



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 040-DETS-IETSI-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE OLAPARIB COMO TERAPIA DE
MANTENIMIENTO EN MUJERES ADULTAS CON CÁNCER DE
OVARIO EPITELIAL AVANZADO, DE TROMPAS DE FALOPIO O
PERITONEAL PRIMARIO CON MUTACIÓN DE BRCA DE LÍNEA
GERMINAL O SOMÁTICA QUE PRESENTAN RESPUESTA
COMPLETA O PARCIAL A LA QUIMIOTERAPIA BASADA EN
PLATINO DE PRIMERA LÍNEA QUE NO RECIBIERON BEVACIZUMAB



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Diciembre, 2021



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación - IETSI - EsSalud.
4. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



REVISORES CLINICOS

- Dra. Sally Corrales Sequeiros, Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de olaparib como terapia de mantenimiento en mujeres adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado, de trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación de BRCA de línea germinal o somática que presentan respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino de primera línea que no recibieron bevacizumab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 040-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.



RESUMEN

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de olaparib como terapia de mantenimiento en mujeres adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado, de trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación de BRCA de línea germinal o somática que presentan respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino de primera línea que no recibieron bevacizumab. Así, el Dr. Miguel Ticona Castro, médico oncólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso fuera del petitorio del producto olaparib.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Sally Corrales Sequeiros, médica oncóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y los representantes del equipo evaluador del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO validada final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista.

Población	Mujer adulta con cáncer de ovario epitelial avanzado, de trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación de BRCA de línea germinal o somática que presentan respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino de primera línea (no recibió bevacizumab)
Intervención	Olaparib 300 mg (2 tabletas 150 mg) dos veces al día como mantenimiento
Comparador	Mejor terapia de soporte
Desenlace	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos Sobrevida libre de progresión

II. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de ovario es el tercer cáncer ginecológico más común, después del cáncer de cuello uterino y de útero. Según Globocan 2020, a nivel mundial la incidencia y mortalidad estandarizada por edad por cada 100 000 mujeres del cáncer de ovario es de 6.7 y 4.0 respectivamente; y en el Perú para ese mismo año, se presentaron 1275



nuevos casos y 786 muertes por esta neoplasia, con una prevalencia de cinco años de 10.5 por 100000 mujeres (Globocan 2021). Debido a las similitudes histológicas y de evolución clínica, el cáncer de ovario está estrechamente relacionado con el carcinoma de las trompas de Falopio y el seroso peritoneal, y por lo general se tratan de la misma manera. Hasta un 95 % de los casos de cáncer de ovario son de tipo epitelial (Chen and Berek 2021). Asimismo, existen genes de susceptibilidad al cáncer de ovario, como; por ejemplo el BRCA que incrementa el riesgo de padecerlo (Moore and Markham 2021). En los EE. UU., la edad promedio en el momento del diagnóstico de cáncer de ovario es de 63 años y la presentación clínica suele ser en estadio avanzado de la enfermedad con diseminación a la pelvis y abdomen; dificultando el tratamiento (Chen and Berek 2021).



El tratamiento inicial de las pacientes con cáncer de ovario avanzado estadio III (afectación de abdomen) o IV (metástasis a hígado o pulmón)¹ es la combinación de cirugía citorreductora seguida de quimioterapia tan pronto como sea posible (Chen and Berek 2021). Sin embargo, el 75 % de las mujeres que responden al tratamiento inicial tendrán una recidiva en un plazo de 18 a 28 meses, y solo entre el 20 % y el 40 % de todas las mujeres sobrevivirán más allá de cinco años (Mei et al. 2013). Después del tratamiento inicial, las pacientes que lograron una respuesta podrían recibir terapia de mantenimiento con la finalidad de retrasar la recurrencia del cáncer e incrementar la sobrevida (Gogineni et al. 2021, Walsh 2020). En el contexto de EsSalud, el manejo de las pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado, de trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación de BRCA de línea germinal o somática que presentan respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino de primera línea, es básicamente de soporte y de tratamiento de las complicaciones específicas. Sin embargo, los especialistas de la institución sugieren que el uso de olaparib como terapia de mantenimiento podría tener beneficios en desenlaces clínicos relevantes con un adecuado perfil de seguridad.



En el Perú, olaparib -un inhibidor de la PARP (poli ADP-ribosa polimerasa)- cuenta con tres registros sanitarios otorgados por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación Lynparza®, descritos en la Tabla 2. Olaparib no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSa, 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2021).

¹ Según la clasificación de la FIGO (sigla del inglés, *International Federation of Gynecology and Obstetrics*)

Tabla 2. Registro sanitario de olaparib en el Perú.

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Laboratorio	Presentación	Precio unitario (*)
Lynparza 50 mg	EE04843	AstraZeneca Perú S.A.	Patheon Pharmaceuticals Inc.	Cápsula 50 mg	ND
Lynparza 100 mg	EE07568	AstraZeneca Perú S.A.	AbbVie Ltd.	Cápsula 100 mg	ND
Lynparza 150 mg	EE07569	AstraZeneca Perú S.A.	AbbVie Ltd.	Cápsula 150 mg	S/ 331.35 y 365.71

(*) Obtenido del Observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>). Fecha de acceso: 15 de diciembre de 2021.

ND: no disponible.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de olaparib como terapia de mantenimiento en mujeres adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado, de trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación de BRCA de línea germinal o somática que presentan respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino de primera línea que no recibieron bevacizumab.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo la *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), *Haute Autorité de Santé (HAS)*, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)*, la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *Guidelines International Network (GIN)*, *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*, *New Zealand Guidelines Group (NZGG)*, *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en oncología y ginecología oncológica, tales como: la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)*, y la *International Federation of Gynecology*

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 040-DETS-IETSI-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OLAPARIB COMO TERAPIA DE MANTENIMIENTO EN MUJERES ADULTAS CON CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL AVANZADO, DE TROMPAS DE FALOPIO O PERITONEAL PRIMARIO CON MUTACIÓN DE BRCA DE LÍNEA GERMINAL O
SOMÁTICA QUE PRESENTAN RESPUESTA COMPLETA O PARCIAL A LA QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO DE PRIMERA LÍNEA
QUE NO RECIBIERON BEVACIZUMAB

and *Obstetrics* (FIGO). Finalmente, se realizó una búsqueda adicional en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.



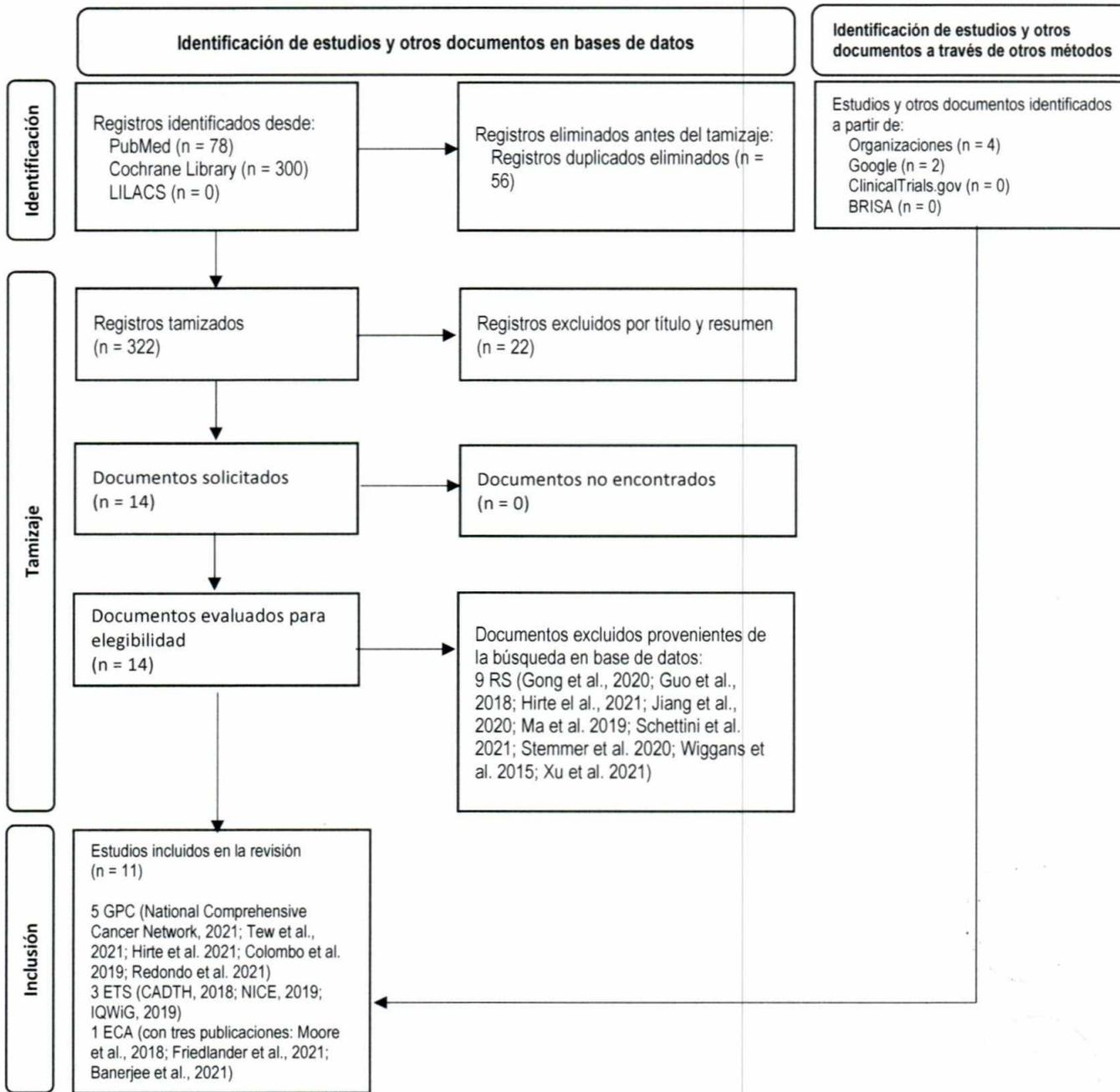
La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis de ECA de fase III y ECA de fase III que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones por dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los términos utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario y en la Figura 1.



IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica (hasta diciembre de 2021), se incluyeron 5 GPC desarrolladas por la NCCN (National Comprehensive Cancer Network 2021), la ASCO (Tew et al. 2020), la Cancer Care Ontario (Hirte et al. 2021), la ESMO (Colombo et al. 2019) y la SEOM (Redondo et al. 2021); así como 3 ETS realizadas por CADTH, NICE e IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2019, The CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) 2019, The National Institute for Health and Care Excellence 2019), y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III de doble ciego denominado SOLO-1 (NCT01844986) con tres publicaciones de un análisis interino (Moore et al. 2018), de calidad de vida (Friedlander et al. 2021) y una con seguimiento hasta cinco años de seguimiento (Banerjee et al. 2021).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Respecto a las GPC, tres de cinco guías (NCCN [categoría 1²], ASCO [calidad de la evidencia: alta; fuerza de la recomendación: fuerte³] y *Cancer Care Ontario* [recomendación⁴]) recomiendan el tratamiento de mantenimiento con olaparib, entre otras alternativas, en mujeres con cáncer de ovario en estadios avanzados con mutación del gen BRCA 1/2, terapia sistémica previa basada en quimioterapia con platino con respuesta completa y parcial (National Comprehensive Cancer Network 2021, Tew et al. 2020); mientras que, la ESMO solo indica que los inhibidores PARP tienen gran actividad en pacientes con mutación del gen BRCA 1/2 (nivel de evidencia: I; fuerza de la recomendación: A⁵) (Colombo et al. 2019). Por su parte, la SEOM recomienda el uso de olaparib (con o sin bevacizumab) entre otros inhibidores PRAP después de una respuesta completa o parcial a la primera línea de quimioterapia basada en platino por ser altamente efectivo en pacientes con cáncer de ovario con mutación BRCA [I, A⁶] (Redondo et al. 2021). Específicamente, la NCCN brinda sus recomendaciones para pacientes con estadios de cáncer de ovario II-IV y la ASCO para los estadios III-IV. Todas las GPC utilizaron el estudio SOLO-1 dentro de la evidencia analizada (Moore et al. 2018), que reportó resultados a favor de olaparib como terapia de mantenimiento basado en la sobrevida libre de progresión (desenlace principal del estudio); sin

² Categoría 1: Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.

³ Calidad de la evidencia: Alta: Existe la seguridad de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto. Fuerza de la recomendación: fuerte: La mayoría o todas las personas estarán mejor tratadas con la intervención recomendada.

⁴ El grupo elaborador cree que los beneficios de la terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario en estadio II, III o IV recién diagnosticado superan claramente los daños para casi todas las pacientes y el grupo respalda el tratamiento recomendado.

⁵ Nivel de evidencia I: Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad; Grados de recomendación A: Evidencia sólida de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.

⁶ Calidad de la evidencia: I: Revisiones sistemáticas y metaanálisis de ECA bien diseñados. Evidencia de al menos 1 ensayo controlado correctamente aleatorizado. Fuerza de recomendación: A: Tanto la fuerte evidencia de eficacia como el beneficio clínico la recomendación de uso. Siempre debe ofrecerse.

embargo, cabe indicar que todas las guías fueron publicadas antes de octubre de 2021, fecha cuando se publicaron los resultados a cinco años de seguimiento del estudio SOLO-1 (Banerjee et al. 2021).

En cuanto a las ETS, tanto el NICE como CADTH aprobaron el uso de olaparib como monoterapia de mantenimiento en la población objetivo del presente dictamen (The CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) 2019, The National Institute for Health and Care Excellence 2019); mientras que el IQWiG no aprobó el uso de olaparib (Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2019). Todas las recomendaciones se basaron en los resultados del estudio SOLO-1 que fueron publicados en el año 2018 (Moore et al. 2018). Así, tanto el CADTH como NICE consideran que existe beneficio clínico en la sobrevida libre de progresión, pero el NICE menciona que no se sabe si olaparib mejora la sobrevida porque aún no se tiene un tiempo de seguimiento suficiente en el estudio SOLO-1 y que la evidencia disponible del estudio SOLO-1 no mostraba una diferencia significativa en la sobrevida global entre olaparib y placebo. Por otro lado, la ETS de IQWiG considera que existen resultados negativos en los eventos adversos con el uso de olaparib versus el manejo expectante y que no se disponen de resultados informativos de la sobrevida global que permita un balance entre los efectos positivos y negativos; por lo tanto, no se ha demostrado un beneficio adicional. Cabe precisar que, de manera similar a las GPC, las recomendaciones de los elaboradores de las ETS fueron dadas antes de la publicación de los resultados a cinco años de seguimiento del estudio SOLO-1 (Banerjee et al. 2021).

SOLO-1 fue un ECA de fase 3, doble ciego, controlado por placebo y realizado en 15 países, que comparó el tratamiento con olaparib (n=260) versus placebo (n=131) en mujeres adultas con cáncer de ovario recién diagnosticado en estadio III-IV de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, cáncer peritoneal primario o de las trompas de Falopio (o una combinación de los mismos), con mutación de BRCA 1/2 o de línea germinal, con cirugía citorreductora previa y que presentan respuesta completa (sin evidencia de enfermedad en las imágenes después de la quimioterapia y un nivel de CA-125 normal) o parcial (una disminución $\geq 30\%$ en el volumen del tumor desde el comienzo hasta el final de la quimioterapia o sin evidencia de enfermedad en las imágenes después de la quimioterapia, pero un nivel de CA-125 por encima del límite superior del rango normal) a la quimioterapia basada en platino de primera línea sin bevacizumab (Moore et al. 2018). Para el análisis de la eficacia en la población por intención a tratar, el desenlace primario del estudio fue la SLP y los desenlaces secundarios fueron la segunda SLP, sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos, entre otros (Moore et al. 2018). Los pacientes recibieron olaparib 300 mg dos veces al día o placebo durante un máximo de 2 años o hasta la progresión objetiva de la enfermedad, luego los pacientes con evidencia de la enfermedad podrían continuar en el estudio y recibir tratamientos a discreción de los investigadores. El cruce entre los grupos de ensayo no se especificó en el protocolo.

Al momento del análisis interino del estudio SOLO-1 (Moore et al. 2018), la mediana de seguimiento fue de 41 meses (fecha de corte: 17 de mayo de 2018). Un total de 388 de los 391 pacientes tenían una mutación BRCA1/2, 282 tenían mutaciones en BRCA1, 106 tenían mutaciones en BRCA2 y 3 en ambos. En cuanto a la supervivencia global (madurez de datos: 21 %), la tasa de ausencia de muerte a los 3 años fue del 84 % en el grupo olaparib y el 80 % en el grupo placebo (*hazard ratio* [HR] o tasa de riesgo instantánea para muerte: 0.95; IC 95 %: 0.60 a 1.53). En el resultado de la supervivencia libre de progresión (madurez de datos: 51 %), la tasa de ausencia de progresión de la enfermedad o muerte a los 3 años fue del 60 % en el grupo olaparib y el 27 % en el grupo placebo (HR: 0.30; IC 95 %: 0.23 a 0.41; $p < 0.001$; no se alcanzó la mediana en el grupo olaparib). Para la calidad de vida medida con el *Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer Trial Outcome Index* (TOI) y que también fueron reportados en una posterior publicación (Friedlander et al. 2021), se encontró una diferencia estimada en el cambio entre el inicio del estudio hasta 2 años de seguimiento de -3.00 puntos (IC 95 %: -4.78 a -1.22), pero esta diferencia no alcanzó la diferencia mínima de 10 puntos; considerada como clínicamente significativa. La mediana de duración del tratamiento con olaparib fue de 24.6 meses y de 13.9 meses en el grupo placebo. Los eventos adversos serios durante el tratamiento o hasta los 30 días del tratamiento se presentaron en 21 % de pacientes que recibieron olaparib y 12 % que recibieron placebo. La anemia fue el evento adverso serio más común (7 % del grupo olaparib vs. 0 % del grupo placebo). Asimismo, se presentaron 3 casos de leucemia mieloide aguda luego de 30 días de finalizar el tratamiento con olaparib y ningún caso en el grupo de placebo. Según la información del registro del ECA SOLO-1 publicada en la página web de ClinicalTrials.gov⁷ con actualización al 17 noviembre de 2021, a los 2.4 años de seguimiento, los eventos adversos serios se presentaron en 20.77 % (54/206) en el grupo olaparib y 12.31 % (16/114) en el grupo placebo (RR = 1.69; IC 95 %: 1.01-2.83; $p = 0.040^8$); es decir que, existe un mayor riesgo de presentar eventos adversos serios al recibir el tratamiento con olaparib.

Recientemente, se publicó un análisis post-hoc del SOLO-1 a cinco años después de la aleatorización del último paciente (fecha de corte: 5 de marzo de 2020). La mediana de seguimiento para la supervivencia libre de progresión fue de 4.8 años en el grupo de olaparib y 5.0 años en el grupo de placebo. La mediana de supervivencia libre de progresión fue 56.0 meses (IC 95 %: 41.9 a no alcanzado) en el grupo de olaparib, en comparación con 13.8 meses (IC 95 %: 11.1 a 18.2) en el grupo de placebo (HR: 0.33; IC 95 %: 0.25 a 0.43). La supervivencia libre de progresión a 5 años fue del 48 % (IC 95 %: 41 a 55) en el grupo de olaparib y del 21 % (IC 95 %: 14 a 28) en el grupo de placebo. La mortalidad fue menor en el grupo olaparib (69/260; 27 %) comparado con placebo (52/131; 40 %). Después de un período de seguimiento de 30 días del término del tratamiento, se presentaron dos muertes por eventos adversos en el grupo de olaparib

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01844986> (Última actualización publicada: 17 de noviembre de 2021).

⁸ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI con la sintaxis de Stata: `csi 54 16 206 114`

por leucemia mieloide aguda y en ningún paciente del grupo placebo. No se informaron de nuevos casos de síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda desde el 17 de mayo de 2018.

Algunas limitaciones identificadas en el estudio SOLO-1 son el uso de un desenlace primario como es la sobrevida libre de progresión, el retiro de un paciente en el grupo placebo luego de la aleatorización, algunos pacientes con datos perdidos, y los pacientes del grupo olaparib recibieron un mayor número de agentes durante la quimioterapia, incluso uno recibió bevacizumab, siendo que uno de los criterios de inclusión fue no haberlo recibido. Asimismo, el estudio fue diseñado por el primer (Moore) y último autor (DiSilvestro) de la publicación en colaboración con uno de los fabricantes de la tecnología (AstraZeneca), quien también fue responsable de supervisar la recopilación, el análisis y la interpretación de los datos. Además, el otro fabricante (Merck) proporcionó información sobre la interpretación de los datos. Estas circunstancias, pueden introducir sesgos en la medición y el análisis de los eventos en el estudio.

Actualmente, en EsSalud la población de interés del presente dictamen no cuenta con tratamiento de mantenimiento; por lo tanto, la enfermedad progresaría a etapas más avanzadas aumentando el riesgo de muerte. En este escenario, hasta hace unos años, se podía indicar el tratamiento de mantenimiento con quimioterapia; no obstante, los resultados de una revisión sistemática con metaanálisis encontraron que el uso de la quimioterapia no ofrece beneficios en la sobrevida global a los cinco años comparado con la observación expectante (riesgo relativo [RR] 1.03; IC 95 %: 0.96 a 1.10; 4 estudios, 899 participantes) o con radioterapia de mantenimiento (RR 0.97; IC 95 %: 0.70 a 1.35; 1 estudio, 141 participantes), sumado a los potenciales eventos adversos del tratamiento con quimioterapia (Mei et al. 2013). Por lo tanto, en un contexto de vacío terapéutico de una enfermedad oncológica, olaparib podría ser considerada una alternativa de tratamiento de mantenimiento.

De este modo, se toma en consideración que: i) actualmente, la población de interés no cuenta con una alternativa de tratamiento de mantenimiento en EsSalud; ii) el uso de quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario no ha mostrado beneficios en desenlaces clínicos relevantes y estaría asociado con eventos adversos que pondrían en riesgo la seguridad del paciente; iii) las GPC de NCCN, ASCO, Cancer Care Ontario y SEOM emiten sus recomendaciones a favor del uso de olaparib como tratamiento de mantenimiento, en base a los resultados del estudio SOLO-1; iv) las ETS de NICE y CADTH aprobaron el uso de olaparib como monoterapia de mantenimiento en la población objetivo del presente dictamen, mientras que el IQWiG desaprobó el uso de olaparib ante la falta de resultados finales en la sobrevida global del estudio SOLO-1; v) la evidencia del estudio SOLO-1 (análisis con 5 años de seguimiento) muestra una menor mortalidad con olaparib en comparación con placebo y que existe un mayor riesgo de presentar eventos adversos serios de tipo hematológico al recibir el



tratamiento con olaparib, lo que obligaría a mantener un adecuado seguimiento de los pacientes que reciben este medicamento.



VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de olaparib como terapia de mantenimiento en mujeres adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado, de trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación de BRCA de línea germinal o somática que presentan respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino de primera línea que no recibieron bevacizumab. La vigencia del presente dictamen es de un año y se debe asegurar un sistema de farmacovigilancia intensiva de los pacientes que lleguen a usar olaparib, según lo establecido en el Anexo N° 1. Asimismo, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Banerjee, S., K. N. Moore, N. Colombo, G. Scambia, B. G. Kim, A. Oaknin, M. Friedlander, A. Lisyanskaya, A. Floquet, A. Leary, G. S. Sonke, C. Gourley, A. Oza, A. Gonzalez-Martin, C. Aghajanian, W. H. Bradley, E. Holmes, E. S. Lowe, and P. DiSilvestro. 2021. "Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *Lancet Oncol* 22 (12):1721-1731. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00531-3.
- Chen, Lee-may., and Jonathan. Berek. 2021. "Overview of epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA." In.
- Colombo, N., C. Sessa, A. du Bois, J. Ledermann, W. G. McCluggage, I. McNeish, P. Morice, S. Pignata, I. Ray-Coquard, I. Vergote, T. Baert, I. Belaroussi, A. Dashora, S. Olbrecht, F. Planchamp, D. Querleu, and Esmo-Esgo Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. 2019. "ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent diseasedagger." *Ann Oncol* 30 (5):672-705. doi: 10.1093/annonc/mdz062.
- Friedlander, M., K. N. Moore, N. Colombo, G. Scambia, B. G. Kim, A. Oaknin, A. Lisyanskaya, G. S. Sonke, C. Gourley, S. Banerjee, A. Oza, A. Gonzalez-Martin, C. Aghajanian, W. H. Bradley, J. Liu, C. Mathews, F. Selle, A. Lortholary, E. S. Lowe, R. Hettle, E. Flood, E. Parkhomenko, and P. DiSilvestro. 2021. "Patient-centred outcomes and effect of disease progression on health status in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation receiving maintenance olaparib or placebo (SOLO1): a randomised, phase 3 trial." *Lancet Oncol* 22 (5):632-642. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00098-X.
- Globocan. 2021. "The Global Cancer Observatory. Peru 2020." In, ed Globocan. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>.
- Gogineni, V., S. Morand, H. Staats, R. Royfman, M. Devanaboyina, K. Einloth, D. Dever, L. Stanbery, P. Aaron, L. Manning, A. Walter, G. Edelman, L. Dworkin, and J. Nemunaitis. 2021. "Current Ovarian Cancer Maintenance Strategies and Promising New Developments." *J Cancer* 12 (1):38-53. doi: 10.7150/jca.49406.



Hirte, H., X. Yao, S. E. Ferguson, T. May, and L. Elit. 2021. "An Ontario Health (Cancer Care Ontario) Clinical Practice Guideline: Consolidation or Maintenance Systemic Therapy for Newly Diagnosed Stage II, III, or IV Epithelial Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Carcinoma." *Curr Oncol* 28 (2):1114-1124. doi: 10.3390/curroncol28020107.

Institute for Quality and Efficiency in Health Care. 2019. "Olaparib (ovarian cancer: first-line maintenance)." In *Extract of dossier assessment A19-56*, ed IQWiG. https://www.iqwig.de/download/a19-56_olaparib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf.

Mei, L., H. Chen, D. M. Wei, F. Fang, G. J. Liu, H. Y. Xie, X. Wang, J. Zou, X. Han, and D. Feng. 2013. "Maintenance chemotherapy for ovarian cancer." *Cochrane Database Syst Rev* (6):CD007414. doi: 10.1002/14651858.CD007414.pub3.

Moore, K., N. Colombo, G. Scambia, B. G. Kim, A. Oaknin, M. Friedlander, A. Lisyanskaya, A. Floquet, A. Leary, G. S. Sonke, C. Gourley, S. Banerjee, A. Oza, A. Gonzalez-Martin, C. Aghajanian, W. Bradley, C. Mathews, J. Liu, E. S. Lowe, R. Bloomfield, and P. DiSilvestro. 2018. "Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer." *N Engl J Med* 379 (26):2495-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858.

Moore, Kathleen., and Merry Markham. 2021. "Management of ovarian cancer associated with BRCA and other genetic mutations. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA." In.

National Comprehensive Cancer Network. 2021. "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian cancer including Fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 3.2021." In, ed NCCN. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.

Redondo, A., E. Guerra, L. Manso, C. Martin-Lorente, J. Martinez-Garcia, J. A. Perez-Fidalgo, M. Q. Varela, M. J. Rubio, M. P. Barretina-Ginesta, and A. Gonzalez-Martin. 2021. "SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020)." *Clin Transl Oncol* 23 (5):961-968. doi: 10.1007/s12094-020-02545-x.

Tew, W. P., C. Lacchetti, A. Ellis, K. Maxian, S. Banerjee, M. Bookman, M. B. Jones, J. M. Lee, S. Lheureux, J. F. Liu, K. N. Moore, C. Muller, P. Rodriguez, C. Walsh, S. N. Westin, and E. C. Kohn. 2020. "PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline." *J Clin Oncol* 38 (30):3468-3493. doi: 10.1200/JCO.20.01924.

The CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). 2019. "Olaparib (Lynparza) Newly Diagnosed OC – pERC Final Recommendation." In, ed CADTH. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10174OlaparibOC_fnRec_2019-12-04_ChairApproved_Post_05Dec2019_final.pdf.

The National Institute for Health and Care Excellence. 2019. "Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy." In *Technology appraisal guidance [TA598]*, ed NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta598/chapter/1-Recommendations>.

Walsh, C. S. 2020. "Latest clinical evidence of maintenance therapy in ovarian cancer." *Curr Opin Obstet Gynecol* 32 (1):15-21. doi: 10.1097/GCO.0000000000000592.



VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el olaparib 300 mg dos veces al día, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016).

Diagnóstico/ condición de salud	Mujer con cáncer de ovario epitelial avanzado, de trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación de BRCA de línea germinal o somática que presentan respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino de primera línea sin bevacizumab
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Grupo etario	Mujeres adultas (18 años o más)
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento†	El médico tratante debe acreditar: <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de cáncer de ovario epitelial avanzado, de trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación de BRCA de línea germinal o somática - Paciente debe haber recibido cirugía y quimioterapia sin bevacizumab como primera línea de tratamiento - Paciente con respuesta completa o parcial a la primera línea de tratamiento
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento† y al seguimiento con el Anexo N° 07	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informe de la evolución clínica del paciente. 2. Informe de sospecha de reacciones adversas a olaparib. 3. Resultado de exámenes de laboratorio: hematocrito, hemoglobina, hemograma, frotis de sangre en lámina periférica. 4. Notificación de sospecha de reacción adversa y/o informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia**, de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento.	<ul style="list-style-type: none"> - Progresión de la enfermedad***. - Intolerancia o sospecha de reacción adversa seria al producto. - Otros, según evaluación clínica del médico tratante.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de oncología.

** El informe se origina previa notificación de sospecha de reacción adversa (hoja amarilla) enviada al Comité de Farmacovigilancia, siguiendo lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" (http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoyteco/RS_002-IETSI-2019.pdf)

*** Progresión de la enfermedad según los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) definida como evidencia de nuevas metástasis o aumento del tamaño de las lesiones metastásicas previamente documentadas.

† El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 3 de diciembre de 2021	
Estrategia	#1 (Ovarian Neoplasms[Mesh] OR Ovarian Neop*[tiab] OR Ovarian Tumo*[tiab] OR Ovarian Cancer[tiab] OR Ovarian Carcinom*[tiab] OR Ovary Neop*[tiab] OR Ovary Tumo*[tiab] OR Ovary Cancer[tiab] OR Ovary Carcinom*[tiab]) AND (Olaparib[Supplementary Concept] OR Olaparib*[tiab] OR Lynparza[tiab] OR AZD2281[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	78

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 3 de diciembre de 2021	
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	2098
	#2 (Ovar* NEAR/3 Neop*):ti,ab,kw	2196
	#3 (Ovar* NEAR/3 Tumo*):ti,ab,kw	471
	#4 (Ovar* NEAR/3 Cancer):ti,ab,kw	6363
	#5 (Ovar* NEAR/3 Carcinom*):ti,ab,kw	1596
	#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	7448
	#7 Olaparib:ti,ab,kw	640
	#8 Lynparza:ti,ab,kw	53
	#9 AZD2281:ti,ab,kw	68
	#10 #7 OR #8 OR #9	643
#11 #6 AND #10	300	

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	Resultado
	Fecha de búsqueda: 3 de diciembre de 2021	
Estrategia	#1 Olaparib\$ OR Lynparza OR AZD2281 [Words]	0

