

Olaparib (Lynparza®) y bevacizumab (Avastin®) como tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompa de falopio o peritoneal primario, con déficit en la recombinación homóloga, tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino y bevacizumab

1. RESUMEN:

El tumor ginecológico más letal es el cáncer de ovario. El carcinoma seroso papilar de alto grado es el subtipo más frecuente. El diagnóstico se realiza habitualmente en estadio avanzado, lo que supone incluso tras cirugía sin residuo tumoral y respuesta inicial con el tratamiento de primera línea, una tasa de recidivas de hasta el 75% y una supervivencia global a 5 años inferior al 40%, al menos en la era pre-IPARP (inhibidores de PARP). En el 50% de los cánceres epiteliales de ovario de alto grado existe un déficit en la recombinación homóloga (HRD) debido a diferentes mecanismos, siendo la mutación en BRCA1/2 (14,5% mutación en línea germinal y 7% adicional mutación somática) el más representativo.

Los pilares clásicos del tratamiento tras el diagnóstico del cáncer epitelial de ovario son la cirugía y la quimioterapia (QT) basada en platino. Bevacizumab fue el primer tratamiento de mantenimiento aprobado independientemente del estatus mutacional. Recientemente, olaparib ha demostrado excelentes resultados como tratamiento de mantenimiento de primera línea en pacientes con mutación en BRCA y niraparib ha confirmado estos resultados en población con mutación BRCA, pero también en el grupo sin mutación BRCA. El objetivo del presente informe es plantear el beneficio de la adición de un antiangiogénico como bevacizumab al IPARP, concretamente olaparib, en las pacientes con HRD.

2. TÍTULO:

Olaparib (Lynparza®) y bevacizumab (Avastin®) como tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompa de falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino y bevacizumab.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Noviembre 2021

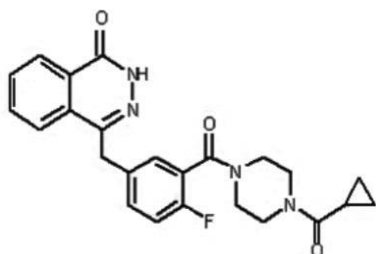
4. FICHA TÉCNICA DE LOS FÁRMACOS

4.1. Ficha técnica olaparib (anexo 1)

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

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 recubiertos con película de 150 mg y 100 mg

4.2. Área de acción farmacológica olaparib

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.

La familia de PARP (Poli ADP Ribosa Polimerasa) es necesaria para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN y un aspecto importante de la reparación inducida de PARP es que requiere, tras la modificación de la cromatina, que 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.

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 100 mg cada 12h). Si se requiere una reducción adicional se podría considerar una reducción a 400 mg /día (2 comprimidos 100 mg cada 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 ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) o en pacientes con peso inferior al normal ($IMC < 18 \text{ kg/m}^2$). 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.

4.2.2 Reacciones adversas

Las principales toxicidades de olaparib y bevacizumab comunicadas en el estudio PAOLA-1/ENGOT-ov25 se resumen en la **tabla 2**. Globalmente, los efectos secundarios más frecuentes ($\geq 20\%$) con olaparib y bevacizumab frente bevacizumab y placebo fueron la astenia (53% frente a 32%, respectivamente), náuseas (53% frente a 22%), hipertensión (46% frente a 60%), anemia (41% frente a 10%), linfopenia (24% frente a 9%), vómitos (22% frente a 11%) y artralgias (22% frente a 24%). Respecto a las toxicidades grado 3-4 más relevantes ($\geq 5\%$) con olaparib y bevacizumab respecto a bevacizumab y placebo fueron: hipertensión (19% frente 30%), anemia (17% frente $< 1\%$), linfopenia (7% frente 1%), astenia (5% frente 1%) y neutropenia (6% frente 3%).

La combinación de olaparib y bevacizumab motivaron interrupción de la dosis en un 54%, reducción en un 41% y discontinuación en un 20%, frente a bevacizumab y placebo que provocaron un 24%, 7% y 6% de interrupciones, reducciones y discontinuaciones, respectivamente. El estudio PAOLA1/ENGOT -ov25, a diferencia del estudio SOLO-1 y PRIMA, contemplaba que los investigadores preguntaran a cada paciente que decidía abandonar el estudio si esta decisión era debida a tener un efecto adverso. Esto se ha traducido en una notificación de efectos adversos más exhaustiva. Considerando la combinación de las discontinuaciones debidas a efectos adversos relacionados con el tratamiento (TRAE), la decisión del paciente y otras razones, las tasas globales de discontinuación en el brazo de olaparib y bevacizumab fueron similares al estudio SOLO-1 (**tabla 3**).

Tabla 2. Principales toxicidades estudio PAOLA-1/ENGOT-ov25 (Ray-Coquard I. *N Engl J Med* 2019)

Event	Olaparib plus Bevacizumab (N= 535)		Placebo plus Bevacizumab (N= 267)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
	<i>number (percent)</i>			
Any	531 (99)	303 (57)	256 (96)	136 (51)
Fatigue or asthenia	283 (53)	28 (5)	86 (32)	4 (1)
Nausea	285 (53)	13 (2)	58 (22)	2 (1)
Hypertension	245 (46)	100 (19)	160 (60)	81 (30)
Anemia†	219 (41)	93 (17)	27 (10)	1 (<1)
Lymphopenia‡	126 (24)	38 (7)	25 (9)	3 (1)
Arthralgia	116 (22)	3 (1)	64 (24)	4 (1)
Vomiting	117 (22)	8 (1)	29 (11)	5 (2)
Abdominal pain	103 (19)	8 (1)	53 (20)	5 (2)
Diarrhea	98 (18)	12 (2)	45 (17)	5 (2)
Neutropenia§	95 (18)	32 (6)	42 (16)	8 (3)
Leukopenia¶	95 (18)	10 (2)	26 (10)	4 (1)
Urinary tract infection	79 (15)	1 (<1)	27 (10)	1 (<1)
Headache	73 (14)	2 (<1)	36 (13)	2 (1)
Constipation	53 (10)	0	28 (10)	1 (<1)
Thrombocytopenia	42 (8)	9 (2)	9 (3)	1 (<1)
Proteinuria	31 (6)	5 (1)	40 (15)	1 (<1)
Leading to dose interruption	291 (54)	NA	65 (24)	NA
Leading to dose reduction	220 (41)	NA	20 (7)	NA
Leading to discontinuation of intervention	109 (20)	NA	15 (6)	NA

Tabla 3: Discontinuaciones estudio PAOLA1/ENGOT-ov25 y SOLO-1

Reason for discontinuation other than disease progress or completion of protocol defined therapy at 2 years, n (%)	PAOLA-1		SOLO-1 ⁶	
	Olaparib (n=537)*	Placebo (n=269)	Olaparib (n=260)	Placebo (n=130)
TEAE	109 (20)	13 (5)	30 (12)	3 (2)
Patient decision	4 (1)	4 (2)	22 (8)	2 (2)
Other	19 (4)	6 (2)	11 (4)	9 (7)

*Including two patients who did not receive treatment

5. Ficha técnica bevacizumab (anexo 2)

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04300002/FT_04300002.pdf

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

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

Según la valoración de beneficio clínico de la escala ESMO-MCBS situaríamos a olaparib y bevacizumab en su indicación como tratamiento de mantenimiento tras respuesta a primera línea de QT con platino en cáncer de ovario, trompa de falopio o peritoneal primario de alto grado estadio III-IV en tumores con mutaciones en BRCA o inestabilidad genómica en una magnitud de beneficio clínico grado A (incremento de SLP (objetivo primario) con un HR < 0,65 en estudios sin datos maduros para supervivencia global).

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 PAOLA-1/ENGOT-ov25 es un ensayo clínico fase III, doble ciego, controlado con placebo que incluyó pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de falopio o peritoneal primario seroso o endometriode de alto grado, etapa III y IV de la FIGO, que alcanzaban una respuesta completa o parcial a quimioterapia y bevacizumab en primera línea, independientemente del estatus mutacional y del tipo de cirugía previa. Se permitía la inclusión de otras histologías no mucinosas siempre y cuando tuvieran mutación en BRCA. Las pacientes se aleatorizaron 2:1 a recibir bien olaparib y bevacizumab (n 537) o bien, bevacizumab y placebo (n 269) como tratamiento de mantenimiento de primera línea. Bevacizumab se administraba a dosis de 15 mg/kg día 1^o cada 3 semanas hasta completar 15 meses y olaparib se administraba a 300 mg/12 horas todos los días durante 2 años.

El objetivo primario era la supervivencia libre de progresión o muerte (SLP) evaluada por el investigador en toda la población. Se definía como el tiempo transcurrido desde la randomización hasta la progresión por criterios RECIST o muerte. Las evaluaciones se establecían cada 24 semanas (o cada 12 semanas si existían criterios de progresión clínica o serológica). Los objetivos secundarios fueron la supervivencia libre hasta la segunda progresión o muerte (SLP2), supervivencia global (SG), tiempo hasta el primer tratamiento subsiguiente o muerte y calidad de vida (EORTC QLQ-C30). El déficit de recombinación homóloga

(HRD) se determinaba con el test Myriad myChoice®. Una puntuación por encima de 42 consideraba el test positivo.

En el estudio establece que para que el análisis de la SLP tenga un poder estadístico del 80% ($p < 0,05$), la hazard ratio para SLP debía de ser 0,75 en la población por intención de tratar. El análisis en la población HRD estaba pre-especificado. Las características de las pacientes incluidas en el estudio se detallan en la **tabla 4**. La edad media fue de 60 años y un 70% de los tumores eran etapas III y la gran mayoría histología serosa (95%). La mitad de las pacientes se operaron de entrada y de estas no quedó residuo tumoral en un 60%. Un 30% presentaban una mutación patogénica en BRCA y prácticamente la mitad de las pacientes tenían un test HRD positivo.

Tabla 4. Características de las pacientes (*Ray-Coquard I. N Engl J Med 2019*)

Characteristic	Olaparib plus Bevacizumab (N=537)	Placebo plus Bevacizumab (N=269)
Median age (range) — yr	61.0 (32.0–87.0)	60.0 (26.0–85.0)
ECOG performance status — no. (%)†		
0	378 (70)	189 (70)
1	153 (28)	76 (28)
Missing data	6 (1)	4 (1)
Primary tumor location — no. (%)		
Ovary	456 (85)	238 (88)
Fallopian tube	39 (7)	11 (4)
Peritoneum	42 (8)	20 (7)
FIGO stage — no. (%)‡		
III	378 (70)	186 (69)
IV	159 (30)	83 (31)
Histologic type — no. (%)		
Serous	519 (97)	253 (94)
Endometrioid	12 (2)	8 (3)
Other§	6 (1)	8 (3)
History of cytoreductive surgery		
Upfront — no. (%)	271 (50)	138 (51)
Macroscopic residual disease — no./total no. (%)	111/271 (41)	53/138 (38)
No macroscopic residual disease — no./total no. (%)	160/271 (59)	85/138 (62)
Interval — no. (%)	228 (42)	110 (41)
Macroscopic residual disease — no./total no. (%)	65/228 (29)	35/110 (32)
No macroscopic residual disease — no./total no. (%)	163/228 (71)	75/110 (68)
No surgery — no. (%)	38 (7)	21 (8)
Response after first-line chemotherapy — no. (%)		
No evidence of disease¶	290 (54)	141 (52)
Complete response	106 (20)	53 (20)
Partial response**	141 (26)	75 (28)
Normal serum CA-125 level — no. (%)		
Yes	463 (86)	234 (87)
No	74 (14)	34 (13)
Missing	0	1 (<1)
Deleterious tumor BRCA mutation — no. (%)		
Yes	161 (30)	80 (30)
No	376 (70)	189 (70)
Tumor HRD status — no. (%) ††		
Positive	255 (47)	132 (49)
Negative or unknown	282 (53)	137 (51)
Negative	192 (36)	85 (32)
Unknown	90 (17)	52 (19)

En la publicación de 2019, la mediana de duración de seguimiento para el objetivo primario era de 22,7 meses (18 - 27,7 meses) para el grupo de olaparib y 24 meses (18,7 - 27,7 meses) para el grupo de placebo, con una mediana de duración de seguimiento global de 22,9 meses.

En la población con intención a tratamiento, el brazo experimental redujo el riesgo de progresión o muerte en un 41% en comparación con bevacizumab sólo (HR 0,59; IC 95%, 0,49-0,72, p <0,001). La mediana de SLP fue de 22,1 meses en la combinación frente a 16,6 meses con bevacizumab sólo).

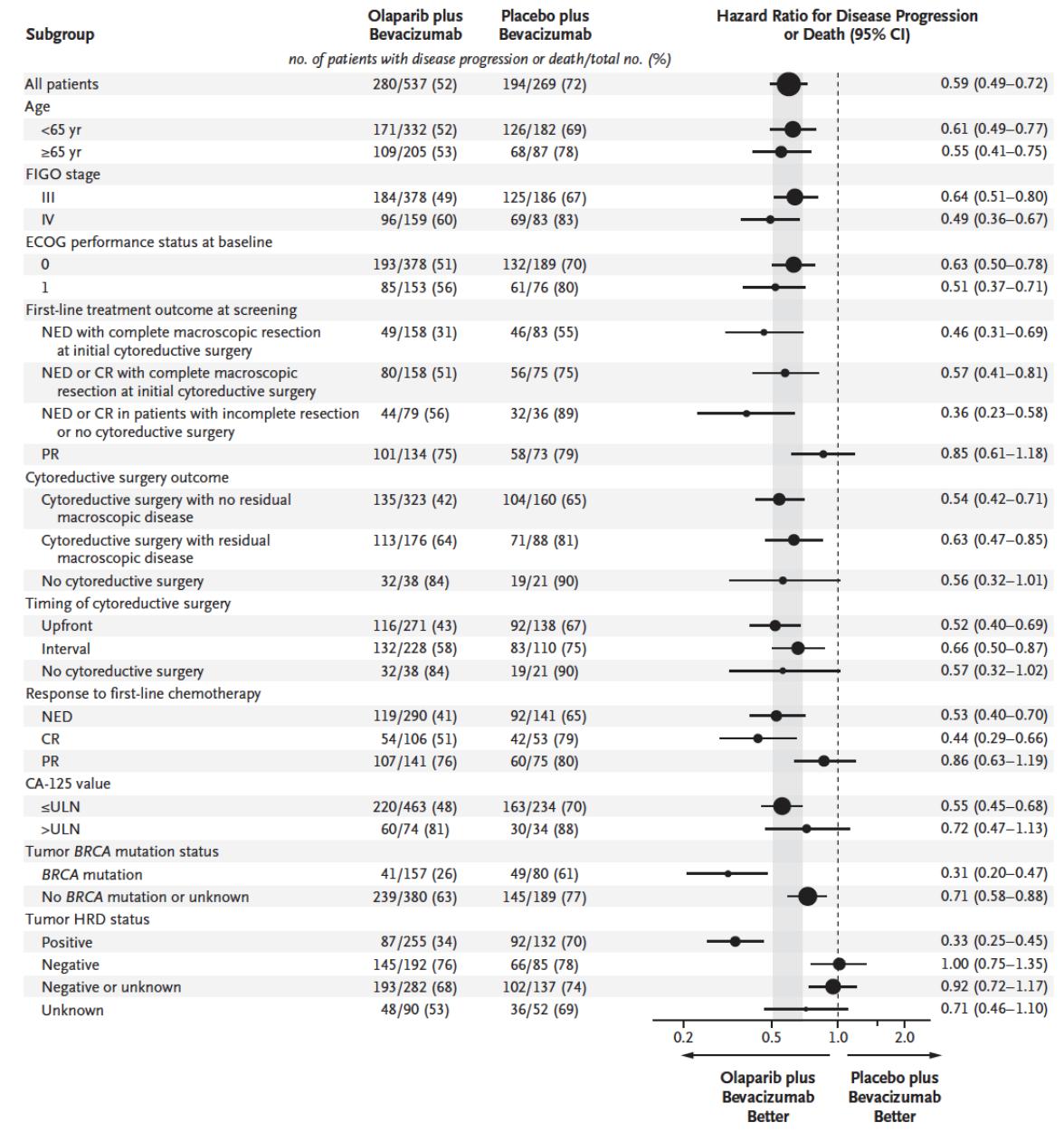
El beneficio con la adición de olaparib al bevacizumab era más pronunciado en las pacientes con tumores con déficit en recombinación homóloga con una mediana de SLP de 37,2 meses en el brazo con olaparib y bevacizumab y 17,7 meses en el brazo de placebo y bevacizumab (HR 0,33; IC 05%, 0,25-0,45). Cuando en los tumores HRD se excluían las mutaciones en BRCA, la SLP mediana de nuevo favorecía al brazo experimental (28,1 meses frente a 16,6 meses, respectivamente, y HR, 0,43; IC 95%, 0,28-0,66). No se objetivan diferencias significativas en SLP en el subgrupo de pacientes con tumores HRD negativo o desconocido (**Tabla 5**).

Tabla 5. Datos de SLP del estudio PAOLA-1/ENGOT-ov25 (*Ray-Coquard I. N Engl J Med 2019*)

	Olaparib/Bevacizumab N 537	Placebo/Bevacizumab N 269	HR (IC 95%) Dif medianas SLP
SLP ITT Meses	22,1	16,6	0,59 (0,49-0,72) 5,5 meses
SLP HRD Meses	37,2	17,7	0,33 (0,25-0,45) 19,5 meses
SLP HRD Sin mBRCA Meses	28,1	16,6	0,43 (0,28-0,66) 11,5 meses

La **figura 1**, representa el análisis por subgrupos predefinidos (salvo HRD negativo y desconocido) en SLP. Se observó beneficio para la combinación de olaparib y bevacizumab prácticamente en todos los subgrupos, salvo en los que se alcanzó respuesta parcial a la primera línea de quimioterapia y en el subgrupo sin déficit de recombinación homóloga (HRD negativo o desconocido).

Figura 1: Análisis por subgrupos en SLP (Ray-Coquard I. N Engl J Med 2019)



Recientemente, se han comunicado los datos de supervivencia libre hasta la segunda progresión (SLP2) con una mediana de seguimiento de 35,5 meses en el brazo experimental y 36,5 en el brazo de tratamiento con placebo y bevacizumab. Además, también se han comunicado el tiempo hasta el segundo tratamiento

subsiguiente (TSST) y el primer análisis interino de supervivencia global. Estos resultados se reflejan en la **tabla 6**.

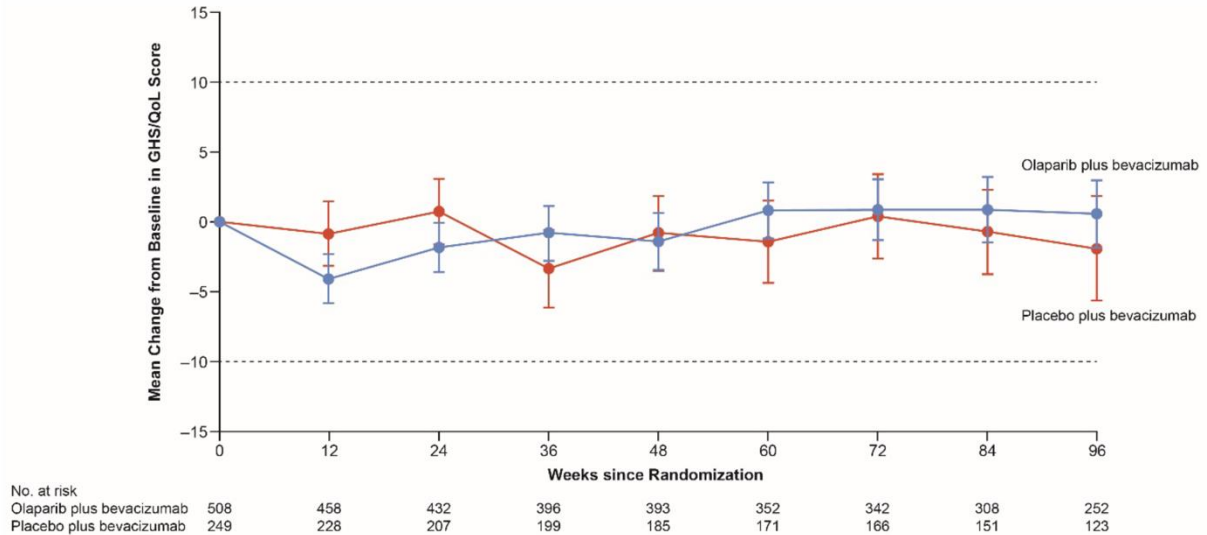
Tabla 6: SLP2 y TSST del estudio PAOLA-1/ENGOT-ov25 (González-Martín A. *ESMO 2020*)

	Olaparib/Bevacizumab N 537	Placebo/Bevacizumab N 269	HR (IC 95%)
SLP2 ITT Meses	36,5	32,6	0,78 (0,64-0,95) P 0,0125
SLP2 HRD meses	50,3	35,3	0,56 (0,41-0,77)
SLP2 HRD Sin mBRCA meses	50,3	30,1	0,60 (0,38-0,96)
SLP2 HRD neg o Desconoc	26,3	28,1	0,98 (0,77-1,27)
TSST	38,2	31,5	0,78 (0,64-0,95) P 0,0115
SG Análisis interino	NR	45,8	0,93 (0,74-1,18) P 0,5631

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

No se ha encontrado impacto en la calidad de vida de las pacientes tratadas con olaparib y bevacizumab según GHS (Global Health Status) de la escala de calidad de vida de la EORTC QLQ-C30 (**Figura 2**).

Figura 2: Estudio calidad de vida



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 el estudio PAOLA-1/ENGOT-ov25 un 48% de las pacientes tenían tumores HRD y un 30% de las pacientes presentaban mutación en BRCA. La determinación de HR se realizó de forma centralizada mediante el test de Myriad myChoice®, y el punto de corte para la positividad se estableció en 42.

La identificación de las pacientes con mutación BRCA y/o HRD es fundamental, ya que identifica las poblaciones en las que se observa beneficio con el mantenimiento de olaparib y bevacizumab. Tal y como se ha descrito, la disminución del riesgo de recaída o muerte en la población con mutación BRCA es del 69% y en la población HRD (excluyendo las pacientes con mutación BRCA) es del 57%. En cambio, las pacientes sin déficit HR, no se benefician de la adición de olaparib al bevacizumab en términos de SLP.

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

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales

a. Aprobaciones FDA

El 8 de mayo de 2020, *the Food and Drug Administration*, aprobó la indicación de olaparib en combinación con bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento en primera línea de pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario avanzado, trompa de Falopio o peritoneal primario, con respuesta completa o parcial a quimioterapia basada en platino en primera línea y cuyo tumor se asocia con un déficit en la recombinación homóloga definida como mutación patogénica o probablemente patogénica en BRCA y/o inestabilidad genómica.

b. NICE

El 28 de abril de 2021 *National Institute for Health and Care Excellence* emite su dictamen sobre el uso de olaparib y bevacizumab en primera línea de cáncer de ovario.

Se recomienda el uso de olaparib y bevacizumab dentro del fondo de medicamentos contra el cáncer (*Cancer Drugs Fund*) como una opción para el tratamiento de mantenimiento de mujeres con cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario avanzado (estadio III y IV de la FIGO) de alto grado si:

- Existe respuesta completa o parcial después de la quimioterapia de primera línea basada en platino y bevacizumab, y
- Si el tumor tiene deficiencia en el sistema de recombinación homóloga (HRD)

Se recomienda sólo si se siguen las condiciones del acuerdo de acceso controlado para olaparib.

c. EMA

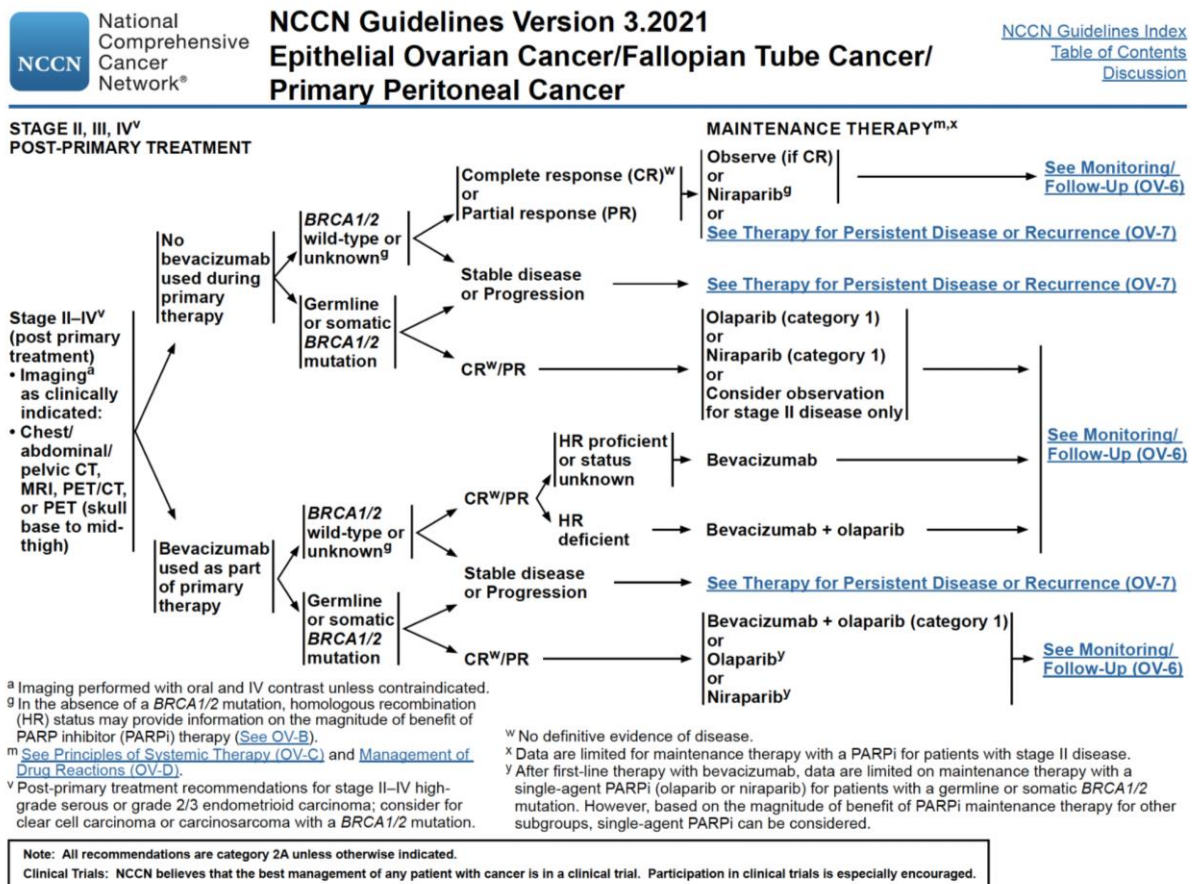
El 21 de septiembre de 2020 la EMA recomienda la aprobación de la combinación de olaparib y bevacizumab como tratamiento de mantenimiento en primera línea de cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado y HRD, en los siguientes términos:

Olaparib, en combinación con bevacizumab, está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadio FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo

cáncer está asociado con resultado positivo para deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1/2 y/o inestabilidad genómica.

d. Guías de práctica clínica internacionales

En las **guías NCCN** se indica la opción de tratamiento de mantenimiento con olaparib y bevacizumab en primera línea para pacientes con respuesta a platino y mutación germinal o somática en BRCA1/2 o HRD, siempre y cuando se haya utilizado bevacizumab en combinación con quimioterapia como parte del tratamiento primario:



Version 3.2021, 09/09/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

OV-5

e. Guía SEOM más reciente

En la guía SEOM publicada a finales de enero del 2021 se recomienda olaparib-bevacizumab como tratamiento de mantenimiento tras respuesta a primera línea basada platino en las pacientes con cáncer de ovario con mutación en BRCA y déficit en recombinación homóloga con un nivel de evidencia IA.

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”

Antes de la aparición de los inhibidores de los inhibidores de PARP como terapia de mantenimiento en primera línea, las pacientes diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario con etapas III y IVA tenían una probabilidad de recaída muy alta, en torno al 75%. La repercusión en términos de salud es muy alta y cualquier mejora en la disminución de la tasa de recaídas mejoraría esta situación.

Los diferentes estudios fase III comunicados que evalúan la estrategia de mantenimiento con inhibidores de PARP (SOLO-1, PRIMA, VELIA y PAOLA-1/ENGOT-ov25) son diferentes en su diseño, en el perfil de pacientes incluidas así como en sus objetivos primarios. Esto hace que no se puedan comparar entre sí, ni se puedan sacar conclusiones taxativas en determinados subgrupos de pacientes. Además, queda demostrado cuán importante es conocer la existencia de mutaciones en BRCA y si hay inestabilidad genómica (HRD). En cualquiera de los casos, son estudios que han alcanzado sus respectivos objetivos primarios.

Hasta la fecha no tenemos datos comparativos directos entre inhibidores de PARP en monoterapia o la combinación de bevacizumab e inhibidor de PARP (olaparib) como mantenimiento tras respuesta a platino en primera línea de cáncer de ovario avanzado. Sí conocemos que en las pacientes con mutación en BRCA, olaparib comparado con placebo disminuye un 70% el riesgo de recaída o muerte. Niraparib comparado con placebo disminuye este riesgo en un 57% en pacientes con cáncer de ovario avanzado con alto riesgo de recaída con déficit de HR y en respuesta a platino. Y finalmente, gracias al estudio PAOLA-1/ENGOT-ov25, sabemos que olaparib y bevacizumab comparado con bevacizumab disminuye un 67% el riesgo de progresión o muerte en pacientes con tumores con déficit en recombinación homóloga. El estudio PAOLA-1/ENGOT-ov25 es el único ensayo en primera línea que consigue estos resultados, teniendo como brazo comparador a un tratamiento activo como bevacizumab (GOG-218 e ICON-7) y no placebo.

Por lo tanto, la no administración IPARP en este contexto podría privar a muchas pacientes del beneficio de una potencial cura. Para las pacientes en las que se integra bevacizumab a la combinación con quimioterapia en primera línea, el estudio PAOLA-1/ENGOT-ov25 confirmó que añadir olaparib en la fase de mantenimiento al bevacizumab es claramente beneficioso en el grupo de pacientes con mutación de BRCA o inestabilidad genómica, y por tanto no se debe privar a estas pacientes del beneficio de añadir olaparib a bevacizumab.

5.7. Valoración desde una perspectiva social

Se estima que en España se diagnosticaron unos 3.645 casos de cáncer de ovario en el 2020. 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 1.949 muertes en el año 2018. (datos recogidos del informe SEOM: “Las cifras del Cáncer en España 2020”).)

Considerando que el cáncer de ovario se diagnostica en estadios avanzados en el 75% de los casos, que el 75% de los cánceres de ovario son de alto grado y que alrededor del 51% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario de alto grado presentan HRD, de los 3.645 nuevos casos de cáncer de ovario estimados en este año 2020, hablaríamos de unas 1045 potenciales pacientes con cáncer de ovario estadio avanzado de alto grado y HRD susceptibles de tratamiento de mantenimiento con olaparib y bevacizumab en caso de respuesta a primera línea de platino, en las que potencialmente el tratamiento con olaparib y bevacizumab supondría una reducción del 67% de recidiva por lo que dicho tratamiento evitaría unas 560 recidivas de las potenciales 836 esperables. Este ejercicio teórico asume que todas las pacientes recibieran bevacizumab en asociación a quimioterapia, pero en la práctica real ocurre en un 50-60% de las pacientes

Al disminuir las recaídas, no solo aumentamos la SLP si no que evitamos la merma de la calidad de vida de estas pacientes por la enfermedad, 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. Adicionalmente, como se ha demostrado en el estudio SOLO-1 con un mayor seguimiento, es posible que muchas de las pacientes que no recaen a las 5 años se puedan considerar curadas.

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

Aunque ya disponemos de los datos de SLP, SLP2 y TSST del estudio PAOLA-1/ENGOT-ov25, sólo se ha comunicado el primer análisis interino de la supervivencia global y es interesante conocer los resultados finales (posiblemente disponibles en 2022).

La toxicidad de la combinación es manejable y consistente con la obtenida con olaparib y bevacizumab en monoterapia, si bien es cierto que la tasa de discontinuación es mayor. No hay diferencias en calidad de vida.

El estudio PAOLA-1/ENGOT-ov25 es un ensayo positivo que alcanza su objetivo primario (SLP) en toda la población. También se objetivan diferencias significativas en el subgrupo de pacientes con tumores con déficit de recombinación homóloga (HRD). Los tumores sin déficit HR no se benefician. Por lo tanto, la determinación de HRD, con test comerciales, es imprescindible para seleccionar qué tumores son candidatos a esta estrategia.

No existen estudios que hayan comparado la combinación de inhibidor de PARP y bevacizumab frente a inhibidor de PARP en monoterapia en la población BRCA y/o HRD pero actualmente hay dos ensayos en curso que contestaran esta pregunta en los próximos años.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

El estudio PAOLA-1/ENGOT-ov25 fase III randomizado doble ciego, evalúa la combinación de bevacizumab con o sin olaparib como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, en respuesta completa o parcial tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino y bevacizumab concomitante. Ha demostrado un beneficio en SLP tanto en población con mutación en BRCA (37,2 meses en brazo experimental frente 22 meses sólo con bevacizumab, HR 0,34; 95%IC=0,23-0,50), como en población con HRD (test Myriad con GIS > 42) (37,2 meses en el brazo experimental frente 17,7 meses en el grupo control, HR 0,33; 95%IC=0,25-0,45).

Además, hay diferencias significativas en SLP2 por ITT y para la población HRD, así como para TSST. Todavía no se disponen de datos maduros para SG. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en calidad de vida entre los dos grupos de tratamiento. El perfil de seguridad de olaparib en combinación con bevacizumab, es consistente con el de las terapias individuales, aunque se describen más discontinuaciones del tratamiento.

No hay estudios randomizados que lo comparen directamente con olaparib en monoterapia, por lo que desconocemos qué aporta la adición de bevacizumab en este escenario.

Por lo tanto, la recomendación final es la aprobación de la terapia de mantenimiento con olaparib y bevacizumab, para las pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de falopio o peritoneal primario, que están en respuesta completa o parcial tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo tumor está asociado con resultado positivo para deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) definido por mutación BRCA1/2 y/o inestabilidad genómica.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473-83.
- Callens C, Vaur D, Soubeyran I, Rouleau E, Just PA, Guillerme E, et al. Concordance Between Tumor and Germline BRCA Status in High-Grade

Ovarian Carcinoma Patients in the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Jul 1;113(7):917-923.

- Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2403-2415.
- Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol* 2019;30(5):672-705.
- Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2340-2366.
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2391-2402.
- González-Martín A, Tazi, Y, Heitz F, Montane L, Gargiulo P, Berger R, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed, advanced high-grade ovarian carcinoma: final analysis of second progression-free survival (PFS2) in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. ESMO virtual congress 2020.
- Hettle R, McCrea C, Lee CK, Davidson R. Population-adjusted indirect treatment comparison of maintenance PARP inhibitor with or without bevacizumab *versus* bevacizumab alone in women with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2021 ;13:17588359211049639.
- Informe de evaluación SEOM de Niraparib (Zejula®) como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino.
- Informe de evaluación SEOM de 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.
- Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1606-1622.
- Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495-2505.
- NCCN clinical practice guidelines in oncology Version 3.2021. Ovarian Cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) guidance. Olaparib plus bevacizumab for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta693>.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29;365(26):2484-96.
- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2416-2428.
- Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-Garcia J, Perez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol* 2021;23(5):961-968.
- Vergote I, Ray-Coquard I, Anderson DM, Cantuaria G, Colombo N, Garnier-Tixidre C, et al. Population-adjusted indirect treatment comparison of the SOLO1 and PAOLA-1/ENGOT-ov25 trials evaluating maintenance olaparib or bevacizumab or the combination of both in newly diagnosed, advanced BRCA-mutated ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2021;157:415-423.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Consultant or Advisory Role: Astra Zeneca, MSD, GSK, Clovis, Pharmamar

Speaking: Roche, Phamamar, Clovis, GSK, Astra Zeneca, MSD

Grant support: Financial support for attending symposiums (Roche, Pharmamar, Astra Zeneca, MSD) Financial support for educational programs (Astra Zeneca, MSD, GSK, Pharmamar).

9. ANEXOS

Anexo 1: Ficha técnica olaparib

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114959004/FT_114959004.pdf

Anexo 2: Ficha técnica bevacizumab

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04300002/FT_04300002.pdf