



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE OLAPARIB COMO TERAPIA
DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES ADULTAS CON CÁNCER DE
OVARIO EPITELIAL DE ALTO GRADO, PLATINO SENSIBLE Y CON
MUTACIÓN BRCA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Febrero, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
4. Matilde Noemí Corante Zambrano- Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
5. Manuel Humberto Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

El Dr. Manuel Leiva declara haber recibido pagos por alojamiento o gastos en reuniones, y financiación o contratos en proyectos de investigación en el campo de salud por parte de AstraZeneca. Los demás miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de olaparib como terapia de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, platino sensible y con mutación BRCA. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019

LISTA DE ABREVIATURAS



| | |
|---------|---|
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| DIGEMID | Dirección de General de Medicamentos Insumos y Drogas |
| ECA | Ensayo clínico aleatorizado |
| EMA | European Medicines Agency |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| ETS | Evaluación de tecnologías sanitarias |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GEE | Generalized Estimating Equations |
| GPC | Guía de práctica clínica |
| HR | Hazard ratio |
| IETSI | Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación |
| MA | Meta-análisis |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| PARP | Poli (ADP-ribosa) polimerasa |
| pCODR | Pan-Canadian Oncology Drug Review |
| RR | Riesgo relativo |
| RS | Revisión sistemática |
| SG | Sobrevida global |
| SLP | Sobrevida libre de progresión |



CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| I. RESUMEN EJECUTIVO | 5 |
| II. INTRODUCCIÓN..... | 8 |
| A. ANTECEDENTES | 8 |
| B. ASPECTOS GENERALES | 9 |
| C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS | 10 |
| III. METODOLOGÍA | 12 |
| A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA..... | 12 |
| B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA..... | 12 |
| C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD..... | 12 |
| IV. RESULTADOS..... | 14 |
| A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA | 15 |
| B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA | 17 |
| i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA..... | 17 |
| ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS | 18 |
| iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS..... | 20 |
| V. DISCUSIÓN | 28 |
| VI. CONCLUSIONES..... | 33 |
| VII. RECOMENDACIONES | 34 |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 35 |



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de ovario es el quinto tipo de cáncer más común en mujeres, y la cuarta causa más frecuente de muerte en las mismas. El manejo del cáncer de ovario de alto grado platino-sensible recurrente consiste en quimioterapia a base de platino, luego de la cual se puede aplicar una terapia de mantenimiento o solo mantener al paciente bajo observación.
- En la actualidad, para pacientes con cáncer de ovario de alto grado recurrente que han respondido a quimioterapia en base a platino, EsSalud ofrece mejor terapia de soporte u observación, de acuerdo con las recomendaciones de algunas de las guías de práctica clínica internacionales. En este contexto, se ha solicitado al IETSI la evaluación de olaparib como alternativa de tratamiento en pacientes con cáncer de ovario con mutación BRCA 1 o 2, platino-sensible con respuesta parcial o completa tras recaída de enfermedad.
- A la fecha, se ha identificado dos guías de práctica clínica (GPC) de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) del 2018 y una actualización electrónica de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) del 2016; dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), una de la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del 2016 y una de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) del 2017; y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III en relación al uso de olaparib como terapia de mantenimiento en la población mencionada.
- El ECA fase III (SOLO 2/ENGOT-Ov21) es la evidencia central en torno a olaparib en el tratamiento de cáncer de ovario, y sobre la cual se basa la GPC de NCCN y la ETS de CADTH. Los resultados de este ECA no permiten conocer la eficacia de olaparib en términos de sobrevida global (SG), y no se observan diferencias en la calidad de vida, que son los desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente. En relación a la calidad de vida es pertinente resaltar que el análisis utilizado para su evaluación presentó limitaciones importantes como un tiempo de seguimiento menor y el uso de una prueba estadística que brinda información incompleta al no considerar la variabilidad de la calidad de vida en el tiempo; con lo que queda cierta incertidumbre con respecto al potencial beneficio o perjuicio de olaparib sobre dicho desenlace. Por otra parte, el ECA reportó un aumento de 13 meses en la sobrevida libre de progresión (SLP), respecto a placebo; sin embargo, este desenlace aún no ha sido validado como subrogado de los desenlaces de relevancia mencionados. Adicionalmente, el ECA mostró un perfil de seguridad desfavorable para olaparib, donde la frecuencia de eventos adversos serios y eventos adversos de grado 3 fueron el doble en el grupo que recibió olaparib, en comparación con placebo. Siendo que los pacientes en el grupo placebo reciben retratamiento con quimioterapia al progresar, los eventos adversos observados en dicho grupo

durante el seguimiento incluyen también los propios de la quimioterapia. Con lo mencionado, al no conocerse si la SLP observada se traduce en un aumento en la SG o la calidad de vida, y frente a una mayor frecuencia de eventos adversos, el balance riesgo-beneficio del uso de olaparib es incierto, y no es posible determinar el beneficio neto del fármaco frente a placebo en términos de SG.

- La GPC de NCCN recomienda el uso de olaparib en tabletas como una alternativa de terapia de mantenimiento en pacientes adultos con cáncer de ovario platino-sensible y mutaciones BRCA 1 o 2 que presentan respuesta a quimioterapia basada en platino luego de recaída. Esta recomendación está al mismo nivel que mantenerlos en observación. La recomendación de uso de olaparib se basó en el ECA de fase III SOLO/ENGOT-Ov21 incluido en el dictamen, que ha sido graduado por los elaboradores de la guía como evidencia de bajo nivel, en línea con la incertidumbre con respecto al beneficio del fármaco frente a placebo mencionada previamente. Por otra parte, la actualización electrónica de la GPC de ESMO recomienda el uso de olaparib en la población mencionada, siendo ésta una recomendación puntual sobre olaparib y sin considerar otras alternativas de manejo de pacientes en remisión. Se queda a la espera de la actualización completa de la GPC para conocer los niveles de recomendación, la evidencia detrás de la misma, y otras posibles alternativas de manejo.
- Las ETS de NICE y CADTH recomiendan olaparib dentro de los sistemas de salud del Reino Unido y Canadá, siempre y cuando se cumpla con el acuerdo económico con la compañía comercializadora de manera que el medicamento sea costo-efectivo para cada contexto, que no es el escenario de nuestro sistema de salud. Así, en el caso del Reino Unido, el acuerdo consiste en que el sistema de salud inglés financie el tratamiento con olaparib por un periodo de hasta 15 meses para cada paciente, luego de los cuales la compañía comercializadora deberá proveer el medicamento sin ningún costo hasta que estos ya no lo requieran. Por otra parte, el sistema de salud canadiense recomienda el reembolso de olaparib condicional a un descuento en el costo del fármaco.
- Con lo mencionado, se tiene que, con la evidencia disponible a la fecha, olaparib muestra un perfil de costo-oportunidad poco ventajoso para sistemas públicos de servicios de salud dado que no se ha encontrado un efecto en la calidad de vida ni se ha podido determinar aún cuál es su beneficio neto frente a placebo en desenlaces clínicamente relevantes como la SG, lo que junto a un perfil de eventos adversos desventajoso hace que no se pueda sustentar técnicamente una recomendación favorable para el uso de este medicamento. Se esperan las futuras publicaciones con un mayor tiempo de seguimiento para poder determinar si el aumento de 13 meses en la SLP con el uso de olaparib frente a



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE OLAPARIB COMO TERAPIA DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES ADULTAS CON CÁNCER DE
OVARIO EPITELIAL DE ALTO GRADO, PLATINO SENSIBLE Y CON MUTACIÓN BRCA

placebo se traduce en una mayor SG, lo cual a este punto aún no se puede llegar a calcular, dado que no se tienen estudios de validación que permitan conocer la capacidad predictiva de este desenlace subrogado (i.e., SLP) respecto a los desenlaces finales (i.e., SG o calidad de vida).

- Por lo expuesto, el el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de olaparib en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario platino-sensible y mutaciones BRCA 1 o 2 que presentan respuesta a quimioterapia basada en platino luego de recaída.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de olaparib en el tratamiento de cáncer de ovario epitelial de alto grado con mutación BRCA. Así, la Dra. Maria Cecilia Fernández Butrón, médico oncólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico olaparib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati

| | |
|----------|--|
| P | Paciente mujer mayor de 18 años, con el Diagnostico de Cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado con mutación del BRCA, platino sensible tras recaída de enfermedad, con respuesta completa o parcial posterior a terapia a base de platino. |
| I | Olaparib 400mg cada 12 horas (8 cápsulas cada 12 horas) |
| C | Mejor terapia de soporte (no es tributaria de continuar con quimioterapia por haber alcanzado máximo beneficio) |
| O | Tiempo libre de progresión Tiempo libre de inicio de quimioterapia Calidad de vida Eventos adversos |

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con el Dr. Manuel Humberto Leiva Gálvez, médico oncólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, y se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición que el paciente que inspiró la solicitud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

Pregunta PICO validada con especialistas

| | |
|----------|--|
| P | Paciente adulta con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado con mutación BRCA, platino sensible tras recaída de enfermedad con respuesta parcial o completa |
| I | Olaparib cápsulas |
| C | Terapia de soporte/observación |
| O | Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Tiempo de inicio a quimioterapia Eventos adversos |

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales del cáncer de ovario se detallan a profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 040-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Brevemente, el cáncer de ovario es el quinto tipo de cáncer más común en mujeres, y la cuarta causa más frecuente de muerte en las mismas. El manejo de esta condición, independientemente de su estadio, consiste en una combinación de cirugía y quimioterapia a base de platino, posterior a la cual se puede brindar terapia de mantenimiento o solo mantener al paciente bajo observación. En base al tiempo hasta la recurrencia de la enfermedad posterior a la quimioterapia, los cánceres de ovario se dividen en 3 categorías: 1) platino sensible, donde el tiempo de recurrencia post quimioterapia a base de platino es > 6 meses; 2) platino resistente, donde el tiempo de recurrencia post quimioterapia es ≤ 6 meses; y 3) platino refractario, donde la recurrencia se da durante la quimioterapia o dentro de las 4 primeras semanas de haberla terminado.

El manejo del cáncer de ovario de alto grado platino-sensible recurrente consiste en quimioterapia a base de platino, posterior a la cual se puede aplicar una terapia de mantenimiento o solo mantener al paciente bajo observación.

En la actualidad, para pacientes con cáncer de ovario de alto grado recurrente que han respondido a quimioterapia en base a platino, EsSalud ofrece mejor terapia de soporte u observación, de acuerdo con las recomendaciones de algunas de las guías de práctica clínica. En este contexto, se ha solicitado al IETSI la evaluación de olaparib en el tratamiento de en pacientes con cáncer de ovario con mutación BRCA 1 o 2, platino-sensible con respuesta parcial o completa tras recaída de enfermedad.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Olaparib es un inhibidor de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) 1 y 2. Las PARP son una familia de polimerasas implicadas principalmente en la reparación de cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN) frente a daño durante la replicación. Estas participan en diferentes mecanismos de reparación del ADN, específicamente, la reparación por escisión de bases de fragmentos de cadenas simples o recombinación homóloga (HR, por sus siglas en inglés *Homologous recombination*) de cadenas dobles. Además, las PARP trabajan en conjunto con el complejo proteína quinasa dependiente de ADN involucrado en la reparación por recombinación no homóloga de cadenas dobles.

Por otra parte, las proteínas BRCA1 y BRCA2, codificadas por los genes supresores de tumores BRCA1 y BRCA2, tienen como función la reparación de los fragmentos de ADN de cadena doble a través de la recombinación homóloga, y la muerte celular programada para controlar la proliferación de células en caso de daño extenso al ADN o señales de supresión de crecimiento por parte del medio extracelular. Cuando alguno de los genes BRCA se encuentra mutado, las células pierden por un lado el control sobre el proceso apoptótico y por lo tanto sobre la proliferación celular y, por otro lado, la capacidad de reparación de las cadenas dobles de ADN a través de la recombinación homóloga. En este escenario, recurren a la reparación del ADN mediada por PARP lo cual permite la supervivencia de la célula, manteniendo así la proliferación celular aun si el daño al ADN requeriría más bien de un proceso apoptótico. Es decir, a pesar de mutaciones en BRCA, bajo un buen funcionamiento de PARP, se mantiene la reparación de las cadenas dobles de ADN y por lo tanto la supervivencia de la célula, incluyendo los casos de células tumorales. En este sentido, en pacientes con mutaciones BRCA, la inhibición de las PARP agota las vías de reparación del ADN, lo cual lleva a la acumulación de daño al ADN y por lo tanto a que el ciclo celular se detenga y a la muerte celular. Entonces el mecanismo de acción de olaparib, al ser un inhibidor de PARP, se da a nivel de control de la proliferación de células tumorales blanco en pacientes con mutación BRCA 1 o 2.

En el 2014, la agencia reguladora *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la comercialización de olaparib en cápsulas (LYNPARZA®) en los Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado con mutación deletérea o sospecha de mutación deletérea BRCA en la línea germinal, que hayan recibido al menos tres líneas previas de quimioterapia. En este punto cabe mencionar que hay una aprobación para olaparib en tabletas por parte de la FDA que especifica una población un poco diferente a la aprobación de olaparib en cápsulas. Dicha aprobación no ha sido considerada por escapar de la solicitud que se ha presentado al IETSI.

La comercialización de olaparib fue aprobada también por la agencia reguladora *European Medicines Agency* (EMA) para su uso en Europa en el 2015, para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer recidivante platino sensible, con mutación BRCA (línea germinal o somática) de alto grado de trompas de





Falopio, primario peritoneal, o epitelial de ovario del tipo seroso, que presentan respuesta parcial o completa luego de quimioterapia basada en platino.

Olaparib (LYNPARZA®) 50 mg en cápsulas cuenta con registro sanitario vigente en el país por parte de la Dirección de General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) hasta el 2022, mientras que no se cuenta con registro sanitario de la formulación de olaparib en tabletas. De acuerdo con la página web Kairos, el precio de venta en farmacias (PVF) de una caja con 448 cápsulas es de S/ 37 111.00 y el precio de venta público sugerido (PPS) es de S/49 357.63. Dada la dosis solicitada de 400 mg dos veces al día (16 cápsulas diarias) por 6 meses (2880 cápsulas), el costo del tratamiento se encontraría entre S/ 238, 570.71 y S/ 317, 299.05 por paciente.



En este punto es importante mencionar que, según la etiqueta, no se debe sustituir la forma farmacéutica “cápsulas” por “tabletas” de olaparib empleando las mismas dosis, ya que estas presentan diferencias en biodisponibilidad. Actualmente, en el mundo, con la finalidad de disminuir la cantidad de capsulas que se requieren por dosis de olaparib, se está buscando migrar hacia la formulación de tabletas. Así, la dosis requerida en cápsulas de olaparib es de 400 mg dos veces al día, lo cual implica la toma de 16 capsulas al día; mientras que se ha encontrado similar biodisponibilidad y tolerancia con dosis de 300 mg dos veces al día de olaparib en tabletas, lo cual implica solo 4 tabletas al día (Mateo et al. 2016). Sin embargo, como se mencionó anteriormente, en el Perú se cuenta únicamente con registro sanitario para la formulación en cápsulas. En línea con ello, el presente dictamen preliminar se centra en la formulación de olaparib en cápsulas.



Tabla N° 01. Registro sanitario del compuesto activo olaparib – DIGEMID

| Registro Sanitario | Nombre | Compañía comercializadora | Composición | Forma Farmacéutica | Precio por caja ^a |
|--------------------|----------|---------------------------|----------------|--------------------|--|
| EE04843 | LYNPARZA | AstraZeneca Perú S.A. | Olaparib 50 mg | Cápsula | PPS ^b : S/ 49 357.63 PVF ^c : S/ 37 111.00 |

Fuente: Kairos Web.

a. Cada caja contiene 4 frascos, y cada frasco contiene 112 cápsulas, b. PPS: precio público sugerido, c. PVF: precio de venta en farmacia.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de olaparib en el tratamiento de cáncer de ovario en las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como la *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Instituto de Evaluación de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS); y especializados en oncología como *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* y *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH¹ y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: "Ovarian Neoplasms" [Mesh] (término MeSH), ovarian cancer (término libre), ovarian neoplasm (término libre), BRCA mutation (término libre).

Intervención: "olaparib" [Supplementary Concept], olaparib (término libre), LYNPARZA (termino libre).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente subsección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-

¹ Término MeSH: acrónimo de Medical Subject Headings, que es el nombre del vocabulario terminológico controlado de la Librería Nacional de Medicina de los Estados Unidos que se utiliza para indizar artículos en PubMed.



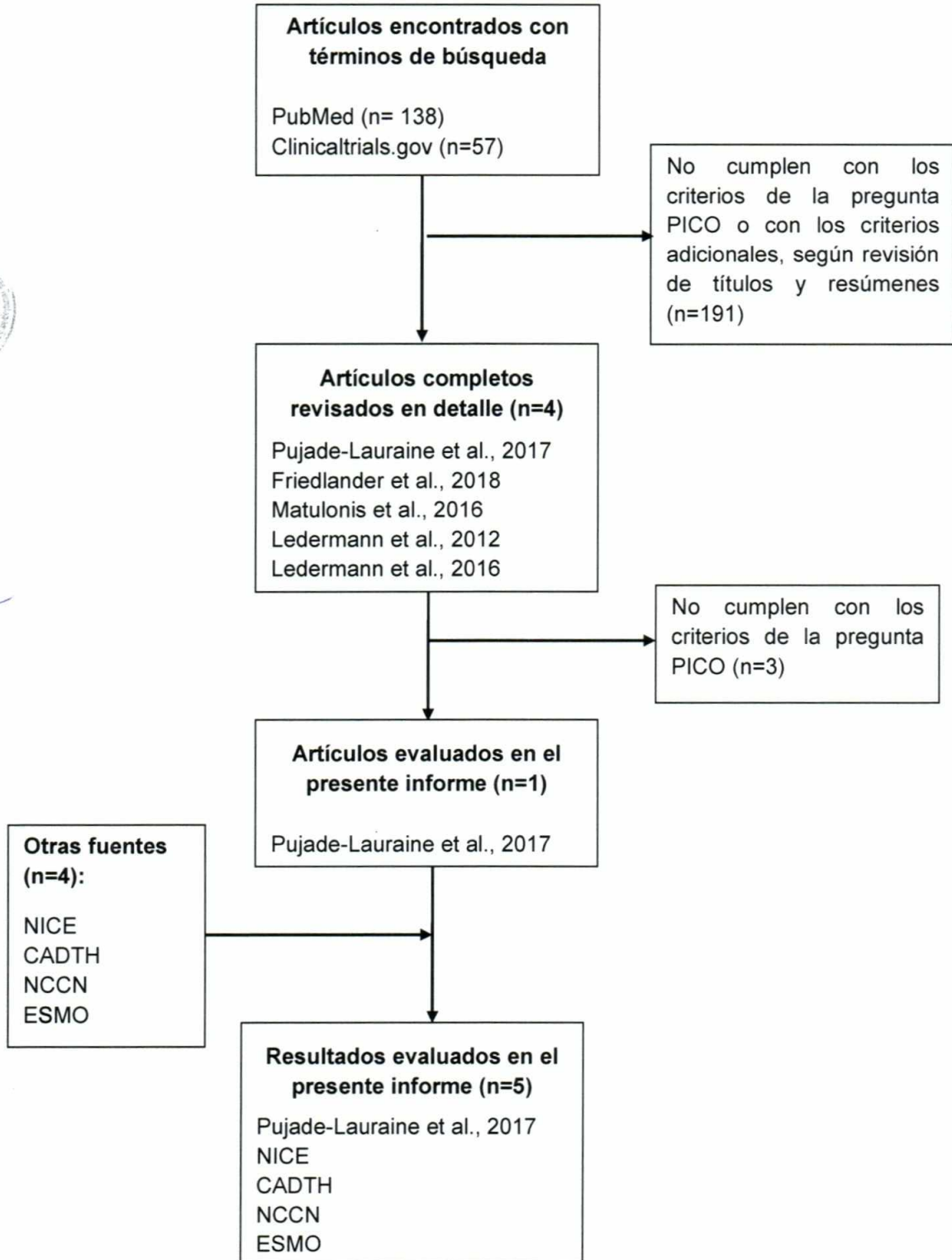
DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE OLAPARIB COMO TERAPIA DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES ADULTAS CON CÁNCER DE
OVARIO EPITELIAL DE ALTO GRADO, PLATINO SENSIBLE Y CON MUTACIÓN BRCA

análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de olaparib en el tratamiento de cáncer de ovario epitelial, de alto grado, platino-sensible, con mutación BRCA en pacientes que han respondido a quimioterapia basada en platino luego de recaída. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - *“Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer”* 2018.
- European Society for Medical Oncology (ESMO) - *“Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”* 2013. Esta es la última GPC de la ESMO publicada en PubMed, la cual no se encuentra actualizada; sin embargo, en la página web de ESMO se puede encontrar también una breve actualización “eUpdate – Ovarian Cancer Treatment Recommendations”. No se trata de una publicación de la GPC actualizada, sino de una mención bastante somera de dos nuevas recomendaciones, publicada únicamente en la página web.

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) - *“Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer”* 2016. No fue incluida por referirse únicamente a quimioterapia neoadyuvante, la cual no es de interés de la pregunta PICO.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - *“Ovarian cancer: recognition and initial management”* 2011. No fue incluida por encontrarse desactualizada.

Evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- NICE - *“Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy”* 2016 (National Institute for Health and Care Excellence 2016).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - *“Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)”* 2017.



En proceso de elaboración:

- NICE - "*Olaparib for maintenance treatment of recurrent, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer that has responded to platinum-based chemotherapy (including a review of technology appraisal no. 381)*". La fecha esperada de publicación es en abril de 2019.
- NICE - "*Olaparib for maintenance treatment of ovarian, fallopian tube o peritoneal cancer that has a BRCA germline mutation after response to first-line platinum-based chemotherapy*". Aún no se define la fecha esperada de publicación.



Ensayos clínicos (ECA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- Pujade-Lauraine E. et al., 2017 - "*Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and BRCA 1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*".

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- Friedlander et al., 2018 - "*Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and BRCA 1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial*". No fue incluido porque los resultados pre-especificados de calidad de vida ya fueron presentados en el artículo por Pujade-Lauraine et al., descrito en el presente dictamen, y los presentados en este artículo por Friedlander et al., son más bien sub-análisis no pre-especificados (Friedlander et al. 2018).
- Ledermann et al., 2012 - "*Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer*". No fue incluido a pesar de evaluar olaparib en capsulas porque, por un lado se trata de un fase II, cuando a la fecha se cuenta con un fase III de la formulación en tabletas; y por otro lado, la población incluida en el ECA es de todos los pacientes con cáncer de ovario independientemente de su estatus de mutación BRCA, mientras que la población de interés del presente dictamen preliminar es la de pacientes con mutación BRCA (J. Ledermann et al. 2012)
- Ledermann et al., 2016 - "*Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial*". No fue incluido por ser un análisis post-hoc del ECA fase II mencionado anteriormente (J. A. Ledermann et al. 2016).





- Matulonis et al., 2016 - "*Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: overall survival adjusted for postprogression poly (adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy*". No fue incluido por ser un análisis post-hoc de los resultados de SG del análisis interino del ECA publicado por Pujade-Lauraine et al. (Matulonis et al. 2016).

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - "Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer" 2018 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2018)

En pacientes que han presentado respuesta parcial o completa a una segunda línea de tratamiento con quimioterapia en base a platino (enfermedad platino-sensible), la GPC de la NCCN recomienda que estos sean mantenidos bajo observación, o participen de un ensayo clínico o reciban alguna terapia de mantenimiento. Dentro de las alternativas de terapia de mantenimiento propuestas para estos pacientes, recomienda el uso de monoterapia con olaparib (en tabletas). Esta recomendación ha sido graduada como de categoría 2A, lo cual, de acuerdo a lo indicado en la GPC, corresponde a evidencia de bajo nivel, pero existe un consenso uniforme por parte del panel de la NCCN de que la intervención es apropiada.

La evidencia que respalda esta recomendación proviene de un ECA de fase III controlado por placebo (SOLO 2/ENGOT-Ov21) que evaluó el uso de tabletas de olaparib como terapia de mantenimiento en mujeres con cáncer de ovario seroso de alto grado, platino-sensible y con mutación BRCA que han recibido 2 o más líneas de quimioterapia. Esto se encuentra descrito y analizado a profundidad más adelante. Brevemente, se observó una mayor SLP en los pacientes que recibieron olaparib, en comparación con placebo, así como una mayor frecuencia de eventos adversos serios (Pujade-Lauraine et al. 2017).

La GPC responde a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, recomendando la intervención de interés como una alternativa de tratamiento para la población de interés, con la salvedad de que la formulación recomendada por la GPC es la de tabletas y no la de capsulas como ha sido solicitada a través de la pregunta PICO. Con respecto a ello, la GPC de NCCN menciona como un punto a tener en cuenta que olaparib se encuentra en una transición de cápsulas (aprobación original de la FDA) a tabletas, y que las tabletas no deben ser sustituidas por las cápsulas debido a las diferencias en las dosis y la biodisponibilidad de cada formulación.



La evidencia detrás de la recomendación corresponde a un ensayo de fase III aleatorizado y controlado por placebo; sin embargo, este ha sido graduado por los elaboradores de la GPC como evidencia de bajo nivel.



European Society for Medical Oncology (ESMO) - "Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" eUpdate 2016

La actualización electrónica de la guía de ESMO del 2016 recomienda que se ofrezca terapia de mantenimiento con olaparib a aquellos pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado y mutación BRCA que han respondido a quimioterapia basada en platino luego de recaída. Dicha recomendación se basa en el ECA de fase II Study 19, y un análisis post-hoc del mismo. Este no ha sido incluido en el presente dictamen preliminar debido a que, por un lado, incluye a la población con cáncer de ovario en general, independientemente de su estatus de mutación BRCA, mientras que la población de interés del dictamen es la de pacientes con mutación BRCA; y, por otro lado, porque a la fecha, ya se cuenta con un ECA fase III en la población de interés, aunque la formulación sea en tabletas. Brevemente, el ensayo Study 19 reporta un beneficio de olaparib en cápsulas en términos de SLP; mientras que el análisis post-hoc no mostró mejorías estadísticamente significativas en la SG. Todo ello en la población con o sin mutación BRCA.



ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - "Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy" 2016 (National Institute for Health and Care Excellence 2016)

Los evaluadores de NICE recomiendan el financiamiento de olaparib dentro de su autorización de comercialización como una alternativa de tratamiento en pacientes adultos con cáncer de ovario platino-sensible y mutaciones BRCA 1 o 2, que han presentado recaídas, y que han respondido a quimioterapia basada en platino, solo si se cumple con las siguientes condiciones:

- Los pacientes han recibido al menos 3 cursos de quimioterapia basada en platinos.
- El sistema de salud inglés (NHS) financiará el tratamiento con olaparib por un periodo de hasta 15 meses para cada paciente, luego de los cuales la compañía comercializadora deberá proveer el medicamento sin ningún costo hasta que estos ya no lo requieran.



La evidencia que respalda esta recomendación corresponde a un ECA de fase II doble ciego controlado por placebo (Study 19) en pacientes con cáncer de ovario platino-sensible, independientemente de si presentaban mutación BRCA o no. El análisis presentado por la comercializadora fue el del subgrupo de pacientes con mutación BRCA (evaluado retrospectivamente) en línea con la etiqueta del medicamento. En este se observó una mayor SLP en el grupo que recibió olaparib, en comparación con placebo, mientras que no se observaron diferencias en la calidad de vida y no se contó con poder suficiente para determinar las diferencias en SG. Cabe mencionar que, si bien se trata de una ETS reciente (2016), a la fecha se cuenta con nueva evidencia posterior a la publicación de la ETS, que es el ECA de fase III incluido en la GPC de NCCN descrita anteriormente. Por lo que, se debe considerar que la ETS de NICE no se encuentra actualizada. De hecho, como se menciona en la sinopsis del presente dictamen, existen otras dos ETS actualmente en desarrollo.



Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) “Olaparib for Ovarian Cancer” 2017 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2017)

Los evaluadores de CADTH hacen una recomendación a favor del reembolso de olaparib condicional a que se dé un ajuste en el costo del medicamento de manera que se mejore la costo-efectividad a un nivel aceptable. Bajo esta condición, el reembolso puede darse para el tratamiento de mantenimiento con olaparib monoterapia en pacientes con cáncer de ovario platino-sensible de alto grado y mutaciones BRCA, que han completado al menos dos líneas de tratamiento previo con quimioterapia basada en platino, con respuesta radiológica completa o parcial luego de la última quimioterapia.



La evidencia considerada en la evaluación es el ECA fase III SOLO 2/ENGOT-Ov21 mencionado previamente, el cual será descrito y analizado a profundidad en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen preliminar. En base a esta evidencia, el comité evaluador manifestó encontrarse satisfecho con el beneficio clínico neto de olaparib como terapia de mantenimiento, en comparación con placebo, reflejado en diferencias estadísticamente significativas en la SLP, ausencia de deterioro de la calidad de vida, y un perfil de seguridad manejable, aunque no insignificante. A pesar de ello, concluye también que, dado el precio ofrecido por la comercializadora y el alto nivel de incertidumbre con respecto a la magnitud del efecto a largo plazo sobre la SG, el medicamento no es costo efectivo para la población estudiada, en comparación con mejor terapia de soporte. Por este motivo, si bien los elaboradores de la ETS recomiendan el reembolso de olaparib, esto se debe dar únicamente luego de un ajuste del precio que lo convierta en costo-efectivo.

La ETS responde directamente a la pregunta PICO del dictamen al recomendar la intervención de interés en la población de interés específica. Dado que, al igual que en



el Perú, al momento de la publicación de la ETS canadiense, la formulación de olaparib en tabletas no contaba con autorización de comercialización, el comité concluye que se deben usar las capsulas hasta que las tabletas se encuentren disponibles.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Pujade-Lauraine E. et al., 2017 - "Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and BRCA 1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial" (Pujade-Lauraine et al. 2017)



Ensayo clínico aleatorizado de fase III, multicéntrico, controlado por placebo, doble-ciego que evaluó el uso de olaparib en tabletas como terapia de mantenimiento en 295 pacientes adultas con cáncer de ovario o trompas de Falopio platino-sensible y mutaciones BRCA 1 o 2, que presentaron recaídas, y recibieron al menos dos líneas de quimioterapia. En este punto es importante mencionar que la formulación de olaparib que cuenta con registro sanitario en el país es la de cápsulas, mientras que la intervención del ensayo es olaparib en tabletas. Con respecto a ello, se ha publicado un estudio que muestra similar biodisponibilidad y tolerancia entre la dosis requerida en capsulas de olaparib de 400 mg dos veces al día (16 capsulas al día) y la dosis de 300 mg dos veces al día de olaparib en tabletas (4 tabletas al día). Por lo que, si bien el ensayo y la pregunta PICO se refieren a diferentes formulaciones de olaparib, se puede tomar los resultados de este ECA de olaparib en tabletas como evidencia indirecta útil para responder a la pregunta de olaparib en cápsulas.



Los pacientes fueron aleatorizados a recibir monoterapia con tabletas de olaparib o placebo en proporción 2:1. La aleatorización fue estratificada por respuesta a quimioterapia previa (completa vs parcial) y longitud del intervalo sin platino (6-12 meses vs ≥ 12 meses). Hubo enmascaramiento del tratamiento para pacientes, para los encargados de administrar la intervención, los colectores de la data y los encargados de su análisis. Los pacientes que progresaron durante el estudio pudieron recibir tratamiento apropiado de acuerdo al criterio del investigador, ello quiere decir que los pacientes podrían haber recibido retratamiento con quimioterapia basada en platino frente a progresión de la enfermedad.

El desenlace principal de interés del estudio fue la sobrevida libre de progresión (SLP), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica objetiva o muerte, utilizando la herramienta RECIST modificada versión 1.1. Con respecto a la SLP, es importante mencionar que el uso de la herramienta RECIST, si bien tiene la finalidad de estandarizar la evaluación de progresión, se trata de un desenlace blando con riesgo de sesgo, principalmente en los casos de diseños de etiqueta abierta. Por otro lado, se tiene que a la fecha no se ha evaluado la capacidad predictiva de la SLP sobre los desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva



del paciente que son la SG y la calidad de vida, en la población con cáncer de ovario de alto grado recurrente y con mutación BRCA, por lo que su validez como subrogado de dichos desenlaces es aún incierto para esta población.

Los desenlaces secundarios fueron tiempo hasta el siguiente tratamiento o muerte, tiempo hasta el siguiente segundo tratamiento o muerte, tiempo hasta la discontinuación del tratamiento con olaparib o muerte, tiempo hasta la segunda progresión (ya que los pacientes continuaron bajo seguimiento luego de la primera progresión), tiempo hasta la primera progresión (utilizando RECIST o niveles sanguíneos de CA-125) o muerte, sobrevida global, seguridad y tolerabilidad, y calidad de vida asociada a la salud (cambio en puntaje TOI de FACT-O en relación al basal). Similar a la SLP, la calidad de vida es un desenlace blando con riesgo de sesgo, que puede verse afectado en gran medida por una ruptura inadvertida del ciego.

De acuerdo a la metodología descrita en la publicación, se calculó el número de eventos necesarios para contar con un poder mayor al 90 % para determinar superioridad de olaparib para los desenlaces de SLP y tiempo hasta la segunda progresión. De acuerdo con dicho cálculo, se requirieron 192 eventos de progresión o muerte (65 % de madurez de la data). La SLP se analizó con un nivel de significancia bilateral de 5 % utilizando la prueba log-rank y los factores de estratificación para estimar los hazard ratio (HR). Con respecto a este análisis, es necesario detenerse a analizar ciertos puntos importantes. Así, se tiene en primer lugar que el uso de la prueba log-rank para la comparación de curvas de tiempo a evento está sujeto a la presencia de proporcionalidad de *hazards*, supuesto que no se menciona en la metodología del ensayo. Es decir que, no se explicita si este fue evaluado o no, y si se observó proporcionalidad o no. De no haber proporcionalidad de *hazards*, las pruebas más apropiadas para comparar los grupos de estudio serían las pruebas de Kolmogorov-Smirnov, Cram'ér-von Mises o la prueba de la mediana de Brookmeyer-Crowley (Klein et al. 2007). Estas pruebas también son más apropiadas para el análisis estratificado. Esto se debe a que el uso de una aleatorización estratificada para la asignación aleatoria de los participantes lleva a una probabilidad condicionada de pertenecer al grupo tratamiento o al grupo control (dada por las variables elegidas para los estratos) puede llevar a una pérdida de la potencia de dicha prueba, lo cual no es considerado en la prueba log-rank. Finalmente, cabe mencionar que este método de aleatorización incrementa la probabilidad de sesgo de selección.

En la metodología se menciona también que el tiempo hasta segunda progresión y la SG fueron analizados al momento del primer análisis de SLP, empleando la misma metodología. En este punto, los autores consideraron declarar significancia estadística para el tiempo hasta segunda progresión con un alfa unilateral de 0.0125, y para la SG un alfa unilateral de de 0.0001. Sin embargo, no mencionan explícitamente qué corrección se ha llevado a cabo para obtener esos valores de alfa, ya que los valores especificados no se condicen con una corrección por el número de desenlaces (corrección por múltiples comparaciones), siendo que se pre-especifican análisis de 10





desenlaces, ni se menciona un análisis jerárquico. Así, no se especifica que se haya llevado a cabo una corrección por comparaciones de múltiples desenlaces o un análisis jerárquico que expliquen las variaciones en los valores del alfa para los diferentes desenlaces de eficacia evaluados, siendo que además se mantiene el alfa de 0.05 para la variable principal del ensayo (i.e. SLP). Dado que no se explicita el uso de un método jerárquico, no es posible determinar si este fue utilizado o no y por lo tanto se debe aplicar una corrección del alfa considerando todas las pruebas de hipótesis evaluadas en el ECA.



En la metodología del ensayo no se menciona el análisis estadístico específico empleado para la evaluación de las diferencias en calidad de vida; sin embargo, mencionan que el desenlace a evaluar fue de la diferencia entre la calidad de vida al año y los valores basales, es decir, previos al tratamiento. Con ello se puede asumir que su evaluación no se ha realizado utilizando un modelo lineal mixto, que sería el más apropiado para este tipo de data, ni ecuaciones de estimación generalizadas (GEE, por sus siglas en inglés *Generalized Estimating Equations*), que serían también más apropiadas que la comparación realizada por los investigadores del ensayo. Esto es así debido a que, al utilizar data únicamente de un punto del tiempo como lo proponen los investigadores, se pierde mucha información del resto de puntos en el tiempo en los que se evaluó la calidad de vida, la cual sí es considerada por los modelos mencionados previamente.



Los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención a tratar, es decir, todos los pacientes que fueron aleatorizados; excepto los análisis de seguridad para los cuales se planeó que se realizarían en aquellos que recibieron al menos una dosis de tratamiento, y el análisis de calidad de vida, para el cual los pacientes incluidos fueron los que presentaron la medición basal y al menos una de seguimiento. El número final de participantes para cada desenlace se reporta más adelante en los resultados. Por otra parte, con respecto a la evaluación de la calidad de vida cabe mencionar que ésta se evaluó al año de seguimiento.

Con respecto a potenciales conflictos de interés, el artículo menciona que el ensayo fue financiado por AstraZeneca, la compañía comercializadora de olaparib, y la mayoría de los autores recibieron financiamiento de dicha compañía farmacéutica.

Sobrevida global

Los autores reportan que, en la evaluación de la data inmadura de SG (72 eventos: 45 (23 %) vs 27 (27 %); 24 % de madurez de la data) se observó que no hay diferencias entre los que recibieron olaparib y los que recibieron placebo (HR 0.8, IC95 %: 0.50-1.31, $p=0.43$; no se alcanzaron las medianas en ningún grupo al tiempo de seguimiento de una mediana de 22 meses). Con respecto a este desenlace cabe mencionar que, si bien los autores hablan de una madurez de la data haciendo referencia a un número de eventos necesarios para la evaluación de la SG, ni en la metodología ni en el protocolo de *clinicaltrials.gov* se explicita el número de eventos



necesarios calculados para la evaluación de dicho desenlace (solo mencionan los necesarios para evaluar SLP). En este sentido, no es posible conocer el punto de corte para determinar madurez de la data con respecto a la SG, y queda solo la información que brindan los autores en los resultados, que dice que el nivel de madurez de la data para SG fue de 24 % a la fecha del análisis. Con lo que, a la fecha, no se puede conocer el efecto de olaparib frente a placebo sobre la SG, y se queda a espera de los resultados del análisis con la data madura.



Por otro lado, llama la atención que a pesar de que la mediana de tiempo de seguimiento de ambos grupos fue cercana a los dos años (22 meses), se observa que ninguno de los brazos de estudio ha alcanzado la mediana de SG, es decir que, ambos han presentado pocos eventos de muerte, mientras que se esperaría que los que no han recibido olaparib y más bien recibieron inicialmente placebo y luego han tenido que recibir nuevamente quimioterapia basada en platino, hayan reducido su supervivencia global en cierta medida notoria luego de alrededor de dos años de seguimiento. Esta información muestra que ambos grupos, olaparib y placebo, se encuentran en las mismas condiciones en términos de SG a los casi dos años de seguimiento, sugiriendo que el uso de olaparib podría no tener efecto sobre la SG.



Calidad de vida

No se observaron diferencias en la calidad de vida entre los grupos de estudio al año de seguimiento. Así, el cambio con respecto a los valores basales en el TOI de FACT-O (evaluado en 185 de 196 [94 %] pacientes en el grupo con olaparib, y 94 de 99 [95%] en el grupo placebo) fue similar entre los grupos (media ajustada: -2.9 puntos, IC95 %: -4.13 a -1.67 vs media ajustada: -2.87, IC95 %: -4.64 a -1.10; diferencia estimada: -0.03 puntos, IC95 %: -2.19 a 2.13; p=0.98).

Con respecto a este desenlace, se tiene por un lado que se trata de un desenlace blando por lo que existe riesgo de sesgo. Por otro lado, los resultados se reportan como una diferencia en el puntaje de calidad de vida entre la evaluación al año de tratamiento y los valores basales; sin embargo, de acuerdo con la metodología del estudio, la calidad de vida se evaluó cada tres meses, por lo que el análisis apropiado corresponde a uno que considere medidas repetidas y coja toda la información colectada en la estimación del efecto, como GEE o Generalized Linear Model (GLM). Al no hacer esto, el análisis brinda información incompleta que no considera la variabilidad de la calidad de vida en el tiempo. En línea con esto, llama la atención que, siendo los eventos adversos serios y de grado 3 los que se presentaron con el doble de frecuencia en los pacientes con olaparib en comparación con placebo, no se observen diferencias en la calidad de vida al año de seguimiento; así como que la diferencia en la SLP observada no se vea traducida en un cambio en la calidad de vida a favor de olaparib.

Sobrevida libre de progresión

El análisis se llevó a cabo al 63 % de madurez de la data, con 187 eventos de progresión de la enfermedad o muerte (107 de 196 [55 %] en el grupo con olaparib vs 80 de 99 [81 %] en el grupo placebo). Este valor es cercano al pre-especificado en la metodología (i.e. 65 %). La mediana de seguimiento para la SLP fue de 22.1 meses (IQR 21.9-27.4) en el grupo con olaparib y 22.2 meses (IQR 8.3-27.5) en el grupo placebo.

Así, se observó una mayor SLP (evaluada por el investigador) en el grupo que recibió olaparib, en comparación con placebo (19.1 meses, IC95 %: 16.3-25.7 vs 5.5 meses, 5.2-5.8; HR 0.3, IC95 %:0.22-0.41; $p < 0.0001$). Al aplicar la corrección del alfa (alfa corregido: 0.005) se mantiene la significancia estadística para este desenlace.

El análisis de sensibilidad de la SLP realizado por una revisión central independiente y cegada (151 eventos en 295 pacientes: 81 eventos de 196 pacientes en olaparib y 70 eventos en 99 pacientes en el grupo placebo; 51 % de madurez de la data) también mostró una mayor SLP en el grupo que recibió olaparib en comparación con placebo (30.2 meses, IC95 %: 19.8-no calculable vs 5.5 meses, IC95 %:4.8-5.6).

En este punto es importante resaltar nuevamente que, a la fecha, la SLP no ha sido validada como desenlace subrogado de la SG o la calidad de vida en la población de pacientes con cáncer de ovario de alto grado recurrente con mutación BRCA, en ausencia de estudios de correlación. Por lo que su capacidad predictiva sobre los desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como lo son lo SG y calidad de vida es aún incierta para la población de interés. Con ello se tiene que estos resultados no permiten concluir acerca del beneficio que pueda ofrecer olaparib sobre los desenlaces de relevancia mencionados en el cáncer de ovario recurrente con mutación BRCA.

Tiempo hasta siguiente tratamiento

La mediana de tiempo hasta el siguiente tratamiento fue de 27.9 meses (IC95 %: 22.6-no calculable) en el grupo con olaparib, en comparación con 7.1 meses (IC95 %: 6.3-8.3) en el grupo placebo (HR=0.28; IC95 %: 0.21-0.38, $p < 0.0001$). Se observaron 171 eventos en los 295 pacientes: 92 (47 %) en el grupo con olaparib vs 79 (80 %) en el grupo placebo, la madurez de la data se encontraba en 58 %. La significancia estadística de esta comparación se mantuvo luego de aplicar la corrección del alfa.

En relación a este desenlace, es de notar que es muy cercano e incluso se podría considerar equivalente a la SLP, ya que luego de la progresión el retratamiento es inminente. En línea con eso, los resultados son bastante similares para ambos parámetros. Por otro lado, se trata de un desenlace que no ha sido validado como subrogado de los desenlaces de relevancia clínica que son la SG y la calidad de vida.





Eventos adversos

La incidencia de cualquier evento adverso de grado 3 fue más del doble en los pacientes que recibieron olaparib, en comparación con placebo (32 % vs 15 %). El evento adverso de grado 3 más frecuente en el grupo con olaparib fue anemia, y se observó en una frecuencia 9 veces la observada en el grupo placebo (18 % vs 2 %). También se observaron eventos de grado 1-2 con mayor frecuencia en el grupo con olaparib, en comparación con placebo: náuseas (73 % vs 33 %), fatiga o astenia (62 % vs 37 %), vómitos (35 % vs 18 %), diarrea (32 % vs 20 %), disgeusia (27 % vs 7 %), cefalea (25 % vs 13 %), tos (16 % vs 5 %), anemia de cualquier grado (24 % vs 6 %), neutropenia (14 % vs 2 %), trombocitopenia (13 % vs 2 %), creatinina sanguínea elevada (11 % vs 1 %), y leucopenia (9 % vs 1 %).



Los eventos adversos serios fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron olaparib, en comparación con placebo (18 % vs 8 %), siendo la anemia el evento adverso serio más frecuente en el grupo que recibió olaparib (4 %), seguida de dolor abdominal (2 %) y obstrucción intestinal (2 %).

En total, 72 pacientes (24 %) murieron durante el estudio, 45 (23 %) en el grupo de olaparib y 27 (27 %) en el grupo placebo. En el grupo que recibió olaparib, un paciente (1 %) murió de leucemia mieloide aguda juzgada por los investigadores como relacionados al tratamiento (grado 5).



La frecuencia de eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento fue mayor en el grupo que recibió olaparib, en comparación con placebo (11% vs 2%); y lo mismo se observó para interrupción de dosis (45 % vs 18 %) y reducción de dosis (25 % a 3 %).

Adicionalmente, el equipo técnico del IETSI calculó los riesgos relativos (RR) para los eventos adversos serios y los eventos adversos de grado 3. Así, se observó un RR de eventos adversos serios de 2.03 (IC95 %: 0.977-4.23) de olaparib frente a placebo ($p=0.047$), y un RR de eventos adversos de grado 3 de 1.85 (IC95 %: 1.10-3.11) de olaparib frente a placebo ($p=0.0139$).

Análisis crítico

El ensayo SOLO2/ENGOT-Ov21 responde a la pregunta PICO del dictamen al evaluar la eficacia y seguridad del uso como terapia de mantenimiento de la intervención de interés (i.e. olaparib), en comparación con placebo, sobre la población de interés (i.e. pacientes con cáncer de ovario platino-sensible y mutaciones BRCA 1 o 2, que recibieron al menos dos líneas de quimioterapia basada en platino luego de recaída). En este punto cabe mencionar que el ensayo evalúa el uso de tabletas de olaparib, mientras que se ha solicitado la formulación en cápsulas que es la única que cuenta con registro sanitario en el Perú. Como se mencionó, se ha publicado un estudio que muestra similar biodisponibilidad y tolerancia entre la dosis requerida en capsulas de olaparib de 400 mg dos veces al día y la dosis de 300 mg dos veces al día de olaparib



en tabletas, con lo cual se tiene que, si bien el ensayo y la pregunta PICO se refieren a diferentes formulaciones de olaparib, se puede tomar los resultados de este ECA de olaparib en tabletas como evidencia indirecta útil para responder a la pregunta de olaparib en cápsulas.



El ECA reporta que no se han observado diferencias en la SG, evaluada a una madurez de la data de 24 % para este desenlace (mediana de seguimiento 22 meses). Aunque los datos que permiten determinar la madurez de la data están incompletos, ya que no se reporta en la metodología ni el protocolo de *clinicaltrials.gov* el cálculo del número de eventos necesarios para evaluar diferencias en SG, solo se tiene el dato de los resultados donde se menciona la madurez de 24 %. Por lo mencionado, con la evidencia disponible a la fecha, no es posible conocer el efecto de olaparib frente a placebo sobre la SG. En relación a una posible evaluación final de la SG, se menciona en el protocolo de *clinicaltrials.gov* que los participantes aún se encuentran en seguimiento para la evaluación de la SG a una madurez de la data de 60 %, resultados que, a la fecha, no han sido publicados. Por otro lado, como se mencionó, es de notar que no se alcanzó la mediana de SG ni para el grupo que recibió olaparib ni para el grupo placebo luego de alrededor de 2 años de seguimiento. Esto llama la atención ya que se esperaría que, frente a una diferencia de gran magnitud en la SLP y luego de dos años de seguimiento, se observara una mayor frecuencia de eventos de muerte en el brazo que recibió placebo. Es así que la observación de que el grupo placebo no haya alcanzado la mediana de SG al igual que el grupo que recibió olaparib, sugiere que los pacientes en el grupo placebo están sobreviviendo luego de haber progresado y recibido tratamiento correspondiente (probablemente quimioterapia basada en platino), en la misma medida en la que sobreviven los pacientes que reciben terapia de mantenimiento con olaparib.



Por otra parte, la SLP, la variable principal del estudio, muestra diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a favor de olaparib frente a placebo, evaluada a una madurez de la data de 63 % de acuerdo con lo calculado para el análisis estadístico (19 meses vs 5.5 meses). Con respecto a éste desenlace, cabe mencionar que, en el marco del presente dictamen preliminar, se ha llevado a cabo una búsqueda de los estudios de validación de SLP como subrogado de SG o calidad de vida, de la cual no se ha logrado identificar ningún estudio de correlación entre estos desenlaces. Por ello, a la fecha, no es posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado de la SG ni de calidad de vida para el cáncer de ovario recurrente con mutación BRCA, ya que su validez como subrogada aun no ha sido evaluada en la literatura disponible.

En cuanto a la mediana de tiempo hasta el siguiente tratamiento, el ensayo reporta un mayor tiempo en el grupo que recibió olaparib en comparación con placebo (27.9 vs 7.1 meses) a una madurez de la data de 58 %, siendo dicha comparación estadísticamente significativa. En este caso, al igual que para la SG, no se menciona en la metodología el número de eventos necesarios para determinar madurez de la



data para el tiempo hasta siguiente tratamiento. Por otra parte, a la fecha no se ha evaluado la validez del tiempo hasta siguiente tratamiento como desenlace subrogado de SG o calidad de vida, que son los desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, para la población de pacientes con cáncer de ovario de alto grado recurrente con mutación BRCA, por lo que su valor predictivo de dichos desenlaces para la población mencionada es aún desconocido.

A pesar de las diferencias encontradas en relación a la SLP y el tiempo hasta siguiente tratamiento a favor de olaparib frente a placebo, estas mejorías no se han visto reflejadas en diferencias en la calidad de vida evaluada al año de seguimiento. Así, en el ensayo no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron olaparib y los del grupo placebo para la calidad de vida al año de tratamiento.



Finalmente, olaparib muestra un perfil de seguridad desfavorable, donde el riesgo relativo de eventos adversos serios y eventos adversos de grado 3 fueron alrededor del doble en el grupo con olaparib, en comparación con placebo. Si bien los eventos adversos serios observados son, en general, manejables a criterio de especialista de la institución, se debe considerar que estos no ocurrían en tal magnitud en ausencia de tratamiento con olaparib. Asimismo, es importante tener en consideración que, si bien el grupo comparador recibe inicialmente placebo, los pacientes que progresan pueden recibir tratamiento correspondiente a criterio de los investigadores del ensayo, lo que quiere decir que un porcentaje de pacientes en el grupo placebo, al año de seguimiento, podrían haber recibido también retratamiento con quimioterapia basada en platino u otras alternativas de tratamiento inductivo, en mayor proporción que los pacientes en el grupo de olaparib.



En conclusión, de acuerdo con los resultados del ensayo a la fecha, no es posible conocer la eficacia de olaparib frente a placebo en términos de SG, ya que aún está pendiente su evaluación con la data madura, y no se observaron diferencias en la calidad de vida al año de seguimiento entre los grupos de estudio. Se reportó un beneficio de olaparib en comparación con placebo en cuanto a la SLP; sin embargo, aún se desconoce la capacidad predictiva de dicho desenlace sobre los de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente que son la SG y la calidad de vida. Además, en el ECA, la ausencia de diferencias en la calidad de vida muestra que las mejorías observadas en términos de SLP no se traducen en mejorías en dicho desenlace de relevancia, generando más incertidumbre con respecto a la correlación entre estos desenlaces. En cuanto a la seguridad, olaparib se muestra más tóxico que placebo, principalmente en cuanto a eventos adversos hematológicos como anemia, neutropenia y trombocitopenia.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone la evidencia relacionada a la eficacia y seguridad del uso de olaparib en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario platino-sensible, mutación BRCA, respuesta parcial o completa luego de quimioterapia basada en platino luego de recurrencia. A la fecha (diciembre 2018), se ha publicado un ECA (SOLO/ENGOT-Ov21) fase III, doble-ciego y controlado por placebo de olaparib en tabletas como terapia de mantenimiento en pacientes adultas con cáncer de ovario o trompas de Falopio platino-sensible y mutaciones BRCA 1 o 2, que recibieron al menos dos líneas de quimioterapia. Adicionalmente, se ha identificado una GPC de NCCN, una actualización electrónica de una GPC de ESMO, y dos ETS, una de NICE del Reino Unido y una de CADTH de Canadá.

El ECA SOLO/ENGOT-Ov21 responde a la pregunta PICO del dictamen al evaluar la eficacia y seguridad del uso de olaparib como terapia de mantenimiento, en comparación con placebo, sobre la población de interés del presente dictamen preliminar (i.e. pacientes con cáncer de ovario platino-sensible y mutación BRCA, que recibieron al menos dos líneas de quimioterapia). En este punto cabe mencionar que el ensayo evalúa el uso de tabletas de olaparib, mientras que se ha solicitado la formulación en cápsulas, que es la única que cuenta con registro sanitario en el Perú. Con respecto a ello se tiene que, con la finalidad de disminuir la cantidad de cápsulas que se requieren por dosis de olaparib, se está buscando migrar hacia la formulación de tabletas. Así, se ha publicado un estudio que muestra similar biodisponibilidad y tolerancia entre la dosis requerida en cápsulas de olaparib de 400 mg dos veces al día y la dosis de 300 mg dos veces al día de olaparib en tabletas (Mateo et al. 2016), con lo cual, si bien el ensayo y la pregunta PICO se refieren a diferentes formulaciones de olaparib, se puede tomar los resultados de este ECA de olaparib en tabletas como evidencia indirecta útil para responder a la pregunta de olaparib en cápsulas.

En cuanto a los resultados del ECA, a la fecha estos no permiten conocer la eficacia de olaparib frente a placebo en términos de SG, ya que aún está pendiente su evaluación con la data madura, y los resultados presentados son a una madurez de la data de 24 % solamente. En este punto cabe mencionar que este porcentaje de madurez de la data se menciona como parte de los resultados del ECA; sin embargo, ni en la metodología ni en el protocolo de *clinicaltrials.gov* se especifica el número de eventos necesarios para la madurez de la data de SG. Adicionalmente, es de notar que no se alcanzó la mediana de SG ni para el grupo que recibió olaparib ni para el grupo placebo luego de alrededor de 2 años de seguimiento. La observación de que el grupo placebo no haya alcanzado la mediana de SG al igual que el grupo que recibió olaparib, sugiere que los pacientes en el grupo placebo están sobreviviendo luego de haber progresado y recibido tratamiento correspondiente (probablemente quimioterapia basada en platino), en la misma medida en la que sobreviven los pacientes que reciben terapia de mantenimiento con olaparib. Por otra parte, los resultados de calidad de vida del ECA muestran que no hubo diferencias entre



olaparib y placebo. Con respecto a ello, es importante recalcar ciertas limitaciones del análisis de calidad de vida. Así, se tiene en primer lugar que este desenlace se evaluó considerando un periodo de tiempo menor al tiempo de seguimiento de los pacientes en el marco del estudio. Adicionalmente, el análisis estadístico utilizado para su evaluación brinda información incompleta al considerar únicamente la diferencia entre los puntajes al año de tratamiento y los puntajes basales, en lugar de utilizar un análisis que considere todas las evaluaciones realizadas (i.e., GLM o GEE), siendo que la calidad de vida en el estudio se evaluó cada 3 meses de acuerdo con el protocolo. Finalmente, la calidad de vida es un desenlace blando sujeto a sesgos. Con ello, se tiene que existe cierta incertidumbre con respecto al potencial beneficio o perjuicio de olaparib, en comparación con placebo, en términos de calidad de vida.



En el ECA evaluado se reportó únicamente un efecto positivo de olaparib en comparación con placebo en cuanto a la SLP y, por consiguiente, en el tiempo hasta siguiente tratamiento; no obstante, aún se desconoce la capacidad predictiva de estos desenlaces sobre la SG y la calidad de vida, que son los desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, para la población de pacientes con cáncer de ovario de alto grado recurrente y con mutación BRCA. Por otro lado, las diferencias en SLP no se traducen en diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la calidad de vida al año de seguimiento. Por lo que se observa que estas diferencias reportadas no se reflejan en una mejoría desde la perspectiva del paciente en términos de calidad de vida. Es posible también que los potenciales beneficios de olaparib sobre la calidad de vida se vean aminorados por una mayor proporción de eventos adversos asociados al uso de olaparib.



Adicionalmente, en relación a estos resultados de eficacia, se han observado ciertas limitaciones en la metodología del estudio que es importante discutir. Por un lado, se tiene que para el análisis de tiempo a evento se especifica la estimación del HR utilizando la prueba log-rank, mas no se especifica la evaluación de proporcionalidad de *hazards*, supuesto necesario para la aplicación de dicha prueba. Es decir que, no se explicita si este fue evaluado o no, y si se observó proporcionalidad o no. De no haber proporcionalidad de *hazards*, las pruebas más apropiadas para comparar los grupos de estudio serían las pruebas de Kolmogorov-Smirnov, Cram'er-von Mises o la prueba de la mediana de Brookmeyer-Crowley (Klein et al. 2007). Estas pruebas también son más apropiadas para el análisis estratificado, el cual se menciona que ha sido empleado para en análisis de la data, dado que la aleatorización se llevo a cabo por estratos. Esto se debe a que el uso de una aleatorización estratificada para la asignación aleatoria de los participantes lleva a una probabilidad condicionada de asignación al grupo tratamiento o al grupo control que puede llevar a una pérdida de la potencia de dicha prueba, lo cual no es considerado en la prueba log-rank. Finalmente, cabe mencionar que este método de aleatorización incrementa la probabilidad de sesgo de selección. En este sentido, el diseño en conjunto de la aleatorización y el análisis de la data no es el más apropiado y puede llevar a la introducción de error en los estimados.



Por otra parte, el artículo menciona la evaluación de 10 variables de eficacia, entre la variable principal (i.e. SLP) y las variables secundarias mencionadas en la descripción del ensayo, lo cual implica 10 pruebas de hipótesis. En la metodología, los autores no especifican si estas múltiples pruebas de hipótesis para los desenlaces de eficacia fueron llevadas a cabo simultáneamente o bajo un análisis jerárquico. Esto es relevante ya que, cuando se tienen múltiples pruebas de hipótesis simultáneas es necesario hacer una corrección del nivel de la significancia (alfa) para la determinación de la significancia estadística, ya que las múltiples comparaciones aumentan la probabilidad de error tipo I que debe ser compensada por el uso de un alfa proporcionalmente más conservador. Por otro lado, el uso de un método jerárquico implica que se analice primero el desenlace principal de interés, y si se observan diferencias estadísticamente significativas, entonces se procede a evaluar los desenlaces secundarios. Bajo este método jerárquico, se mantendría el alfa convencional de 0.05 para la evaluación del desenlace principal (en este caso la SLP), y se corrige el alfa únicamente para los desenlaces secundarios que fueran a ser evaluados de manera simultánea de acuerdo a lo mencionado anteriormente. Ambas aproximaciones son válidas para el análisis e interpretación de múltiples hipótesis (tanto el análisis de todos los desenlaces simultáneamente con la respectiva corrección del alfa para todos los desenlaces, o el análisis jerárquico con la respectiva corrección del alfa para los desenlaces secundarios), y deben encontrarse previamente especificadas en la metodología del ensayo. Sin embargo, esto no ocurre en el ECA analizado. Así, lo único que mencionan los autores en la sección metodológica del ensayo es que consideraron declarar significancia estadística para el tiempo hasta segunda progresión (variable secundaria) con un alfa unilateral de 0.0125, y para la SG (también variable secundaria) un alfa unilateral de de 0.0001. Sin embargo, no mencionan explícitamente qué corrección se ha llevado a cabo para obtener esos valores de alfa, ni por qué se consideran valores diferentes para estos desenlaces entre si y en relación al resto de desenlaces secundarios. Entonces, no se especifica que se haya llevado a cabo una corrección por comparaciones de múltiples desenlaces o un análisis jerárquico que expliquen las variaciones en los valores del alfa para los diferentes desenlaces de eficacia evaluados, siendo que además se mantiene el alfa de 0.05 para la variable principal del ensayo (i.e. SLP). Dado que no se explicita el uso de un método jerárquico, no es posible determinar si este fue utilizado o no y, por lo tanto, se debe aplicar una corrección del alfa considerando todas las pruebas de hipótesis evaluadas en el ECA.



Para terminar con el análisis de la metodología del ECA, en esta se menciona que los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención a tratar, es decir, todos los pacientes que fueron aleatorizados; excepto los análisis de seguridad que se llevaron a cabo en aquellos que recibieron al menos una dosis de tratamiento, y el análisis de calidad de vida, para el cual los pacientes incluidos fueron los que presentaron la medición basal y al menos una de seguimiento. Ello quiere decir que para el análisis de calidad de vida y el de seguridad se rompió la aleatorización, pudiendo introducirse sesgo en los resultados.



Finalmente, con respecto a los resultados del ECA, olaparib muestra un perfil de seguridad desfavorable, donde el riesgo relativo de eventos adversos serios y eventos adversos de grado 3 fueron el doble en el grupo con olaparib, en comparación con placebo. Así, los resultados de eficacia y seguridad muestran que el balance riesgo-beneficio es incierto para olaparib, ya que no se conoce su beneficio neto sobre la SG y no se han encontrado beneficios en términos de calidad de vida, que son los desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, mientras que la toxicidad se muestra mayor que la de placebo. Esto es de aún mayor relevancia en el contexto de la condición estudiada por el hecho que la alternativa para los pacientes que se encuentran con enfermedad controlada (que serían los pacientes tributarios a iniciar olaparib) es la observación sin añadir tratamientos farmacológicos específicos según lo recomendado en la GPC de NCCN. Adicionalmente, los resultados de eficacia en términos de SLP y tiempo hasta siguiente tratamiento no permiten concluir sobre el beneficio de olaparib desde la perspectiva del paciente ya que su validez como subrogados de SG y calidad de vida es desconocida. Más aun, la ausencia de diferencias en calidad de vida, frente a las diferencias observadas en SLP y tiempo hasta siguiente tratamiento, generan incertidumbre con respecto a la correlación entre estos desenlaces.



En relación a la GPC de NCCN del 2018, ésta recomienda olaparib como una alternativa de tratamiento para la población de interés del presente dictamen preliminar, con la salvedad de que la formulación recomendada por la GPC es la de tabletas y no la de cápsulas como ha sido solicitada a través de la pregunta PICO. La evidencia detrás de la recomendación ha sido graduada como de bajo nivel, correspondiente al ensayo SOLO/ENGOT-Ov21 descrito previamente. De relevancia para el presente dictamen, cabe resaltar que la GPC recomienda olaparib como terapia de mantenimiento al mismo nivel que la observación del paciente. Por otra parte, la actualización electrónica de la guía de ESMO del 2016 recomienda que se ofrezca terapia de mantenimiento con olaparib a aquellos pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado y mutación BRCA que han respondido a quimioterapia basada en platino luego de recaída. Esta recomendación no tiene graduación, probablemente debido a que no ha sido incluida formalmente en la GPC, sino que se trata únicamente de una actualización electrónica. Adicionalmente, dado que la recomendación no se ha realizado en el marco de una evaluación de las alternativas disponibles para pacientes que se encuentran en remisión, ésta se centra únicamente en olaparib, sin hacer mención a otras alternativas posibles como si lo hace la GPC de NCCN.



Por otra parte, las ETS identificadas de NICE y CADTH recomiendan el financiamiento de olaparib en los sistemas de salud del Reino Unido y Canadá. En ambos casos, los elaboradores de la ETS lo recomiendan bajo la condición de un acuerdo económico con la compañía comercializadora que asegure la costo-efectividad de olaparib en el tratamiento de cáncer de ovario. En el caso de NICE, los pacientes además deben haber recibido al menos tres cursos de quimioterapia basada en platinos. Cabe



mencionar que, mientras que NICE recomienda el uso de olaparib en capsulas, CADTH recomienda las tabletas. En relación a esto, cabe mencionar que la ETS de NICE es del 2016, previo a la publicación del ECA fase III que evalúa el uso de tabletas; y en el caso de CADTH (2017), la evaluación se realizó cuando la formulación de olaparib en tabletas no contaba con autorización de comercialización, por lo que el comité recomienda el uso de cápsulas hasta que las tabletas se encuentren disponibles. Así, si bien ambas ETS recomiendan olaparib en la población de interés del dictamen, esto se da únicamente bajo un acuerdo económico confidencial con la compañía comercializadora que permita que el medicamento sea costo-efectivo en los sistemas de salud del Reino Unido y Canadá, que no es el contexto de nuestro sistema de salud.



En conclusión, con la evidencia primaria disponible a la fecha, proveniente del ECA fase III SOLO/ENGOT-Ov21 no es posible conocer la eficacia de olaparib en términos de SG, y no se observaron diferencias en la calidad de vida, que son los desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente. Se cuenta con información únicamente de SLP; sin embargo, la validez de este desenlace como subrogado de la SG es aún desconocida para la población de pacientes con cáncer de ovario de alto grado recurrente y mutación BRCA. Así, olaparib no ha mostrado a la fecha ser mejor que placebo para las variables de relevancia clínica (i.e. SG y calidad de vida) en el tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario de alto grado platino-sensible con mutación BRCA que han respondido a quimioterapia basada en platino luego de recaída. A ello se suma que el perfil de seguridad de olaparib se muestra más tóxico que placebo, con una ocurrencia de eventos adversos serios del doble en frecuencia. Siendo que los pacientes en el grupo placebo reciben retratamiento con quimioterapia al progresar, los eventos adversos observados en dicho grupo durante el seguimiento incluyen también los propios de la quimioterapia.



Con lo mencionado, se tiene que el balance riesgo-beneficio del uso de olaparib no es claro. Frente a este escenario de alta incertidumbre con respecto al balance riesgo-beneficio, no se cuenta con sustento técnico que justifique la inversión que implica el alto costo de olaparib. Es decir que, en el escenario de recursos limitados, la inversión de estos recursos en el financiamiento de olaparib significaría dejar de financiar otras tecnologías eficaces y seguras disponibles en la actualidad para los asegurados, lo cual no se justifica dada la incertidumbre con respecto al beneficio neto de olaparib, por lo que este presenta un perfil de costo-oportunidad desventajoso. Se esperan las futuras publicaciones con un mayor tiempo de seguimiento para poder determinar si el aumento de 13 meses en la SLP con el uso de olaparib frente a placebo se llega a traducir en una mayor SG, lo cual a la fecha aún no se puede llegar a calcular dado que no se tienen estudios de validación que permitan conocer la capacidad predictiva de este desenlace subrogado (i.e., SLP) respecto a los desenlaces finales (i.e., SG o calidad de vida).



VI. CONCLUSIONES

- La evidencia en torno a olaparib proviene de un ECA fase III, dos GPC una de la NCCN del 2018 y una actualización electrónica de la ESMO y dos ETS de NICE y CADTH del 2016 y 2017, respectivamente.
- Los resultados del ECA fase III SOLO/ENGOT-Ov21 no permiten conocer la eficacia de olaparib en términos de SG, y no se observan diferencias en la calidad de vida, que son los desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente. Se observó un efecto positivo para la SLP; sin embargo, este desenlace no ha sido validado como subrogado de los desenlaces de relevancia mencionados. Adicionalmente, el ECA mostró un perfil de seguridad desfavorable para olaparib, donde la frecuencia de eventos adversos serios y eventos adversos de grado 3 fueron el doble en el grupo que recibió olaparib, en comparación con placebo, donde los pacientes en el grupo placebo reciben retratamiento con quimioterapia al progresar. Con lo mencionado, el balance riesgo-beneficio del uso de olaparib es incierto, y no es posible determinar el beneficio neto de olaparib frente a placebo en términos de SG.
- La GPC de NCCN recomienda el uso de olaparib en tabletas como una alternativa de tratamiento en pacientes adultos con cáncer de ovario platino-sensible y mutaciones BRCA 1 o 2 al mismo nivel que la recomendación de observación. La recomendación se basó en el ECA de fase III SOLO/ENGOT-Ov21 incluido en el dictamen, que ha sido graduado por los elaboradores de la guía como evidencia de bajo nivel, en línea con la incertidumbre con respecto al beneficio del fármaco frente a placebo mencionada previamente. Por otra parte, la actualización electrónica de la GPC de ESMO recomienda el uso de olaparib en la población mencionada, aunque se queda a la espera de la actualización completa de la GPC para conocer los niveles de recomendación, la evidencia detrás de la misma, y otras posibles alternativas.
- Las ETS recomiendan olaparib dentro de los sistemas de salud del Reino Unido y Canadá siempre y cuando se cumpla con el acuerdo económico con la compañía comercializadora de manera que el medicamento sea costo-efectivo para cada contexto, que no es el escenario de nuestro sistema de salud.
- Con lo mencionado, se tiene que, con la evidencia disponible a la fecha, olaparib muestra un perfil de costo-oportunidad poco ventajoso para sistemas públicos de servicios de salud en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario platino-sensible con mutación BRCA.
- Por lo expuesto, el el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), no aprueba el uso de olaparib en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario platino-sensible y mutaciones BRCA.





VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los especialistas mantenerse alerta a la publicación de los resultados de SG del ensayo SOLO2/ENGOT-Ov21 que puedan mostrar un beneficio desde la perspectiva del paciente. Asimismo, de identificar otras alternativas existentes en el mercado peruano con adecuada evidencia científica para este tipo de patología, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2016.




VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS




Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2017. "Pan-Canadian Oncology Drug Review (PCODR) 'Olaparib for Ovarian Cancer.'" https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_olaparib_lynpzarza_resub_fn_cgr.pdf.

Friedlander, Michael, Val Gebski, Emma Gibbs, Lucy Davies, Ralph Bloomfield, Felix Hilpert, Lari B. Wenzel, et al. 2018. "Health-Related Quality of Life and Patient-Centred Outcomes with Olaparib Maintenance after Chemotherapy in Patients with Platinum-Sensitive, Relapsed Ovarian Cancer and a BRCA1/2 Mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): A Placebo-Controlled, Phase 3 Randomised Trial." *The Lancet. Oncology* 19 (8): 1126–34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30343-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30343-7).



Klein, John P., Brent Logan, Mette Harhoff, and Per Kragh Andersen. 2007. "Analyzing Survival Curves at a Fixed Point in Time." *Statistics in Medicine* 26 (24): 4505–19. <https://doi.org/10.1002/sim.2864>.

Ledermann, Jonathan A., Philipp Harter, Charlie Gourley, Michael Friedlander, Ignace Vergote, Gordon Rustin, Clare Scott, et al. 2016. "Overall Survival in Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Serous Ovarian Cancer Receiving Olaparib Maintenance Monotherapy: An Updated Analysis from a Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 2 Trial." *The Lancet. Oncology* 17 (11): 1579–89. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30376-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30376-X).



Ledermann, Jonathan, Philipp Harter, Charlie Gourley, Michael Friedlander, Ignace Vergote, Gordon Rustin, Clare Scott, et al. 2012. "Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer." *The New England Journal of Medicine* 366 (15): 1382–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105535>.

Mateo, J., V. Moreno, A. Gupta, S. B. Kaye, E. Dean, M. R. Middleton, M. Friedlander, et al. 2016. "An Adaptive Study to Determine the Optimal Dose of the Tablet Formulation of the PARP Inhibitor Olaparib." *Targeted Oncology* 11 (3): 401–15. <https://doi.org/10.1007/s11523-016-0435-8>.

Matulonis, Ursula A., Philipp Harter, Charlie Gourley, Michael Friedlander, Ignace Vergote, Gordon Rustin, Clare Scott, et al. 2016. "Olaparib Maintenance Therapy in Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: Overall Survival Adjusted for Postprogression Poly (Adenosine Diphosphate Ribose) Polymerase Inhibitor Therapy." *Cancer* 122 (12): 1844–52. <https://doi.org/10.1002/cncr.29995>.

National Institute for Health and Care Excellence. 2016. "Olaparib for Maintenance Treatment of Relapsed, Platinum-Sensitive, BRCA Mutation-Positive Ovarian, Fallopian Tube and Peritoneal Cancer after Response to Second-Line or Subsequent Platinum-Based Chemotherapy." 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta381>.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2018. "Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer." https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.

Pujade-Lauraine, Eric, Jonathan A. Ledermann, Frédéric Selle, Val Gebski, Richard T. Penson, Amit M. Oza, Jacob Korach, et al. 2017. "Olaparib Tablets as Maintenance

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE OLAPARIB COMO TERAPIA DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES ADULTAS CON CÁNCER DE
OVARIO EPITELIAL DE ALTO GRADO, PLATINO SENSIBLE Y CON MUTACIÓN BRCA



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." *The Lancet. Oncology* 18 (9): 1274–84. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30469-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30469-2).

