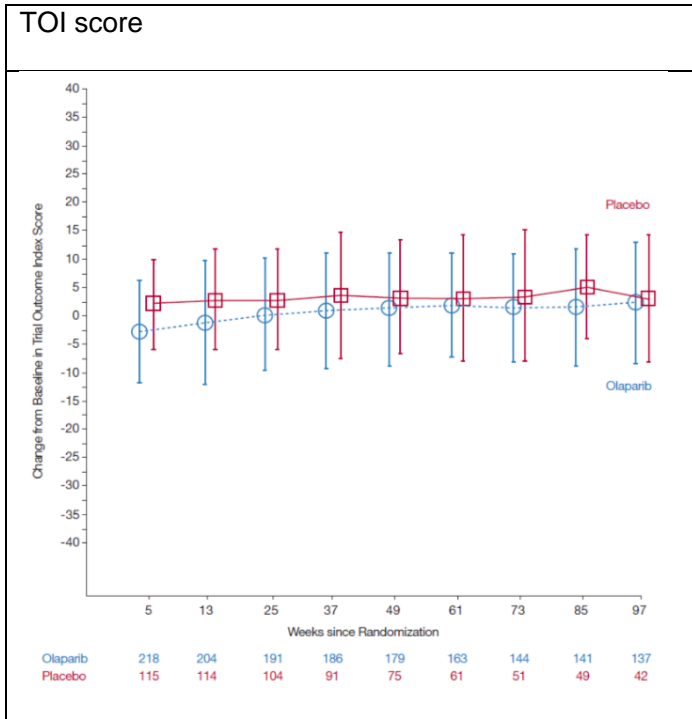


b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

Se emplearon los test HRQoL y FACT-O para la valoración de la calidad de vida de las pacientes incluidas en el estudio.

Se utilizó los cambios en el TOI (Trial Outcome Index) score en el FACT-O score de cada visita para la evaluación de la calidad de vida. Se estableció como punto de corte para exceso de valores perdidos >75% de los mismos

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los cambios de dichos scores. Estos análisis son exploratorios, no estaban pre-especificados en la hipótesis del estudio.



c. Revisiones sistemáticas y meta-análisis disponibles

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

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

En este estudio se han incluido pacientes con mutación en BRCA1/2, la gran mayoría con mutación germinal, por lo que a partir de este estudio en particular no tenemos datos de pacientes con mutaciones somáticas. Sin embargo, en base a estudios previos con pacientes en recaída sabemos que las pacientes con mutaciones somáticas en BRCA1/2 tienen el mismo comportamiento biológico.

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

EMA:

16 de diciembre de 2014: Aprobación del uso de de olaparib en su presentación de cápsulas de 50mg como tratamiento de mantenimiento en monoterapia en pacientes con recaída platino sensible y mutación en BRCA1/2 (germinal y/o somática) del cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario que haya presentado respuesta completa o parcial al tratamiento de quimioterapia basada en platino.

El 22 de febrero de 2018 la EMA, a través del *Committe for Medical Products for Human Use* (CHMP) da su opinión positiva para la aprobación del uso de olaparib, en su presentación de comprimidos de 100 y 150mg como tratamiento de mantenimiento en monoterapia en la recaída platino sensible del cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario que haya presentado respuesta completa o parcial al tratamiento de quimioterapia basada en platino.

Especifica además, que la indicación de olaparib en su presentación de cápsulas de 50mg se mantiene como tratamiento de mantenimiento en monoterapia en pacientes con recaída platino sensible y mutación en BRCA1/2 (germinal y/o somática) del cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario que haya presentado respuesta completa o parcial al tratamiento de quimioterapia basada en platino.

8 de abril 2019: Aprobación de la indicación de Olaparib en comprimidos como tratamiento de monoterapia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y mutación en BRCA1/2 que hayan progresado a tratamiento previo con antraciclinas y taxanos. En pacientes con receptores hormonales positivos han de haber progresado a tratamiento hormonal.

12 de junio 2019: Aprobación de la indicación de Olaparib en comprimidos como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación BRCA1/2 (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario que estén en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.**FDA:**

19 de diciembre de 2014: Aprobación de olaparib en su presentación de cápsulas de 50 mg como monoterapia en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado y mutación en BRCA1/2 que habían sido tratadas con tres o más líneas previas de quimioterapia.

17 de agosto de 2017: Aprobación del uso de olaparib en su presentación de comprimidos 100 y 150mg como tratamiento de mantenimiento en la recaída del cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario que había presentado respuesta completa o parcial al tratamiento previo con quimioterapia basada en platino. Así como para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado con mutación germinal de BRCA1/2 que había recibido 3 o más líneas de tratamiento de quimioterapia.

Enero 2018: Aprobación además el uso de olaparib para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 negativo con mutación en la línea germinal de BRCA1/2 que había recibido tratamiento de quimioterapia en la neoadyuvancia, adyuvancia o enfermedad metastásica. En caso de positividad en receptores hormonales, las pacientes debían haber recibido tratamiento hormonal previo o considerarse dicho tratamiento inapropiado para la paciente.

19 diciembre 2018: Aprobación de Olaparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación BRCA1/2 (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario que estén en respuesta completa o parcial a la primera línea de quimioterapia basada en platino.

NICE:

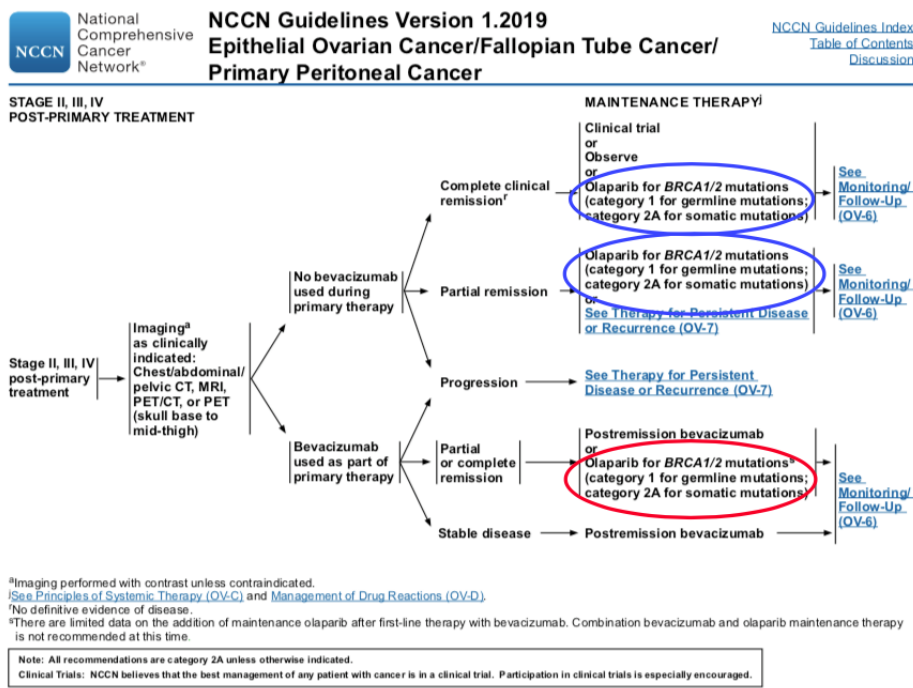
El *National Institute for Health and Care Excellence* establece en su Dictamen emitido el 27 de enero de 2016 que olaparib es una opción de tratamiento en la recaída platino sensible del cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario con mutación en BRCA1 o BRCA2 y repuesta a tratamiento con quimioterapia basada en platino solo si:

- Las pacientes han recibido 3 líneas previas de quimioterapia basada en platino.
- El coste del tratamiento más allá de los 15 meses de duración es asumido por la compañía farmacéutica.

En el dictamen emitido el 26 de julio 2019 recomienda el uso de olaparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio y carcinomatosis peritoneal primaria de alto grado estadio III-IV en respuesta a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino.

Guías de práctica clínica internacionales

En la Guía NCCN se indica la opción de tratamiento de mantenimiento con olaparib en primera línea para pacientes con mutación BRCA1/2, incluso en pacientes que ha recibido tratamiento con Bevacizumab. Si bien señalan que en este caso hay pocos datos al respecto.



Guía SEOM más reciente

La guía SEOM más reciente sobre el tratamiento del cáncer de ovario es del año 2016, por lo que no se contempla esta opción aún de tratamiento.

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

A día de hoy las pacientes diagnosticadas con estadios avanzados de cáncer de ovario seroso papilar de alto grado, a pesar de su sensibilidad a quimioterapia basada en platino presentan recaídas en casi 80% de las ocasiones de las cuales hasta el 15% ocurren con intervalos inferiores a 6 meses tras la finalización del tratamiento.

Hasta la fecha Bevacizumab es el único fármaco aprobado como tratamiento de mantenimiento para pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario estadio independiente del estatus mutacional de BRCA.

Las pacientes que presentan mutación en BRCA1/2 son un subgrupo de pacientes de mejor pronóstico y más sensibles al tratamiento con platino, sin embargo también presentan recidivas de la enfermedad. Olaparib es el primer tratamiento que ha demostrado incremento de la SLP de forma significativa con una disminución del riesgo de recaída ó muerte del 70% en pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de ovario estadio III-IV de alto grado y mutación en BRCA con respuesta clínica a una primera línea de QT basada en platino. Resultados que son muy superiores a los conseguidos con Bevacizumab en este particular grupo de pacientes. La no administración de olaparib en esta indicación supondría privar a estas pacientes de la oportunidad de tener un intervalo libre de recaída muy largo (mediana de SLP en estas pacientes aún no ha sido alcanzada en el estudio SOLO 1 con un seguimiento a 50 meses) ó incluso curarse.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

Se estima que en España se diagnosticarán unos 3.548 casos de cáncer de ovario en el 2019. La prevalencia a los 5 años del cáncer de ovario es del 2,7% (9710 casos) de los tumores en mujeres en nuestro país para el año 2018. El cáncer de ovario fue responsable de 2.025 muertes en el año 2017. (datos recogidos del informe SEOM: “Las cifras del Cáncer en España 2019”).

Se estima que el cáncer de ovario se diagnostica en estadios avanzados en el 75% de los casos y que el 75% de los cánceres de ovario son de alto grado. Además como se ha mencionado, alrededor del 21% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario de alto grado son portadoras de mutación en BRCA1/2 (14,5% germinal y 7% somática). Teniendo en cuenta estos datos, de los 3.548 nuevos casos de cáncer de ovario estimados en este año 2019, hablaríamos de unas 419 potenciales pacientes con cáncer de ovario estadio avanzado de alto grado y mutación en BRCA susceptibles de tratamiento de mantenimiento de olaparib en caso de respuesta a primera línea de platino. Este punto es más complicado para estimar números ya que en España, en general la tasa de citorreducciones R0 es menor de 75% publicada en el estudio, por lo que el porcentaje de pacientes con enfermedad tras cirugía que responde a platino sería mayor que en el estudio.

Considerando estas 419 potenciales pacientes y teniendo en cuenta que hasta el 80% de las pacientes presentarán una recaída y que Olaparib ha demostrado una disminución del riesgo de recaída del 70%; estaríamos hablando de que gracias al tratamiento con Olparib solo recaerían 42 pacientes en vez las teóricas 335.

Todo ello supone una mejora en términos SLP y calidad de vida por la mínima toxicidad del fármaco. Al disminuir las recaídas evitamos la merma de la calidad de vida de estas pacientes por la enfermedad y toxicidad de tratamientos posteriores, así como el coste económico de líneas posteriores de quimioterapia, atención en hospital de día médico e ingresos hospitalarios que supone el empeoramiento de las pacientes.

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

De acuerdo con la opinión de la EMA es importante conocer los resultados de los análisis de SG y el PFS2 con una madurez suficiente de los datos.

Podría resultar especialmente interesante en el update de la PFS2 un posible análisis exploratorio con el 37% de las pacientes de la rama placebo que recibieron olaparib en la progresión en comparación con las pacientes de la rama de tratamiento con olaparib.

Se asume que la mutación germinal y somática tienen el mismo comportamiento biológico en base a estudios en recaída. En este estudio en primera línea realmente no hay datos sobre las pacientes con mutación somática.

El beneficio con el tratamiento de Olaparib es patente desde los primeros tres meses. Sería interesante ver si un tratamiento de mantenimiento más corto mantendría el mismo beneficio que el demostrado con 2 años de tratamiento en pacientes con citorreducción R0 y sin evidencia de enfermedad en el TAC postquirúrgico.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

El estudio SOLO 1 fase III randomizado doble ciego que explora la eficacia del tratamiento de mantenimiento con olaparib tras respuesta a pQT en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado portadoras de mutación en BRCA1/2 ha demostrado que el tratamiento con olaparib disminuye en un 70% el riesgo de recidiva o muerte (HR= 0,30 IC95% (0,23 – 0,41) p <0,0001). Todos los análisis realizados de SLP confirman estos resultados. Los análisis de algunos objetivos secundarios como la SG y PFS2 aún no tienen la suficiente madurez de los datos, mientras que los datos de TFST están en la misma línea que el objetivo primario.

La toxicidad de Olaparib es muy manejable, siendo el perfil de efectos secundarios similar a lo descrito en estudios previos.

Por lo tanto la recomendación final es de aprobación del uso de olaparib como opción de tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario de alto grado estadio III – IV portadoras de mutación en BRCA 1/2 que hayan respondido a tratamiento previo de quimioterapia basado en platino.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Kathleen Moore, Nicoletta Colombo, Giovanni Scambia, Byoung-Gie Kim, Ana Oaknin, Michael Friedlander, Alla Lisyanskaya, Anne Floquet, Alexandra Leary, Gabe S. Sonke, Charlie Gourley, Susana Banerjee, Amit Oza, Antonio González-Martín, Carol Aghajanian, William Bradley, Cara Mathews, Joyce Liu, Elizabeth S. Lowe, Ralph Bloomfield, M.Sc., Paul DiSilvestro, M.D. *N Engl J Med* (2018) 379: 2495 – 2505.
- NCCN Guidelines Version 1.2019. Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer.
- A Santaballa, P Barretina, A Casado, Y García, A González-Martín, E Guerra, N Láinez, J Martínez, A Redondo, I Romero. *Guías Clínicas SEOM. Clin Transl Oncol* (2016) 18: 1206-1212.
- J. Mateo & V. Moreno & A. Gupta & S. B. Kaye & E. Dean & M. R. Middleton & M. Friedlander & C. Gourley & R. Plummer & G. Rustin & C. Sessa & K. Leunen & J. Ledermann & H. Swaisland & A. Fielding & W. Bannister & S. Nicum & L. R. Molife · An Adaptive Study to Determine the Optimal Dose of the Tablet Formulation of the PARP Inhibitor Olaparib. *Targeted Oncology* (2016) 11:401–415.
- Kathleen Moore, Michael Birrer. Administration of the Tablet Formulation of Olaparib in Patients with Ovarian Cancer: Practical Guidance and Expectations. *The Oncologist* 2018, 23:1-7.
- EMA EPAR- Assesment Report 11/07/2019.
- Dictamen July 2019 NICE. Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Employment: None

Consultant or Advisory Role: Roche, Astra Zeneca, Clovis

Stock Ownership: None

Research Funding: Roche

Speaking: Roche, Phamamar, Celgene, Novartis

Grant support: None

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