



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 032-2022

## OLAPARIB 150 MG TABLETAS

MANTENIMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER  
EPITELIAL RECURRENTE DE OVARIO DE ALTO GRADO CON  
RESPUESTA COMPLETA O PARCIAL A QUIMIOTERAPIA BASADA  
EN PLATINO CON MUTACIÓN BRCA 1/2

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos  
para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional  
Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, mayo de 2022.

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU*  
*Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM*



## Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández  
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez  
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra  
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos –URM.

**Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:** Representantes Dirección de Prevención y Control de Cáncer de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

**Equipo Técnico Facilitador:** Equipo de Uso Racional de Medicamentos.

### Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

### Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

### Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Olaparib 600 mg tabletas como terapia de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial recurrente de ovario de alto grado con respuesta completa o parcial a quimioterapia basada en platino con mutación BRCA 1/2. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 032-2022. Lima, Perú. Mayo de 2022.

### Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID  
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU  
Av. Parque de las Leyendas N°240.  
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando  
San Miguel. Lima 32, Perú  
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



## TABLA DE CONTENIDO

<b>I. ANTECEDENTES .....</b>	<b>4</b>
<b>II. DATOS DE LA SOLICITUD .....</b>	<b>4</b>
<b>III. DATOS DEL MEDICAMENTO .....</b>	<b>4</b>
<b>IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>a. PREGUNTA CLÍNICA</b>	<b>4</b>
<b>b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</b>	<b>4</b>
<b>V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA .....</b>	<b>5</b>
<b>a. Epidemiología</b>	<b>5</b>
<b>b. Características generales</b>	<b>6</b>
<b>VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR.....</b>	<b>6</b>
<b>VII. TRATAMIENTO.....</b>	<b>7</b>
<b>a. SUMARIOS</b>	<b>7</b>
<b>b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)</b>	<b>10</b>
<b>c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA</b>	<b>13</b>
<b>VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD .....</b>	<b>14</b>
<b>a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS</b>	<b>14</b>
<b>b. ENSAYOS CLÍNICOS</b>	<b>16</b>
<b>c. OTROS ESTUDIOS</b>	<b>23</b>
<b>d. ENSAYOS CLÍNICOS EN DESARROLLO</b>	<b>25</b>
<b>IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD .....</b>	<b>25</b>
<b>a. REVISIONES SISTEMÁTICAS</b>	<b>25</b>
<b>b. ENSAYOS CLÍNICOS</b>	<b>25</b>
<b>c. SUMARIOS</b>	<b>28</b>



X. ESTATUS REGULATORIO.....	30
a. AGENCIAS REGULADORAS	30
XI. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ.....	34
XII. CONSUMOS.....	34
XIII. COSTOS.....	34
XIV. RESUMEN.....	34
XV. CONCLUSIÓN.....	38

**La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.**



## I. ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) solicita la inclusión a la Lista complementaria el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNUME) el medicamento Olaparib 600 mg tabletas como terapia de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial recurrente de ovario de alto grado con respuesta completa o parcial a quimioterapia basada en platino con mutación BRCA 1/2.

## II. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Medicamento solicitado:</b>	OLAPARIB 150 mg Tabletatas
<b>Indicación específica:</b>	Terapia de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial recurrente de ovario de alto grado con respuesta completa o parcial a quimioterapia basada en platino con mutación BRCA 1/2.
<b>Institución que lo solicita:</b>	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
<b>Motivo de la solicitud</b>	Alternativas al PNUME

## III. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	OLAPARIB
<b>Formulación propuesta para revisión</b>	OLAPARIB 150 mg Tabletatas
<b>Verificación de Registro Sanitario (RS):</b>	Olaparib 150 mg: 01 RS vigente <sup>1</sup>
<b>Alternativas de PNUME</b>	

## IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Será olaparib en tabletas, eficaz, efectivo y seguro en pacientes adultas con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado recurrente con mutación BRCA 1/2 platino sensible con respuesta parcial o completa?

<b>P</b>	Paciente adulta con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado recurrente con mutación BRCA 1/2 platino sensible con respuesta parcial o completa.
<b>I</b>	Olaparib
<b>C</b>	Observación
<b>O</b>	Eficacia/efectividad: sobrevida global, sobrevida libre de progresión Seguridad: eventos adversos

### b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### Tipos de estudios:

<sup>1</sup> Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 03 mar 2022]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>



La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>2</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

#### Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta marzo de 2022.

## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

### a. Epidemiología

El cáncer de ovario (CO) ocupa el séptimo lugar entre los tumores malignos y el octavo lugar como causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo. Además, de ser uno de los cánceres ginecológicos más comunes, tiene la tasa de mortalidad más alta entre ellos y ocupan el tercer lugar en mortalidad, solo después del cáncer de cuello uterino y de útero. La frecuencia de este cáncer varía según los países y la etnia. En 2012, se registró una incidencia de CO en el norte de Europa y Estados Unidos, y una menor incidencia en Japón. Según grupos étnicos, la mayor prevalencia se dio entre mujeres caucásicas (12 por 100 000), seguidas de las hispanas (10.3 por 100 000), afroamericanas (0.4 por 100 000) y asiáticas (9.2 por 100 000). Sin embargo, se registró una mayor mortalidad en poblaciones africanas.<sup>3</sup>

En los últimos años, las tasas de cáncer de ovario han disminuido por el mayor uso de píldoras anticonceptivas orales. A partir de 2018, se registraron alrededor de 240000 casos nuevos. En mujeres mayores de 40 años, el cáncer de ovario es la segunda neoplasia maligna más común después del cáncer de mama, particularmente en países desarrollados.<sup>4</sup>

En 2018, un estudio determinó que la tasa general de incidencia de cáncer de ovario en los Estados Unidos fue de 11.5 por cada 100 000 mujeres durante 2010–2014. Las tasas de incidencia en mujeres blancas no hispanas (BNH) fue de 12 por 100000 mujeres, quienes tienen las tasas más altas, con un 30% más altas que las de las mujeres negras no hispanas

<sup>2</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. *Evid Based Med.* 2016;21(4):123-5.

<sup>3</sup> Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020 Aug;9(4):47.

<sup>4</sup> Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs.* 2019 Apr;35(2):151-156.



(NNH) (9.4) e isleñas de Asia/Pacífico (IAP) (9.2), que tienen las tasas más bajas, mientras que con las mujeres hispanas fue 10.3. Las diferencias raciales/étnicas en el riesgo de cáncer de ovario a nivel de la población se explican parcialmente por la prevalencia de los factores de riesgo. Por ejemplo, una mayor paridad, el uso de anticonceptivos orales, la ligadura de trompas y la ovariectomía reducen el riesgo, mientras que el uso de hormonas en la menopausia aumenta el riesgo. Sin embargo, la fuente de mayor parte de la variación sigue siendo desconocida. Al igual que con la incidencia, las tasas de mortalidad son más altas en las mujeres NNH (7.9 muertes por cada 100000 mujeres) y más bajas en las mujeres IAP (4.4), en mujeres hispanas fue 5.4. Las mujeres NNH tienen las segundas tasas de mortalidad más altas (6.6 muertes por cada 100 000 mujeres), a pesar de las tasas de incidencia relativamente bajas, probablemente debido en parte a una menor probabilidad de recibir un tratamiento óptimo y más comorbilidades en comparación con otras mujeres.<sup>5</sup>

De acuerdo con los datos publicados por el departamento de oncología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, desde 1994 a 1997, en Lima metropolitana se ha registrado una incidencia de 6.39 por 100 000 habitantes año, mientras que la mortalidad fue de 3.23 por 100000 habitantes año. En Arequipa, en el período 2002 – 2003, la incidencia fue 9.39 por 100000 habitantes año, y la mortalidad fue 2.66 por 100000 habitantes año; mientras que, en Trujillo la incidencia y la mortalidad en el periodo 1996-2002, fue de 4.1 por 100000 habitantes año y 2.42 por 100000 habitantes año, respectivamente.<sup>6</sup>

## b. Características generales

El cáncer de ovario se divide en tres tipos principales: epitelial (el más común), de células germinales y de estroma de cordón sexual, estos dos últimos comprenden solo alrededor del 5% de todos los cánceres de ovario. Hay cuatro subtipos histológicos primarios de cáncer de ovario epitelial; células serosas, endometrioides, mucinosas y claras. Los tumores serosos se clasifican en dos: carcinomas serosos de alto grado (HGSC) o carcinomas graves de bajo grado (LGSC). Los HGSC representan del 70% al 80% de todos los subtipos de cáncer de ovario epitelial, mientras que los LGSC representan <5%. Los subtipos de células endometrioides, mucinosas y claras representan el 10%, 3% y 10%, respectivamente.<sup>7</sup>

## VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

### FARMACOCINÉTICA:

Las concentraciones máximas de olaparib se alcanzan dentro de la primera a tercera hora después de la primera dosis. La exposición al fármaco aumenta proporcionalmente con el aumento de la dosis hasta 100 mg dos veces al día. La biodisponibilidad oral de la formulación en comprimidos es mayor que la formulación en cápsulas. Los análisis farmacocinéticos poblacionales han demostrado que la exposición en estado estacionario (área bajo la curva de tiempo de concentración plasmática [AUC]) luego de una tableta de 300 mg dos veces al día fue un 77% más alto en comparación con el que siguió a una cápsula de 400 mg dos veces al día. Con la dosis actualmente recomendada de 300 mg dos veces al día, la concentración máxima estimada en la población en el estado estacionario ( $C_{max}$  ss) oscila entre 5.8 y 42 µg/ml, y el AUC en el estado estacionario oscila entre 7.7 y 49.0 µg/ml. El aclaramiento en estado estacionario disminuye en un 15% después de múltiples dosis de olaparib. Olaparib se elimina en la orina (35-50%) y las heces (12-60%).<sup>8</sup>

<sup>5</sup> Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, Gaudet MM, Jemal A, Siegel RL. Ovarian cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jul;68(4):284-296.

<sup>6</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Ovario. Lima – Perú, 2013.

<sup>7</sup> Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. Semin Oncol Nurs. 2019 Apr;35(2):151-156.

<sup>8</sup> Washington CR, Richardson DL, Moore KN. Olaparib in the treatment of ovarian cancer. Future Oncol. 2019 Oct;15(30):3435-3449.



## MECANISMOS DE ACCIÓN

Olaparib es un inhibidor de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), que incluye PARP1, PARP2 y PARP3. Las enzimas PARP están involucradas en la transcripción del ADN, la regulación del ciclo celular y la reparación del ADN. Olaparib es un potente inhibidor oral de PARP que induce letalidad sintética en células tumorales deficientes en BRCA1/2 a través de la formación de roturas de ADN de doble cadena que no pueden repararse con precisión, lo que conduce a la interrupción de la homeostasis y la muerte celular.<sup>9</sup>

## VII. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

#### **DYNAMED - Quimioterapia para el carcinoma avanzado de ovario, de trompas de Falopio y peritoneal primario<sup>10</sup>**

##### Terapia de mantenimiento

- Considerar los siguientes regímenes de terapia de mantenimiento en pacientes con enfermedad en estadio II-IV que están en remisión completa después del régimen terapéutico inicial:
  - Bevacizumab después de la terapia sistémica primaria si se usó un régimen inicial de quimioterapia/bevacizumab (NCCN categoría 2A)
  - Paclitaxel (NCCN Categoría 3)
  - Pazopanib (NCCn Categoría 2B)
- Es posible que la quimioterapia de mantenimiento no mejore la supervivencia global (SG) o supervivencia libre de progresión (SLP) en mujeres con cáncer de ovario avanzado.
- Los inhibidores de PARP solos o en combinación con quimioterapia pueden aumentar la SLP en pacientes con cáncer de ovario, independientemente del estado de la mutación, pero pueden aumentar el riesgo de eventos adversos de grado  $\geq 3$ .

##### Olaparib

- Olaparib (Lynparza) recibe la aprobación ampliada de la FDA en combinación con bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento de primera línea de adultos con cáncer de ovario epitelial avanzado, de trompas de Falopio o peritoneal primario con deficiencia de recombinación homóloga (HRD) positiva en respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino de primera línea.
  - Eficacia basada en el ensayo PAOLA-1
  - Dosificación y administración
    - 300 mg por vía oral dos veces al día con bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas
    - 200 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con depuración de creatinina de 31 a 50 ml/minuto
    - Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o completar 2 años de tratamiento (algunos pacientes pueden beneficiarse de la continuación del tratamiento)
  - Los efectos adversos (en  $\geq 10\%$ ) incluyen náuseas, fatiga (incluyendo astenia), anemia, linfopenia, vómitos, diarrea, neutropenia, leucopenia, infección del tracto urinario y dolor de cabeza.

<sup>9</sup> Lexicomp. Olaparib: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 03 may 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/search>

<sup>10</sup> Dynamed [Internet]. Chemotherapy for Advanced Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Carcinoma; [accedido el 23 may 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/management/chemotherapy-for-advanced-ovarian-fallopian-tube-and-primary-peritoneal-carcinoma>



- La terapia de mantenimiento con olaparib después de la respuesta a la quimioterapia basada en platino aumenta la sobrevida libre de progresión (SLP) estimada a 3 años, pero no la sobrevida global, en mujeres con cáncer de ovario avanzado recién diagnosticado y mutación BRCA1 o BRCA2. (DynaMed Nivel 1)
- La terapia de mantenimiento con olaparib más bevacizumab después de la respuesta a la quimioterapia con platino y taxanos más bevacizumab aumenta la SLP en comparación con bevacizumab solo en mujeres con cáncer de ovario de alto grado, avanzado y recién diagnosticado. (DynaMed Nivel 1)

## UPTODATE - Manejo del cáncer de ovario asociado con BRCA y otras mutaciones genéticas<sup>11</sup>

### Cánceres de ovario recurrentes asociados a BRCA:

- Los inhibidores múltiples de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) han sido aprobados para su uso en pacientes con cáncer de ovario recurrente asociado con una mutación BRCA, en diferentes entornos.
- Mantenimiento después del retratamiento con quimioterapia: en lo que respecta al mantenimiento, niraparib, rucaparib y olaparib como agente único están aprobados para su uso en pacientes con cáncer de ovario recurrente que no han recibido inhibidores de PARP y cuya enfermedad ha respondido al retratamiento basado en platino (independientemente de la mutación BRCA).
- Tratamiento de línea posterior: Olaparib, rucaparib, y niraparib.
  - Olaparib: cuenta con la aprobación de FDA para su uso en pacientes con cáncer de ovario recurrente *naïve* a inhibidores de PARP, asociado con una mutación BRCA de la línea germinal como terapia de agente único después de tres o más líneas de tratamiento previas. La recaída puede ser sensible o resistente al platino.

### En la enfermedad sensible a platino:

- Los pacientes que recaen seis meses o más después de recibir una terapia inicial con un tratamiento a base de platino tienen más probabilidades que otros de responder al nuevo tratamiento con un régimen de quimioterapia que contiene un agente de platino (p. ej., carboplatino, cisplatino). Esto es independientemente de si tienen o no una enfermedad asociada a BRCA.
- Terapia de mantenimiento: varios ensayos sugieren que los pacientes con enfermedad sensible al platino logran mejores índices de respuesta y SLP con el mantenimiento después de la respuesta a la quimioterapia.
- En lo que respecta a terapia de mantenimiento con olaparib, se señala lo siguiente:
  - Se observaron resultados positivos en el ensayo de fase III SOLO2/ENGOT-Ov21, en el que 295 pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado o cáncer endometrioide de alto grado asociado a BRCA germinal sensible al platino en recaída que habían recibido al menos dos líneas de quimioterapia previa y que previamente no recibieron tratamiento con inhibidores de PARP fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 a mantenimiento con olaparib o placebo. Los que recibieron olaparib experimentaron una SLP mejorada (19.1 frente a 5.5 meses; HR: 0.30, IC 95%: 0.22 – 0.41). En informes

<sup>11</sup> Moore KM, Markham MJ. Management of ovarian cancer associated with BRCA and other genetic mutations [Internet]. UpToDate. 2022 [citado 20 may 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-ovarian-cancer-associated-with-brca-and-other-genetic-mutations>

posteriores, la mediana de sobrevida global (SG) fue de 52 meses con olaparib frente a 39 meses con placebo (HR: 0.74, IC 95%: 0.54-1.00).

- Se produjeron eventos adversos de grado 3 o superior en el 18% de los que recibieron olaparib frente al 8% de los que recibieron placebo. La terapia de mantenimiento con olaparib no tuvo un efecto perjudicial sobre los resultados de la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con el placebo.
- De manera similar, un subanálisis del Study 19, en el que enroló a pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente, de alto grado, sensible al platino, evaluó los resultados de la terapia de mantenimiento con olaparib específicamente en pacientes con una mutación BRCA conocida (ya sea de línea germinal o somática) y sugirió que el beneficio clínico fue mayor entre estos pacientes. Los pacientes con una mutación BRCA tuvieron un beneficio en la SLP con olaparib en comparación con placebo (mediana, 11 vs 4 meses; HR: 0.18, IC 95% 0.10-0.31), con una tendencia hacia una SG mejorada (HR: 0.73, IC 95 % 0.45-1.17), que se hizo más pronunciada en un seguimiento más largo (>5 años). Por el contrario, los pacientes sin una mutación BRCA tuvieron un beneficio de SLP menor (mediana, 7 versus 5.5 meses; HR: 0.54, IC 95 % 0.34-0.85), pero ningún beneficio en la SG (HR: 0.99, IC 95% 0.63-1.55). Un análisis *post-hoc* de pacientes con mutaciones BRCA que excluyó a los de los sitios donde se produjo cualquier cruce demostró una SG mejorada con olaparib (HR 0.52, IC 95% 0.28-0.97). Esto implica que el tratamiento posterior con olaparib puede haber confundido el criterio de valoración de la SG del ensayo primario.

En la enfermedad resistente a platino:

- La mayoría de los pacientes con recaídas resistentes al platino pueden haber tenido una exposición previa a inhibidores de PARP como tratamiento de mantenimiento en una línea de tratamiento anterior. Para estos pacientes, la quimioterapia de agente único o un inhibidor de PARP son opciones apropiadas, aunque los ensayos clínicos que examinaron el uso de inhibidores de PARP en personas sin exposición previa a estos agentes. No obstante, particularmente en la enfermedad resistente al platino con múltiples recaídas, es probable que haya rendimientos decrecientes con líneas adicionales de quimioterapia y toxicidades conocidas, y como tal, se considera que un inhibidor de PARP puede ser una opción razonable.
- En lo que respecta al uso de olaparib en este escenario, se señala lo siguiente:
  - Los estudios han demostrado que los pacientes con cáncer avanzado y una mutación BRCA de línea germinal pueden responder a olaparib si han experimentado una progresión en múltiples líneas previas de quimioterapia. Por ejemplo, en un metaanálisis de ensayos de fase I y II que incluyó a 273 pacientes con cáncer de ovario avanzado asociado a BRCA que no habían recibido inhibición previa de PARP, en la cohorte de 205 pacientes que habían recibido  $\geq 3$  líneas de quimioterapia:
    - La tasa de respuesta tumoral fue del 31% (IC 95%: 25-38).
    - La mediana de la duración de la respuesta fue de 7.8 meses (IC 95%: 5.6-9.5).
    - La tasa de toxicidades graves (grado 3/4) fue del 54%, siendo las toxicidades más frecuentes la anemia y la fatiga. Cabe destacar que en uno de los estudios incluidos en este metaanálisis, a dos pacientes se les diagnosticó leucemia y a uno se le diagnosticó síndrome mielodisplásico durante el seguimiento. La incidencia exacta de estos trastornos hematológicos requiere mayor aclaración.
  - Estos datos respaldan el uso de olaparib como monoterapia para pacientes con cáncer de ovario recurrente asociado con una mutación BRCA, muchas de las cuales también serán resistentes al platino. Es de destacar que la EMA también recomendó la aprobación de olaparib en Europa, aunque la indicación es en pacientes con cáncer de ovario sensible al platino.



- Rara vez se han observado reacciones de hipersensibilidad con olaparib y, en general, el fármaco debe suspenderse en este contexto. Sin embargo, se han intentado enfoques de desensibilización. Aunque normalmente no se usaría un enfoque de desensibilización de este tipo para olaparib, puede ser apropiado considerarlo caso por caso, en consulta con un alergólogo, cuando esté disponible. Sin embargo, se requiere más información sobre la incidencia de hipersensibilidad y si se trata de un efecto de clase o un efecto específico del fármaco.

## b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

### Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) – 2020<sup>12</sup>

Se plantean las siguientes recomendaciones en el tratamiento de mantenimiento con inhibidores de PARP:

- Olaparib (con o sin bevacizumab) o niraparib después de una respuesta parcial o completa a la quimioterapia de primera línea basada en platino son altamente efectivos en pacientes con mutación BRCA y son altamente recomendados [I, A].
- Según los resultados de los estudios PAOLA-1 y PRIMA, niraparib u olaparib-bevacizumab también son muy recomendables para pacientes con tumores con deficiencia de recombinación homóloga (HRD, homologous recombination deficiency) [I, A]. En el subgrupo con competencia de recombinación homóloga (HRP, homologous recombination proficiency) también se puede considerar el mantenimiento con niraparib aunque bevacizumab sigue siendo una alternativa razonable [I, B].

### American Society of Clinical Oncology (ASCO) - 2020<sup>13</sup>

Se plantean las siguientes recomendaciones en el tratamiento de mantenimiento con inhibidores de PARP:

- A las mujeres con COE en estadio III-IV recientemente diagnosticado cuya enfermedad está en RC/RP a quimioterapia de primera línea basada en platino se les debe ofrecer terapia de mantenimiento con PARPi, con olaparib (para aquellas con variantes patogénicas somáticas o de línea germinal o variantes patogénicas probables en los genes BRCA1 y BRCA2) o niraparib (todas las mujeres) para el tratamiento del cáncer de ovario seroso o endometriode de alto grado.
- El tratamiento de mantenimiento con PARPi debe consistir en olaparib (300 mg por vía oral cada 12 h durante 2 años) o niraparib (200 a 300 mg por vía oral al día durante 3 años). Se podría considerar una duración más prolongada en individuos seleccionados.  
(Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los riesgos; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).
- Se puede ofrecer la adición de olaparib al mantenimiento de bevacizumab a pacientes con cáncer de ovario seroso o endometriode de alto grado en estadio III-IV y variantes patogénicas o somáticas o de línea germinal o probables variantes patogénicas en los genes BRCA1 o BRCA2 y/o inestabilidad genómica, según determinado por *Myriad myChoice CDx*, y que tienen una RC/RP para la combinación de quimioterapia más bevacizumab.

<sup>12</sup> Redondo A, Guerra E, Manso L, Martín-Lorente C, Martínez-García J, Pérez-Fidalgo JA, Varela MQ, Rubio MJ, Barretina-Ginesta MP, González-Martín A. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). Clin Transl Oncol. 2021 May;23(5):961-968..

<sup>13</sup> Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, Maxian K, Banerjee S, Bookman M, Jones MB, Lee JM, Lheureux S, Liu JF, Moore KN, Muller C, Rodríguez P, Walsh C, Westin SN, Kohn EC. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020 Oct 20;38(30):3468-3493.



(Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: fuerte; Fuerza de la recomendación: fuerte).

- El mantenimiento de monoterapia con PARPi (segunda línea o más) puede ofrecerse a pacientes con COE que aún no han recibido un PARPi y que han respondido a la terapia basada en platino independientemente del estado de mutación BRCA; el tratamiento se continúa hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad a pesar de las reducciones de dosis y el mejor cuidado de apoyo.
  - Las opciones incluyen: olaparib 300 mg cada 12 horas; rucaparib 600 mg cada 12 horas; niraparib 200–300 mg una vez al día.

(Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte)

- Se debe ofrecer tratamiento con un PARPi a pacientes con COE recurrente que aún no hayan recibido un PARPi y tengan una línea germinal o patógena somática o variantes patogénicas probables en los genes BRCA1 o BRCA2.
  - Las opciones incluyen: olaparib 300 mg cada 12 horas; rucaparib 600 mg cada 12 horas; niraparib 200–300 mg una vez al día.

(Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte)

- El tratamiento con una monoterapia con PARPi debe ofrecerse a pacientes con COE recurrente que aún no hayan recibido un PARPi y cuyo tumor demuestre inestabilidad genómica, según lo determinado por Myriad myChoice CDx, y no haya recurrido dentro de los 6 meses de terapia basada en platino.

(Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

- No se recomiendan PARPis para el tratamiento de BRCA de tipo salvaje (BRCAwt) o COE recurrente resistente al platino

(Tipo: basado en evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

### National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2021<sup>14</sup>

En la guía “*Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*”, plantea las siguientes recomendaciones en el tratamiento de mantenimiento después de la quimioterapia primaria (Tabla 1), relacionadas con olaparib:

- La indicación aprobada por la FDA para la terapia de mantenimiento de combinación de olaparib/bevacizumab no especifica que los pacientes deben haber recibido bevacizumab antes, mientras que las Pautas de NCCN restringen esta opción a aquellos con bevacizumab previo, ya que no hay datos prospectivos de ensayos aleatorizados que sugieran que el mantenimiento con bevacizumab proporciona cualquier beneficio clínico para aquellos que no recibieron bevacizumab previo en combinación con quimioterapia basada en platino.
- La indicación aprobada por la FDA para la terapia de mantenimiento de combinación de olaparib/bevacizumab está restringida a pacientes con mutaciones BRCA1/2 o inestabilidad genómica, presumiblemente en base a los resultados del análisis de

<sup>14</sup> Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, Chen LM, Cristea M, DeRosa M, Eisenhauer EL, Gershenson DM, Gray HJ, Grisham R, Hakam A, Jain A, Karam A, Konecny GE, Leath CA, Liu J, Mahdi H, Martin L, Matei D, McHale M, McLean K, Miller DS, O'Malley DM, Percac-Lima S, Ratner E, Remmenga SW, Vargas R, Werner TL, Zsiros E, Burns JL, Eng AM. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Feb 2;19(2):191-226.



subgrupos en PAOLA-1 que no muestra ningún beneficio en la SLP para aquellos sin deficiencia de recombinación homóloga. Las Pautas de NCCN incluyen la terapia de mantenimiento de combinación de olaparib/bevacizumab como una opción, independientemente del estado de deficiencia de recombinación homóloga, eligiendo en su lugar centrarse en el beneficio de SLP observado para el subgrupo más grande de pacientes sin mutación BRCA1/2.

En lo que respecta a la monoterapia con olaparib, el Panel de NCCN aclara que los datos son limitados sobre el uso de olaparib como agente único después de la quimioterapia de primera línea basada en platino más bevacizumab, pero que la evidencia de otros subgrupos sugiere que debe considerarse como una opción para estos pacientes.

Con base en los resultados de SOLO-1, las pautas de NCCN incluyen la monoterapia con olaparib como una opción de terapia de mantenimiento para pacientes que tienen una mutación BRCA1/2 y tienen RC o RP después de completar la terapia primaria, incluida la cirugía y la quimioterapia basada en platino.

**Tabla 1.** Opciones recomendadas por la NCCN para el mantenimiento después de la quimioterapia de primera línea

Pathologic Stage	BRCA1/2 Status	Primary Systemic Therapy <sup>b</sup>	Response to Primary Therapy	Recommended Options	Category	FDA Indication <sup>e</sup>	Supporting Trial
Any	Any	Any	SD/PD	Therapy for persistent disease or recurrence	2A	N/A	N/A
I	Any	Any	CR/PR	Observe	2A	N/A	N/A
II-IV	Mutated	Platinum-based chemotherapy	CR	Observe	2A	N/A	N/A
			CR/PR	Olaparib	1	Yes	SOLO-1 <sup>166</sup>
				Bevacizumab + olaparib	NR	Yes	Extrapolation from PAOLA-1 <sup>167</sup>
		Niraparib	1	Yes	PRIMA <sup>168</sup>		
II-IV	Mutated	Platinum-based chemotherapy + bevacizumab	CR/PR	Bevacizumab	NR	Only for stage III-IV	GOG-0218 <sup>219</sup> , ICON7 <sup>220,221</sup>
				Olaparib <sup>d</sup>	2A	Yes	Extrapolation from SOLO-1 <sup>166</sup> and PAOLA-1 <sup>167</sup>
				Bevacizumab + olaparib	1	Yes	PAOLA-1 <sup>167</sup>
				Niraparib <sup>d</sup>	2A	Yes	Extrapolation from PRIMA <sup>168</sup>
II-IV	Wild-type or unknown	Platinum-based chemotherapy	CR	Observe	2A	N/A	N/A
			CR/PR	Bevacizumab + olaparib	NR	Yes for patients with genomic instability	Extrapolation from PAOLA-1 <sup>167</sup>
				Niraparib <sup>c</sup>	2A	Yes	PRIMA <sup>168</sup>
	PR	Therapy for persistent disease or recurrence	2A	N/A	N/A		
II-IV	Wild-type or unknown	Platinum-based chemotherapy + bevacizumab	CR/PR	Bevacizumab	2A	Only for stage III-IV	GOG-0218 <sup>219</sup> , ICON7 <sup>220,221</sup>
				Bevacizumab + olaparib <sup>c</sup>	2A	Only for patients with genomic instability	PAOLA-1 <sup>167</sup>
				Niraparib	NR	Yes	Extrapolation from PRIMA <sup>168</sup>

Abbreviations: CR, complete clinical remission (complete response), with no evidence of disease; N/A, not applicable; NR, not recommended by NCCN; PD, progressive disease; PR, partial remission (partial response); SD, stable disease  
<sup>a</sup>Options shown in this table are for patients with ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who have undergone primary treatment per NCCN Guidelines recommendations with either (1) up-front surgery plus adjuvant systemic therapy or (2) neoadjuvant chemotherapy, interval debulking surgery, and postoperative adjuvant systemic therapy.  
<sup>b</sup>Recommended maintenance therapy options are for patients who have undergone primary systemic therapy with an NCCN recommended regimen. See page OV-C for options (available online, in these guidelines, at NCCN.org).  
<sup>c</sup>In the absence of a BRCA1/2 mutation, homologous recombination deficiency status may provide information on the magnitude of benefit of PARP inhibitor therapy (category 2B).  
<sup>d</sup>After first-line therapy with bevacizumab, data are limited on maintenance therapy with a single-agent PARP inhibitor (olaparib or niraparib) for patients with a BRCA1/2 mutation. However, based on the magnitude of benefit of PARP inhibitor maintenance therapy for other subgroups, single-agent PARP inhibitors can be considered.  
<sup>e</sup>FDA indication column indicates options consistent with an FDA-approved indication.



## c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

### CADTH (CANADÁ)<sup>15</sup>

En el motor de búsqueda de esta agencia de tecnologías sanitarias, se rescató el informe realizado por el *pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)*, en la que se evalúa olaparib, como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación BRCA sensible al platino en recaída que responden a la quimioterapia basada en platino para el cáncer de ovario. Cuyo *pCODR Expert Review Committee (pERC)*, plantea la siguiente recomendación:

- El *pERC* recomienda el reembolso de olaparib condicionado a que la costo-efectividad mejore a un nivel aceptable. El reembolso debe ser para el tratamiento de mantenimiento con monoterapia con olaparib de pacientes adultos con cáncer epitelial seroso de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación BRCA recidivante sensible al platino (línea germinal o somática según lo detectado por las pruebas aprobadas) que han completado al menos dos líneas anteriores de quimioterapia a base de platino y están en respuesta radiológica (respuesta completa o parcial) a su régimen de quimioterapia a base de platino más reciente según el ensayo SOLO-2.
- Los pacientes deben haber recibido al menos cuatro ciclos de su quimioterapia basada en platino más reciente antes de comenzar el tratamiento con olaparib. La terapia de mantenimiento con olaparib debe comenzar dentro de las ocho semanas posteriores a la última dosis de quimioterapia basada en platino. Los pacientes elegibles deben haber tenido una enfermedad sensible al platino, definida como la progresión de la enfermedad que ocurrió al menos seis meses después de completar la quimioterapia basada en platino. El tratamiento debe continuar hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. La financiación debe ser para pacientes que tienen un buen estado funcional.
- El *pERC* hizo esta recomendación porque el comité se mostró satisfecho de que existe un beneficio clínico neto del tratamiento de mantenimiento con olaparib en comparación con el placebo, basado en una mejora estadística y clínicamente significativa en la sobrevida libre de progresión (PFS), sin un efecto perjudicial apreciable en la calidad de vida, y un perfil de toxicidad manejable pero no insignificante. *pERC* estuvo de acuerdo en que olaparib se alinea con los valores del paciente porque es un tratamiento oral que retrasa la progresión de la enfermedad, no perjudica la calidad de vida y tiene toxicidades manejables.
- El Comité concluyó que olaparib, al precio presentado y dado el alto nivel de incertidumbre en la magnitud del beneficio de sobrevida global a largo plazo, no es costo-efectivo en esta población en comparación con la mejor atención de apoyo.

<sup>15</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ovarian Cancer. As monotherapy maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed BRCA-mutated epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response to platinum-based chemotherapy [Internet]. Canadá; [Last Updated: 05 oct 2017]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/lynparza-ovarian-cancer-resubmission-details>



## THE NATIONAL HEALTH CARE INSTITUTE (ZIN) (PAÍSES BAJOS, 2020)<sup>16</sup>

*The National Health Care Institute* al completar su evaluación para que olaparib (Lynparza®) como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mutación BRCA1/2 (línea germinal y/o somática) avanzada (FIGO III o IV), epitelial de alto grado, que muestre una respuesta total o parcial al tratamiento primario con agentes terapéuticos que contienen platino, para que pueda incluirse en el paquete de asegurados. Debido a sus altos costos esperados, el Ministro de Atención Médica y Deportes colocó a olaparib en el llamado "bloqueo de paquetes" o "esclusa" para medicamentos costosos. Estos productos sólo podrán ser aceptados en el bulto asegurado después de que el Instituto Nacional de Salud haya informado sobre su inclusión en el bulto asegurado y, en su caso, sujeto a las negociaciones del Ministerio para llegar a un acuerdo económico con el proveedor. El Instituto Nacional de Salud recomienda al ministro incluir olaparib en el paquete para la indicación mencionada. Sin embargo, la admisión de olaparib en el paquete debe verse como provisional, debido a la incertidumbre acerca de olaparib para la indicación indicada y a consideraciones sobre el uso apropiado.

### VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

#### a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

##### WIGGANS (2015)<sup>17</sup>

- Se realizó esta revisión sistemática con el objetivo de determinar los beneficios y riesgos de los inhibidores de PARP para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial (COE). Para cuyo análisis se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA), en las cuales, se incluyó mujeres  $\geq 18$  años con COE comprobado histológicamente en cualquier estadio, y se excluyó a las mujeres con otras neoplasias malignas concurrentes. Las intervenciones evaluadas fueron, los inhibidores de la vía de reparación del ADN versus ningún tratamiento, inhibidores de la vía de reparación del ADN + quimioterapia convencional versus quimioterapia convencional, e inhibidores de la vía de reparación del ADN versus quimioterapia convencional.
- El resultado primario fue la supervivencia global (SG); y los resultados secundarios fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la calidad de vida (medida por una escala validada, p.e QLQ-C30), y los eventos adversos.
- Al comparar un inhibidor de PARP versus placebo (como mantenimiento), se incluyó un estudio que comparó olaparib con placebo como tratamiento de mantenimiento en mujeres con COE sensible al platino (recaída después de seis meses de quimioterapia previa con platino). El estudio enroló a 265 mujeres (136 recibieron olaparib, 129 recibieron placebo, aunque una mujer en el grupo de placebo retiró el consentimiento antes del tratamiento y las evaluaciones excluyeron a esta (no) participante). Los participantes debían haber recibido dos ciclos previos de quimioterapia con platino, el más reciente de los cuales debía haber inducido una respuesta objetiva. Todas las mujeres tenían niveles normales de Ca125 y el 40% tenía enfermedad medible por

<sup>16</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ovarian Cancer. As monotherapy maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed BRCA-mutated epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response to platinum-based chemotherapy [Internet]. Canadá; [Last Updated: 05 oct 2017]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/lynparza-ovarian-cancer-resubmission-details>

<sup>17</sup> Wiggins AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 20;2015(5):CD007929. doi: 10.1002/14651858.CD007929.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2022 Feb 16;2:CD007929.

RECIST. La prueba de BRCA no era obligatoria y el estado de mutación BRCA conocido era similar en los dos grupos (alrededor del 22%), al igual que otros factores asociados.

- Los estudios incluidos no tenían potencia estadística para la SG; sin embargo, no hubo diferencias entre los inhibidores de PARP y cualquiera de los grupos de control en ninguno de los estudios individuales. De manera similar, no hubo diferencias significativas en la SG cuando se agruparon los datos de los dos estudios que incluyeron participantes con enfermedad sensible al platino (HR 1.05; IC 95%: 0.79 – 1.39; 426 participantes;  $I^2=0\%$ ). Esta evidencia es de calidad moderada y las estimaciones del efecto podría cambiar con investigaciones adicionales (Figura 1 y 2).

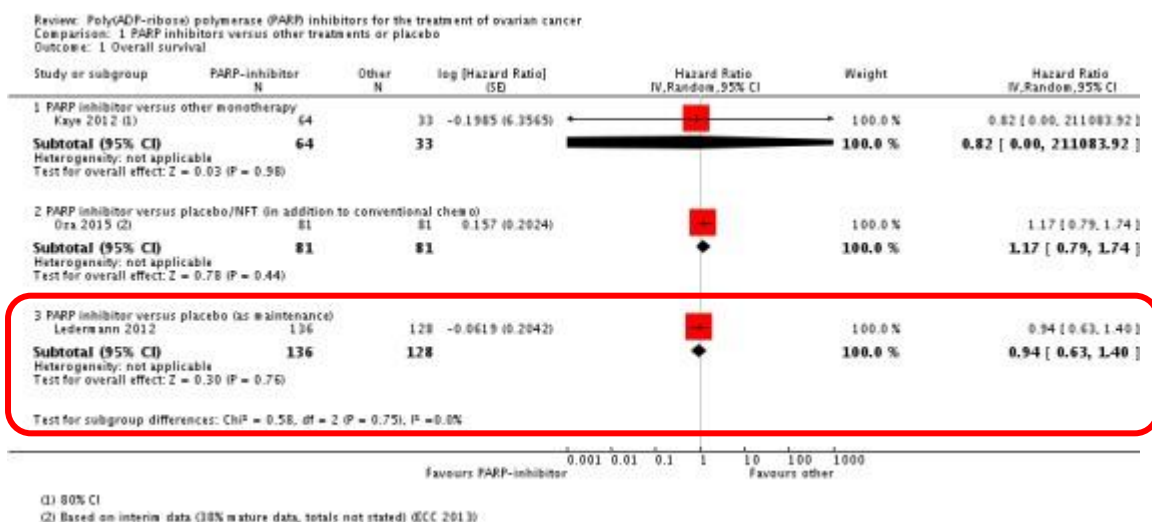


Figura 1. Comparación de Inhibidores de PARP versus otros tratamientos o placebo, resultados en la SG.

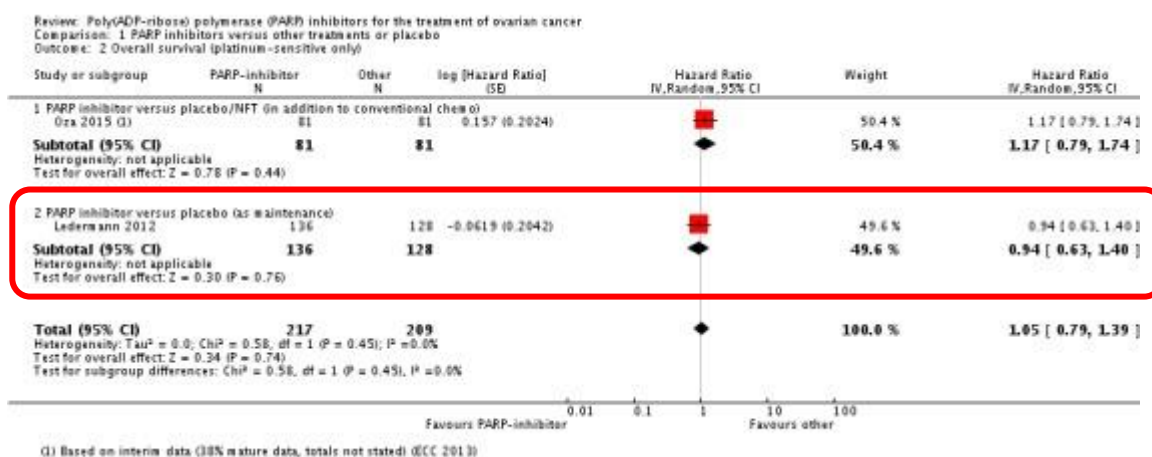


Figura 2. Comparación de Inhibidores de PARP versus otros tratamientos o placebo, resultados en la SG (sólo en sensibles a platino).

- Los inhibidores de PARP mejoraron la SLP cuando se agregaron al tratamiento convencional en mujeres con enfermedad sensible al platino (un estudio, 162 participantes), y cuando se usaron como tratamiento de mantenimiento adicional en mujeres con enfermedad sensible al platino en comparación con placebo (un estudio, 264 participantes). La combinación de datos de los últimos estudios dio un HR promedio



de 0.42 (IC 95%: 0.29 a 0.60; 426 participantes;  $I^2=49\%$ ). La mediana de SLP fue de 8.4 meses en el grupo de inhibidores de PARP y de 4.8 meses en el grupo placebo, como tratamiento de mantenimiento.

- No todas las mujeres tenían enfermedad evaluable según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) en los estudios incluidos. En el estudio de *Ledermann 2012* (40% evaluable), la tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 12% (7/57 mujeres en el grupo de olaparib) versus 4% (2/48 mujeres en el grupo de placebo). En el estudio de *Kaye 2012* (100% evaluable), la TRO fue del 28% (18/64) versus el 18% (6/33) para los grupos de olaparib y placebo, respectivamente. En *Oza 2015* (100% evaluable), la TRO completa fue del 10% (8/81) versus el 7% (6/81), respectivamente. En general, hubo una diferencia pequeña en la TRO cuando se agruparon los datos de falta de respuesta de los cuatro estudios (RR 0.90; IC 95%: 0.82 a 0.99;  $I^2=0\%$ ).
- Los datos presentados sugieren que es probable que los inhibidores de PARP desempeñen un papel en el tratamiento del COE. La SLP parece mejorar en las mujeres con enfermedad recurrente sensible al platino. Los datos sugieren que los efectos adversos graves son poco frecuentes. Sin embargo, los efectos beneficiosos en términos de supervivencia general (SG) no se han demostrado adecuadamente y se requieren más datos para determinar si una SLP más prolongada se traduce en una SG mejorada (o reducida) para los subgrupos de mujeres con esta enfermedad.

## b. ENSAYOS CLÍNICOS

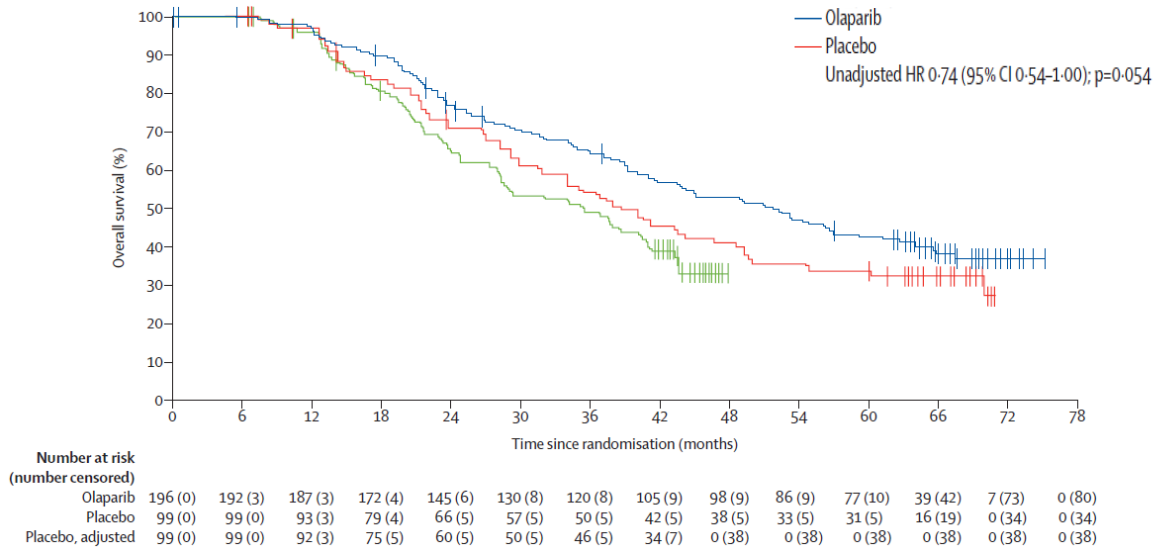
### POVEDA (2021) <sup>18</sup>

- En este análisis final del ensayo de fase 3 internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (SOLO2/ENGOT-Ov21) realizado por la Red Europea de Grupos de Ensayos Oncológicos Ginecológicos (ENGOT), donde se reporta los resultados maduros de sobrevida global, los resultados actualizados para otros criterios de valoración de eficacia secundarios y los datos de seguridad a largo plazo del olaparib como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino y una mutación BRCA1/2.
- Los pacientes fueron asignados al azar (2:1) para recibir olaparib oral (300 mg en dos tabletas de 150 mg, dos veces al día) o tabletas de placebo correspondientes (dos veces al día) hasta la progresión objetiva de la enfermedad según RECIST versión 1.1 modificada, o hasta que se cumplieron otros criterios de interrupción.
- La aleatorización se realizó dentro de las 8 semanas posteriores a la última dosis de quimioterapia de los pacientes, con estratificación según la respuesta a la quimioterapia previa (completa o parcial) y la duración del intervalo sin platino (>6 a 12 meses frente a >12 meses).
- El criterio de valoración principal de este estudio fue la sobrevida libre de progresión (definida como el tiempo desde la aleatorización del paciente hasta la progresión radiológica objetiva de la enfermedad o la muerte).

<sup>18</sup> Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Pignata S, Friedlander M, Baldoni A, Park-Simon TW, Tamura K, Sonke GS, Lisyanskaya A, Kim JH, Filho EA, Milenkova T, Lowe ES, Rowe P, Vergote I, Pujade-Lauraine E; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):620-631.



- Los criterios de valoración secundarios incluidos en este análisis final fueron la sobrevida global (definida como el tiempo desde la aleatorización del paciente hasta la muerte por cualquier causa), el tiempo desde la aleatorización hasta el primer tratamiento posterior o la muerte, el tiempo desde la aleatorización hasta el segundo tratamiento posterior o la muerte, el tiempo desde la aleatorización hasta la interrupción del tratamiento o muerte, exposición a olaparib (es decir, duración total del tratamiento) en pacientes que recibieron monoterapia de mantenimiento con olaparib, y seguridad y tolerabilidad.
- Entre el 3 de septiembre de 2013 y el 21 de noviembre de 2014, se evaluó la elegibilidad de 602 pacientes, de los cuales 295 (49%) se enrolaron y fueron asignados aleatoriamente (196 [66%] a olaparib y 99 [34%] a placebo). 195 (99%) de 196 pacientes asignados a olaparib recibieron olaparib. El corte de datos final fue el 3 de febrero de 2020.
- Una mutación BRCA1/2 de línea germinal Myriad confirmada estuvo presente en 190 de 196 pacientes (97%) en el grupo de olaparib y en 96 de 99 pacientes (97%) en el grupo de placebo; seis (3%) pacientes en el grupo de olaparib y tres (3%) pacientes en el grupo de placebo tuvieron una mutación germinal BRCA1/2 confirmada mediante pruebas locales, más no por Myriad.
- La duración media total del tratamiento fue de 29.1 meses (SD 24.7, IQR 8.2-56.8) para olaparib y 13.1 meses (18.6, 3.7-11.0) para placebo. En el análisis primario informado anteriormente (corte de datos el 19 de septiembre de 2016), la duración media total del tratamiento fue de 17,4 meses (SD 9.8) para olaparib y 9.0 meses (8.1) para placebo.
- En el análisis primario, la mediana de seguimiento para la sobrevida libre de progresión fue de 22.1 meses (IQR 21.9-27.4) con olaparib y 22.2 meses (8.3-27.5) con placebo en pacientes censurados.
- En el análisis final, la mediana de seguimiento para la sobrevida global (SG) fue de 65.7 meses (IQR 63.6–69.3) con olaparib y 64.5 meses (63.4–68.7) con placebo en pacientes censurados. El análisis final de SG se realizó al 61% de madurez de los datos después de que 181 (61%) de 295 pacientes habían muerto, incluidos 116 de 196 pacientes (59%) en el grupo de tratamiento y 65 de 99 pacientes (66%) en el grupo de placebo. La mediana de SG fue de 51.7 meses (IC 95%, 41.5-59.1) con olaparib y de 38.8 meses (31.4-48.6) con placebo (HR 0.74, IC 95%, 0.54-1.00; p=0.054).
- En el análisis exploratorio de sobrevida global preespecificado que se ajustó para la terapia posterior con inhibidores de PARP en el grupo de placebo en el conjunto de análisis completo, la mediana de SG fue de 51,7 meses (IC 95 % 41.5–59.1) con olaparib y 35.4 meses (24.2-43.5) con placebo (HR 0.56, IC 95%, 0.35-0.97). El número ajustado de muertes en este análisis fue de 61 de 99 pacientes (62%) (Figura 3).



**Figura 3.** Estimaciones *Kaplan-Meier* de sobrevida global

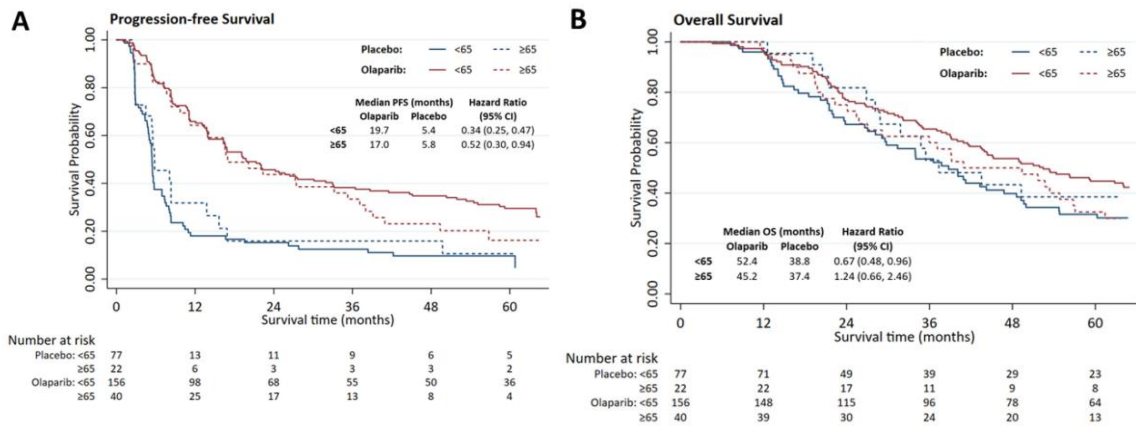
- En el análisis de sensibilidad preespecificado en 286 pacientes con una mutación BRCA1/2 de la línea germinal confirmada por la prueba BRCA *Myriad Genetics*, la mediana de SG fue de 52.4 meses (IC 95% 41.5–61.4) con olaparib, y 37.4 meses (29.8-44.2) con placebo (HR 0.71, IC 95% 0.52-0.97; p=0.031). El número de muertes en este análisis fue 111 de 190 pacientes (58%) en el grupo de olaparib y 64 de 96 pacientes (67%) en el grupo de placebo.
- Para el tiempo transcurrido hasta la primera terapia subsiguiente o la muerte, en el corte final de los datos (76% de madurez), la mediana de tiempo hasta la primera terapia subsiguiente o muerte fue de 27.4 meses (IC 95 %: 22.6–31.1) con olaparib y de 7.2 meses (6.3–8.5) con placebo (HR 0.37, IC 95% 0.28–0.48).
- Para el tiempo hasta la segunda terapia subsiguiente o muerte, al 71% de madurez, la mediana de tiempo hasta el segundo tratamiento posterior o la muerte fue de 35.8 meses (IC 95 % 29.4-43.9) con olaparib y de 18.9 meses (15.5–21.5) con placebo (HR 0.51 [IC 95%, 0.39-0.68]).
- En el corte de datos final, 152 de 196 pacientes (78%) en el grupo de olaparib y 91 de 99 (92%) en el grupo de placebo habían interrumpido el tratamiento, y 43 (22%) pacientes en el grupo de olaparib y ocho (8%) en el grupo de placebo todavía estaban en tratamiento.
- En el análisis final, se produjeron interrupciones de la dosis debido a eventos adversos emergentes del tratamiento en 97 de 195 (50%) pacientes en el grupo de olaparib y en 19 de 99 (19%) pacientes en el grupo de placebo.
- Las interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos emergentes del tratamiento ocurrieron en 33 (17%) de 195 pacientes en el grupo de olaparib y en tres (3%) de 99 pacientes en el grupo de placebo en el análisis final.
- Los datos finales del estudio SOLO2, mostraron que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida global con olaparib.



## TRILLSCH (2022) <sup>19</sup>

- El presente análisis utilizó los datos del estudio SOLO2 (ClinicalTrials.gov: NCT01874353), un ensayo aleatorizado, doble ciego, internacional, multicéntrico, de fase 3. Los pacientes elegibles en SOLO2 tenían 18 años o más con cáncer de ovario seroso o endometriode de alto grado confirmado histológicamente, recidivante, incluido el cáncer primario peritoneal o de las trompas de Falopio.
- Este estudio abordó específicamente cuestiones relacionadas al impacto de la edad de tratamiento, en el pronóstico, la toxicidad y la tolerabilidad, así como el tiempo sin síntomas significativos de toxicidad (TWiST) en pacientes con mutación BRCA1/2 que reciben terapia de mantenimiento de olaparib dentro de un ensayo clínico de fase 3.
- Los pacientes fueron asignados al azar (2:1) para recibir terapia de mantenimiento con olaparib (300 mg dos veces al día) o placebo hasta la progresión de la enfermedad o hasta donde el investigador determinara que ya no hay beneficio con el tratamiento.
- El criterio principal de valoración de la eficacia en SOLO2 fue SLP evaluada por el investigador, y los datos secundarios de seguridad y tolerabilidad (eventos adversos [AE]), así como los criterios de valoración centrados en el paciente (CdV relacionada con la salud [CVRs], SLP ajustada por calidad [QAPFS], y TwiST) se informaron previamente después del primer corte de datos el 19 de diciembre de 2016.
- De los 295 pacientes aleatorizados en SOLO2, un total de 62 pacientes (21%) tenían  $\geq 65$  años (rango intercuartílico [RIC] 67-73), en comparación con 233 pacientes (78.9%)  $< 65$  años (RIC 49-59). De acuerdo con la aleatorización 2:1, 40 pacientes  $\geq 65$  años y 165 pacientes  $< 65$  años fueron asignados a olaparib.
- No hubo una diferencia significativa en la magnitud del beneficio de la SLP de olaparib en pacientes mayores en comparación con pacientes más jóvenes ( $P=0.20$ ). La mediana de SLP para pacientes  $\geq 65$  años fue de 17 meses para olaparib y 5.8 meses para placebo (HR $\geq 65$  0.52; IC 95%: 0.30-0.94), en comparación con 19.7 meses para olaparib y 5.4 meses para placebo en pacientes de  $< 65$  años (HR $< 65$  0.34; IC 95%: 0.25-0.47).
- De acuerdo con estos resultados de SLP, tampoco hubo diferencias significativas en los efectos del tratamiento entre los pacientes mayores y los más jóvenes con respecto a la SG (interacción  $P=0.10$ ). Sin embargo, se observó una SG significativamente más prolongada en 13.6 meses para olaparib versus placebo en pacientes  $< 65$  años (52.4 versus 38.8 meses; HR $< 65$  0.67; IC 95%: 0.48-0.96), pero no hubo una diferencia significativa en la SG en pacientes  $\geq 65$  años con 45.2 frente a 37.4 meses (HR $\geq 65$  1.24; IC95%: 0.66-2.46) (Figura 4).

<sup>19</sup> Trillsch F, Mahner S, Ataseven B, Asher R, Aryal N, Dubot C, Clamp A, Penson RT, Oza A, Amit A, Huzarski T, Casado A, Scambia G, Friedlander M, Colombo N, Fujiwara K, Sonke GS, Denys H, Lowe ES, Lee CK, Pujade-Lauraine E. Efficacy and safety of olaparib according to age in BRCA1/2-mutated patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: Analysis of the phase III SOLO2/ENGOT-Ov21 study. *Gynecol Oncol.* 2022 Apr;165(1):40-48.



**Figura 4.** Gráfica de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión (PFS, A) y sobrevida global (SG, B) por edad (<65 frente a ≥ 65 años) y tratamiento (olaparib frente a placebo).

- La tasa de pacientes asignadas a olaparib que requirieron al menos una modificación de la dosis fue comparable para pacientes ≥65 años con 60% en comparación con 61.9% en pacientes <65 años (diferencia: 1.9%, IC 95% -15%, 18.9%). Un total de 34 pacientes ≥65 años (85%) y 118 pacientes <65 años (76.1%) interrumpieron el tratamiento con olaparib. De estos, el 26.5% ≥65 años abandonaron olaparib por EA frente al 20.3% en <65 años (Tabla 2).

**Tabla 2.** Resumen de todas las modificaciones de dosis con olaparib

	Aged < 65 years (N = 155)	Aged ≥ 65 years (N = 40)	Difference (95% CI) or P value
Patients remaining on 300 mg BID	59 (38.1%)	16 (40.0%)	-1.9% (-19.0%, 15.1%)
Patients with at least one dose modification under olaparib	96 (61.9%)	24 (60.0%)	1.9% (-15.0%, 18.9%)
- Dose reduction to 250 mg BID	20 (20.8%)	5 (20.8%)	
- Dose reduction to 200 mg BID	9 (9.4%)	3 (12.5%)	
- Dose reduction to 150 mg BID	3 (3.1%)	1 (4.2%)	
- Interruptions (due to AE)	37 (38.5%)	9 (37.5%)	
- Interruptions (excluding AE)	27 (28.1%)	6 (25.0%)	

Modifications = an interruption and/or a dose reduction.  
BID, bis in die (twice daily); CI, confidence interval.

- Un total de 30 pacientes ≥65 años (75%) y 128 pacientes <65 años (82.6%) de 195 pacientes con olaparib experimentaron al menos un EA de grado 2 o superior. No se observaron diferencias significativas en las proporciones de pacientes con al menos un EA de grado ≥2 de interés entre los subgrupos de edad, excepto por un número significativamente mayor de pacientes más jóvenes con náuseas bajo olaparib (18.7% frente a 7.5%).
- Las puntuaciones medias de EQ-5D-5L y FACT-TOI no cambiaron significativamente con el tiempo mientras tomaban olaparib para pacientes ≥65 años y <65 años.
- Los resultados mostraron que la eficacia de olaparib como terapia de mantenimiento para pacientes con cáncer de ovario sensible a platino es independientemente de su edad. La toxicidad y la tolerabilidad de los pacientes con mutación BRCA1/2 según la edad no suscitaron preocupaciones significativas, pero es necesario tener cierta precaución, vigilancia estrecha y seguimiento para los pacientes mayores, ya que las tasas más altas de interrupción por toxicidad, la frecuencia más alta de LMA/SMD, y no se observaron efectos claros sobre la SG en este análisis exploratorio de subgrupos.

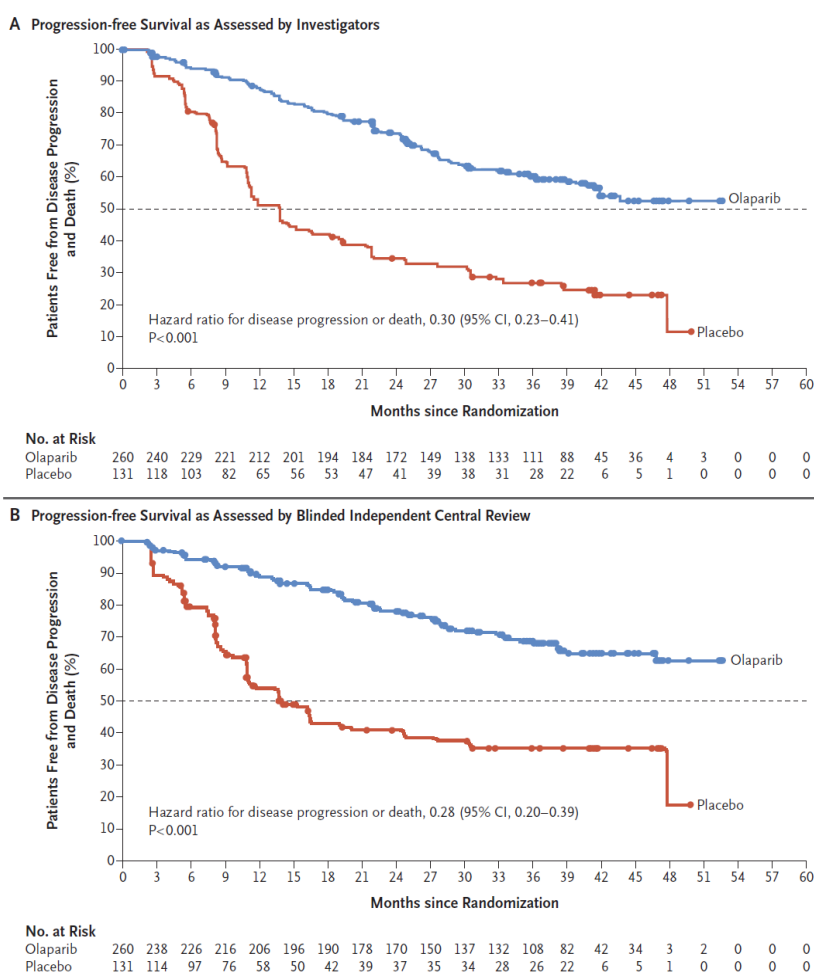


## MOORE (2018) <sup>20</sup>

- El estudio SOLO1, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3, fue desarrollado para evaluar la eficacia de la terapia de mantenimiento con un inhibidor de PARP (olaparib) en pacientes con cáncer de ovario avanzado recién diagnosticado con una mutación somática o de línea germinal en BRCA1, BRCA2 o ambos (BRCA1/2) con una respuesta clínica completa o parcial después de la quimioterapia basada en platino.
- El criterio de valoración primario fue la sobrevida libre de progresión evaluada por los investigadores, la cual se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión objetiva de la enfermedad en las imágenes o la muerte por cualquier causa. Se realizó un análisis de sensibilidad de la SLP evaluada mediante una revisión independiente ciega.
- Los criterios de valoración secundarios fueron la segunda sobrevida libre de progresión (el tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión de la enfermedad o la muerte); la sobrevida global, el tiempo desde la aleatorización hasta el primer tratamiento posterior o la muerte, el tiempo desde la aleatorización hasta el segundo tratamiento posterior o la muerte; y la calidad de vida relacionada con la salud, que se evaluó con el uso de la puntuación del *Trial Outcome Index* en el cuestionario *Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer (FACT-O)*.
- Del 3 de septiembre de 2013 al 6 de marzo de 2015, un total de 391 pacientes fueron aleatorizados; 260 pacientes fueron asignados al grupo de olaparib y 130 de los 131 pacientes que fueron asignados al grupo de placebo recibieron la intervención del ensayo.
- El análisis del criterio principal de valoración se realizó después de que 198 de los 391 pacientes hubieran tenido progresión de la enfermedad evaluada por el investigador o habían muerto (madurez de los datos, 51%). En la estimación de *Kaplan-Meier* de la tasa de ausencia de progresión de la enfermedad y de muerte a los 3 años fue del 60% en el grupo de olaparib, en comparación con el 27% en el grupo de placebo (HR de progresión de la enfermedad o muerte, 0.30; IC 95%, 0.23 a 0.41;  $P < 0,001$ ). La mediana de SLP desde el final de la quimioterapia fue de 13.8 meses en el grupo de placebo.
- En el análisis de la SLP evaluada mediante una revisión central independiente ciega (madurez de los datos, 38%), la estimación de *Kaplan-Meier* de la tasa de ausencia de progresión de la enfermedad y de muerte a los 3 años fue del 69% en el grupo de olaparib, en comparación con el 35% en el grupo de placebo (HR para progresión de la enfermedad o muerte, 0.28; IC 95%, 0.20 a 0.39;  $P < 0,001$ ) (Figura 5). En la Figura 6, se presenta el análisis de subgrupos de la SLP.
- En un análisis provisional de la sobrevida global (madurez de los datos, 21%), la estimación de *Kaplan-Meier* de la tasa de ausencia de muerte a los 3 años fue del 84% en el grupo de olaparib y del 80% en el grupo de placebo (HR de muerte, 0.95; IC 95%, 0.60 a 1.53). La mediana de tiempo hasta la primera terapia posterior o la muerte fue de 51.8 meses en el grupo de olaparib y de 15.1 meses en el grupo de placebo (HR: 0.30; IC 95 %, 0.22 a 0.40).

<sup>20</sup> Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-2505.

- Al evaluar la calidad de vida relacionada a la salud, la puntuación media del Índice de resultados del ensayo al inicio del estudio fue de 73.6 en el grupo de olaparib y de 75 en el grupo de placebo. La puntuación se mantuvo estable en el grupo de olaparib (237 pacientes), con un cambio medio ajustado desde el inicio hasta los 2 años de 0.30 puntos (IC 95 %, -0.72 a 1.32), en comparación con un cambio de 3.30 puntos (IC 95 %, 1.84 a 4.76) en el grupo placebo (125 pacientes). La diferencia estimada entre grupos en el cambio fue de -3.00 puntos (IC 95 %, -4,78 a -1,22); la diferencia no se consideró clínicamente significativa.
- Los resultados del ensayo SOLO1 indican que el uso de la terapia de mantenimiento con olaparib, en comparación con el placebo, después de la quimioterapia basada en platino parece mostrar algún beneficio en la sobrevida libre de progresión entre las mujeres con cáncer de ovario avanzado recién diagnosticado y una mutación BRCA1/2.



**Figura 5.** Estimaciones de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión.

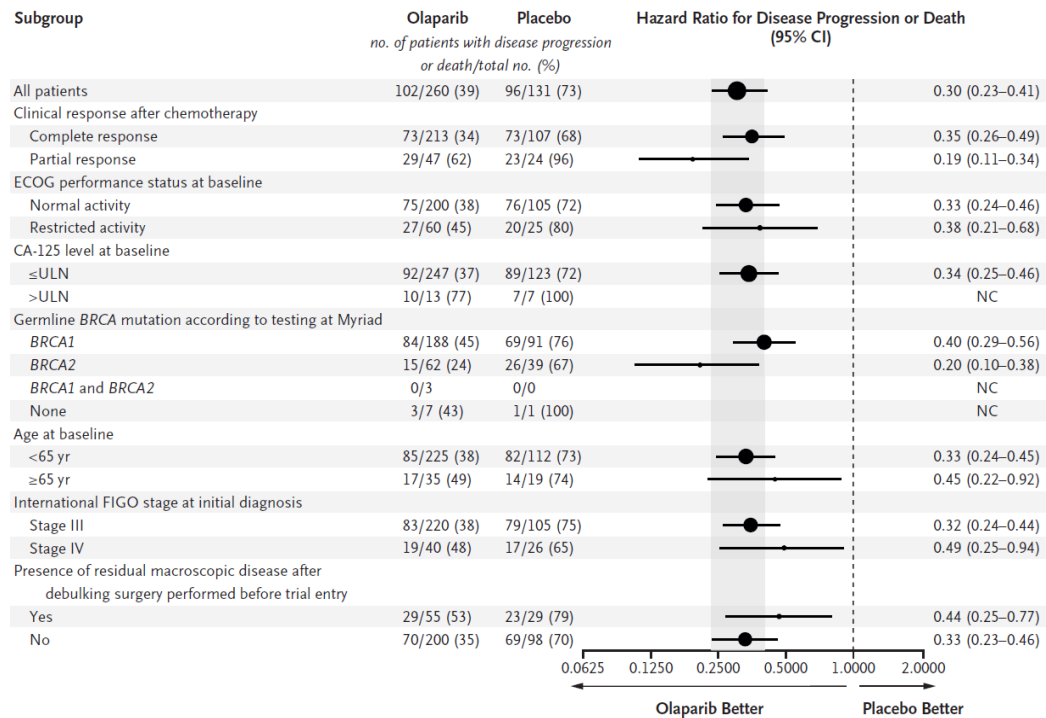


Figura 6. Análisis de subgrupos de sobrevida libre de progresión.

### c. OTROS ESTUDIOS

#### BORRELLI (2020)<sup>21</sup>

- El objetivo de este estudio fue evaluar estudios del mundo real que midieran la seguridad y la eficacia de los inhibidores de PARP (niraparib, olaparib y rucaparib) y analizar sus resultados.
- Se identificaron seis estudios que evaluaron los inhibidores de PARP en el cáncer de ovario utilizando datos del mundo real. Cinco de los seis estudios evaluaron olaparib, uno evaluó un compuesto de inhibidores de PARP, mientras que ninguno evaluó rucaparib o niraparib individualmente.
- Los resultados de efectividad y seguridad asociados inhibidores de PARP en el tratamiento de cáncer de ovario se muestran en la tabla 3. Las características de los estudios evaluados son las siguientes:
  - Un análisis retrospectivo de un centro oncológico en el Reino Unido evaluó la utilización de olaparib en 16 pacientes con cáncer de ovario desde abril de 2015 hasta junio de 2018. La mediana de la duración del tratamiento fue de 16.6 meses, con un 12.5 % (n=2) pacientes que experimentaron un grado 3 reacción adversa y 44% (n=7) que requirieron modificación de dosis por toxicidad.
  - Se realizó un análisis multicéntrico con datos del Instituto Nacional del Cáncer de Francia para evaluar el uso de olaparib en el cáncer de ovario. En 50 pacientes que recibieron olaparib, el 28.6% (n=14) recibió tratamiento durante más de tres meses. Hubo un 25.5% de pacientes (n=13) que experimentaron una RAM, de los cuales un médico evaluó que el 15.7 % (n=8) estuvo relacionado con el fármaco.

<sup>21</sup> Borrelli EP, McGladrigan CG. Real-world evidence of poly ADP-ribose polymerase inhibitors in the treatment of ovarian cancer: A systematic literature review. J Oncol Pharm Pract. 2020 Dec;26(8):1977-1986.



- En Suecia, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo basado en la población para todas las pacientes con cáncer de ovario que recibieron olaparib (n=100). En donde el 14% de las pacientes recibieron una reducción de la dosis después de una mediana de 78 días. La mediana de tiempo hasta la interrupción del tratamiento fue de 289 días (IC 95%: 226–338), mientras que el 44% de los pacientes siguieron en tratamiento hasta el año de seguimiento y el 33% hasta después de dos años.
- Un análisis retrospectivo de 13 centros médicos en Italia evaluó a pacientes con cáncer de ovario tratadas con olaparib desde junio de 2015 hasta mayo de 2019. Se evaluaron 234 pacientes y la mayoría de las pacientes (52.5%) tenían al menos tres líneas previas de tratamiento basadas en platino hasta el inicio de olaparib. La mediana de tiempo hasta la interrupción del tratamiento fue de 11.6 meses y se requirieron ajustes de dosis en el 20.9 % (n=49) de los pacientes debido a la toxicidad.
- Un estudio retrospectivo de ocho hospitales de Europa en pacientes con COE con mutaciones somáticas o de línea germinal de los genes BRCA1/BRCA2, evaluó el tratamiento de mantenimiento con olaparib después de la terapia basada en platino. Hubo 114 pacientes evaluados con una mediana de tiempo de seguimiento de 21.1 meses.
- Se realizó un estudio que evaluó a pacientes con cáncer de ovario con mutación BRCA1/2 en cuatro centros oncológicos en España entre 2006 y 2016. En el entorno sensible al platino, 9 pacientes recibieron monoterapia con un inhibidor de PARP, 22 pacientes recibieron terapia con un inhibidor de PARP y quimioterapia basada en platino, 55 pacientes recibieron solo quimioterapia basada en platino y 15 pacientes no recibieron ninguna de las dos terapias. Los pacientes que recibieron la combinación de un inhibidor de PARP y quimioterapia basada en platino tuvieron el tiempo hasta la progresión más prolongado con 17.1 meses, seguidos de los pacientes que solo recibieron quimioterapia basada en platino (12.6 meses), los pacientes que recibieron monoterapia con inhibidor de PARP (12.4 meses) y, finalmente, los pacientes sin ninguna de las dos terapias (4.9 meses).

**Tabla 3.** Efectividad y seguridad en el mundo real de los inhibidores de PARP para el tratamiento del cáncer de ovario

Citation number	41	44	46	42	43	45
Treatment duration	11.6	9.5 (95% CI: 7.4–11.1)	NR	16.6 (R: 9.6–23.7)	NR	NR
PFS	14.7 (95% CI: 12.6–18.0)	NR	12.7	15.6 (R: 4.9–26.4)	12.4 (4.4–N/A) <sup>a</sup>	NR
OS	Not reached	32.9 (95% CI: 22.2–NA)	35.4	30.9 (R: 25.6–36.2)	NR	NR
Treatment discontinuation due to A/E	4.70%	NR	4.40%	12.50%	NR	6%
Adverse events	NR	NR	NR	NR	NR	25.60%
Serious adverse events	16.20%	NR	NR	12.50%	NR	6%

NR: not reported; CI: confidence interval; R: range; NA: not available.  
<sup>a</sup>PARP monotherapy.

- Los estudios identificados mostraron resultados ligeramente más altos, pero comparables, para la mediana de la SLP, la mediana de la SG y la interrupción debido a eventos adversos en comparación con los ECA respectivos.

#### d. ENSAYOS CLÍNICOS EN DESARROLLO

##### CLINICAL TRIALS<sup>22</sup>

En la base de datos de ClinicalTrials.gov, se recuperaron 34 ensayos clínicos, en fase de reclutamiento, en enrolamiento por invitación, activos sin reclutamiento, terminados y completados, entre fase II y IV; en los cuales se evalúa olaparib en cáncer de ovario BRCA.

### IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

#### a. REVISIONES SISTEMÁTICAS

##### WIGGANS (2015)<sup>23</sup>

En esta revisión sistemática, al evaluar los riesgos de los inhibidores de PARP para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial (COE), mostraron los siguientes resultados:

- No hubo diferencias en los eventos adversos graves gastrointestinales y hematológicos entre los grupos experimental y de control.
- La eritrodisestesia palmar-plantar fue más frecuente en el brazo de DLP de Kaye 2012 (0/64 versus 12/32 mujeres afectadas). Sin embargo, la combinación de los datos de eventos adversos de Oza 2015 y Ledermann 2012 durante las fases de mantenimiento dio como resultado una tendencia hacia más eventos adversos en el grupo de olaparib en comparación con los controles, y la fatiga de cualquier grado fue más frecuente (dos estudios, 385 participantes; RR 1.35; IC 95 %: 1.02 a 1.78). Además, hubo un aumento en el riesgo de anemia en la fase de mantenimiento, con más mujeres en el grupo de olaparib que experimentaron eventos de grado 3/4 (RR 5.26; IC 95%: 1.19 a 23.20).
- No hubo diferencias en los eventos adversos de cualquier grado, lo que refleja el alto nivel de síntomas leves en mujeres con cáncer de ovario avanzado. Sin embargo, cuando se consideraron los eventos adversos graves (grado 3/4), estos fueron más frecuentes en el brazo de mantenimiento de olaparib (RR 1.74; IC 95%: 1.22 a 2.49).
- Se reportó que la calidad de vida no fue diferente entre los grupos de tratamiento en Ledermann 2012 y Kaye 2012 (mediante FACT-O y Trial Outcome Index); sin embargo, no fue posible realizar el metanálisis debido a los datos insuficientes.

#### b. ENSAYOS CLÍNICOS

##### POVEDA (2021)<sup>24</sup>

- Los eventos adversos emergentes del tratamiento se muestran en la tabla 4. El evento adverso de grado  $\geq 3$  emergente del tratamiento más común fue la anemia (41 de 195 pacientes [21%] en el grupo de olaparib y dos de 99 pacientes [2%] en el grupo de placebo).

<sup>22</sup> ClinicalTrials.gov. Search of: olaparib [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services. [citado 31 may 2022]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>

<sup>23</sup> Wiggans AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 20;2015(5):CD007929. doi: 10.1002/14651858.CD007929.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2022 Feb 16;2:CD007929.

<sup>24</sup> Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Pignata S, Friedlander M, Baldoni A, Park-Simon TW, Tamura K, Sonke GS, Lisyanskaya A, Kim JH, Filho EA, Milenkova T, Lowe ES, Rowe P, Vergote I, Pujade-Lauraine E; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 May;22(5):620-631.



- En el análisis final actual con un seguimiento más prolongado (corte de datos el 3 de febrero de 2020), se informaron eventos adversos graves emergentes del tratamiento en 50 de los 195 pacientes (26%) que recibieron olaparib y en ocho de los 99 pacientes (8%) que recibieron placebo. Los eventos adversos emergentes del tratamiento graves más comunes fueron anemia (en ocho de 195 pacientes [4%] que recibieron olaparib), obstrucción intestinal (en cuatro pacientes [2%] que recibieron olaparib frente a uno [1%] que recibió placebo), síndrome mielodisplásico (en cuatro pacientes [2%] que recibieron olaparib), estreñimiento (en dos [2%] de los pacientes que recibieron placebo) y obstrucción del intestino delgado (en dos [2%] pacientes que recibieron placebo).
- En el análisis final actual, 116 de 196 pacientes (59%) en el grupo de olaparib y 65 de 99 pacientes (66%) en el grupo de placebo habían muerto durante el ensayo; las muertes relacionadas con la enfermedad bajo investigación ocurrieron en 98 de los 196 pacientes (50%) en el grupo de olaparib y 54 de los 99 pacientes en el grupo de placebo (55%).
- En el análisis final en el grupo de olaparib, se presentó síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda en 16 (8%) de 195 pacientes; de estos pacientes, nueve (5%) desarrollaron síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda después del período de seguimiento de seguridad. En el grupo de placebo, cuatro (4%) casos de síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda, registrados en el análisis primario, ocurrieron después del período de seguimiento de seguridad.

**Tabla 4.** Eventos adversos emergentes del tratamiento

	Olaparib group (n=195)				Placebo group (n=99)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausea	142 (73%)	6 (3%)	0	0	35 (35%)	0	0	0
Fatigue and asthenia*	119 (61%)	11 (6%)	0	0	37 (37%)	2 (2%)	0	0
Anaemia†	48 (25%)	39 (20%)	2 (1%)	0	8 (8%)	2 (2%)	0	0
Vomiting	73 (37%)	5 (3%)	0	0	19 (19%)	1 (1%)	0	0
Diarrhoea	65 (33%)	2 (1%)	0	0	20 (20%)	0	0	0
Abdominal pain	49 (25%)	6 (3%)	0	0	28 (28%)	3 (3%)	0	0
Headache	49 (25%)	1 (1%)	0	0	14 (14%)	0	0	0
Constipation	46 (24%)	0	0	0	20 (20%)	3 (3%)	0	0
Decreased appetite	43 (22%)	1 (1%)	0	0	11 (11%)	0	0	0
Leukopenia‡	27 (14%)	4 (2%)	3 (2%)	0	2 (2%)	0	0	0
Neutropenia§	32 (16%)	11 (6%)	3 (2%)	0	2 (2%)	3 (3%)	1 (1%)	0
Dysgeusia	38 (19%)	0	0	0	6 (6%)	0	0	0
Cough	36 (18%)	1 (1%)	1 (1%)	0	6 (6%)	0	0	0
Dizziness	33 (17%)	1 (1%)	0	0	6 (6%)	0	0	0
Back pain	31 (16%)	0	0	0	12 (12%)	2 (2%)	0	0
Thrombocytopenia¶	28 (14%)	3 (2%)	1 (1%)	0	3 (3%)	1 (1%)	0	0
Arthralgia	31 (16%)	0	0	0	14 (14%)	0	0	0
Dyspepsia	29 (15%)	0	0	0	9 (9%)	0	0	0
Hypomagnesaemia	28 (14%)	1 (1%)	0	0	10 (10%)	0	0	0
Pyrexia	28 (14%)	0	0	0	6 (6%)	0	0	0
Nasopharyngitis	25 (13%)	0	0	0	11 (11%)	0	0	0
Dyspnoea	23 (12%)	2 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0	0
Upper abdominal pain	23 (12%)	1 (1%)	0	0	13 (13%)	0	0	0
Elevated blood creatinine	21 (11%)	0	0	0	1 (1%)	0	0	0
Urinary tract infection	17 (9%)	3 (2%)	0	0	10 (10%)	0	0	0
Hypokalaemia	10 (5%)	0	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0
Increased GGT	4 (2%)	1 (1%)	0	0	2 (2%)	2 (2%)	0	0
Myelodysplastic syndrome	0	1 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	0	0	0	0	1 (1%)	2 (2%)	0	0

Data are n (%). Data are shown for treatment-emergent adverse events that occurred in at least 10% of patients in either treatment group and grade 3, 4 and 5 events occurring in at least 2% of patients in either treatment group during study treatment or up to 30 days after discontinuation of the intervention. All grade 3, 4 and 5 events are shown in the appendix (pp 10–12). Adverse-event data were collected up to the final data cutoff (Feb 3, 2020). The treatment-emergent adverse events were graded using CTCAE version 4.0. Where indicated, the MedDRA-preferred terms for some adverse events have been combined. GGT=gamma-glutamyltransferase. CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events. MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities. \* Includes patients with fatigue and patients with asthenia. † Includes patients with anaemia, decreased haemoglobin level, decreased haematocrit, or decreased red blood cell count. ‡ Includes patients with leukopenia or decreased white blood cell count. § Includes patients with neutropenia, febrile neutropenia, neutropenic sepsis, or decreased neutrophil count. ¶ Includes patients with thrombocytopenia or decreased platelet count.

## MOORE (2018) <sup>25</sup>

- En el estudio SOLO1, la mediana de duración de la intervención del ensayo en el grupo de olaparib fue de 24.6 meses (rango, 0 a 52), un hallazgo consistente con el límite de tratamiento de 2 años. La mediana de duración en el grupo de placebo fue de 13.9 meses (rango, 0.2 a 45.6), un hallazgo consistente con la mediana de SLP en ese grupo.
- Los eventos adversos más comunes que ocurrieron durante el ensayo o hasta 30 días después de la interrupción de la intervención se muestran en la Tabla 5; la mayoría fueron de grado 1 o 2. Se produjeron eventos adversos graves en el 21% de los pacientes del grupo de olaparib y en el 12 % de los pacientes del grupo de placebo.
- La anemia fue el acontecimiento adverso grave más frecuente (en el 7 % de los pacientes del grupo de olaparib y en ningún paciente del grupo de placebo). Ningún evento adverso que ocurrió durante la intervención del ensayo o hasta 30 días después de la interrupción de la intervención resultó en muerte.

**Tabla 5.** Resumen de eventos adversos.\*

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

\* Shown are data on adverse events that occurred in at least 15% of the patients in either trial group (except where noted) during the trial intervention or up to 30 days after discontinuation of the intervention. The adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. NA denotes not available.

† The data include patients with anemia, a decreased hemoglobin level, a decreased hematocrit, a decreased red-cell count, erythropenia, macrocytic anemia, normochromic anemia, normochromic normocytic anemia, or normocytic anemia.

‡ The data include patients with neutropenia, febrile neutropenia, neutropenic sepsis, neutropenic infection, a decreased neutrophil count, idiopathic neutropenia, granulocytopenia, a decreased granulocyte count, or agranulocytosis.

§ Thrombocytopenia occurred in less than 15% of the patients in each trial group, but the data are provided to complete the profile of hematologic toxic effects. The data include patients with thrombocytopenia, decreased platelet production, decreased platelet count, or decreased plateletcrit.

<sup>25</sup> Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisysanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-2505.



c. SUMARIOS

**LEXICOMP (UPTODATE) <sup>26</sup>**

Según esta base de datos se han reportado las siguientes reacciones adversas asociadas a olaparib (Tabla 6).

**Tabla 6.** Reacciones adversas asociadas a olaparib según frecuencia

Frecuencia	Descripción
>10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dermatológico:</b> erupción cutánea (5 - 15%)</li> <li>• <b>Endocrino y metabólico:</b> hipomagnesemia (14%)</li> <li>• <b>Gastrointestinales:</b> dolor abdominal (34 - 45%; dolor abdominal superior: 5 - 7%), estreñimiento (22 - 28%), disminución del apetito (13 - 25%), diarrea (18 - 37%; grados 3/4: ≤3%), disgeusia (11 - 27%), dispepsia (5 - 20%), náuseas (45 - 77%; grados 3/4: ≤3%), estomatitis (9 - 20%; grados 3/4: ≤1%), vómitos (20 - 40%; grados 3/4: ≤3%)</li> <li>• <b>Genitourinario:</b> infección del tracto urinario (13%)</li> <li>• <b>Hematológicos y oncológicos:</b> Anemia (23 - 44%; grados 3/4: 7 - 21%), aumento del VCM (≤89%), leucopenia (2 - 17 %; grados 3/4: 3%), neutropenia (5 - 19%; grados 3/4: 4 - 6%), trombocitopenia (4 - 14%; grados 3/4: 1 - 3%)</li> <li>• <b>Infección:</b> gripe (≤36%)</li> <li>• <b>Sistema nervioso:</b> mareos (7 - 20%), fatiga (≤67%), dolor de cabeza (7 - 26%)</li> <li>• <b>Neuromuscular y esquelético:</b> artralgia (≤30%), astenia (≤67%), dolor de espalda (19%), mialgia (≤30%)</li> <li>• <b>Renal:</b> aumento de la creatinina sérica (2 - 99 %)</li> <li>• <b>Respiratorio:</b> Bronquitis (≤28%), tos (9 - 18%), disnea (4 - 15%), nasofaringitis (≤36%), infección del tracto respiratorio (22%), rinitis (≤36%), sinusitis (≤36%), infección del tracto respiratorio superior (≤36%)</li> </ul>
1% a 10%:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cardiovascular:</b> edema (8 - 9%)</li> <li>• <b>Dermatológico:</b> dermatitis (≤1%)</li> <li>• <b>Hematológicos y oncológicos:</b> linfocitopenia (1 - 7%), síndrome mielodisplásico (≤8%), leucemia mieloide (aguda: ≤8%)</li> <li>• <b>Hipersensibilidad:</b> reacción de hipersensibilidad (≤2%)</li> <li>• <b>Varios:</b> Fiebre (10%)</li> </ul>
<1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Respiratorio:</b> Neumonitis</li> <li>• <b>Dermatológico*:</b> eritema nodoso</li> <li>• <b>Hipersensibilidad*:</b> angioedema</li> </ul>

\* Basado en reportes de casos y/o postcomercialización

d. CENAFyT<sup>27</sup>

**REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL NACIONAL**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) en el periodo 2018 al 10 de abril de 2022, tiene registrado 15 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo olaparib, con 24 sospechas de reacciones adversas notificadas (Tabla 7 y 8).

<sup>26</sup> Lexicomp. Olaparib: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 03 may 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/search>

<sup>27</sup> Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-DIGEMID. Fecha de consulta: 20 jun 2021



**Tabla 7.** Reacciones adversas registradas en CENAFyT

Reacción (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	4	16.7%
Trastornos gastrointestinales	4	16.7%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	4	16.7%
Exploraciones complementarias	3	12.5%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	3	12.5%
Trastornos del sistema nervioso	3	12.5%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1	4.2%
Trastornos renales y urinarios	1	4.2%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	4.2%

\* Incluidos quistes y pólipos

**Tabla 8.** Reacciones adversas registradas en CENAFyT por término MedDRA

Reacción (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
Anemia	3	11.5%
Cefalea	3	11.5%
Diarrea	2	7.7%
Fatiga	2	7.7%
Náuseas	2	7.7%
Azotemia	1	3.8%
Creatinina en sangre elevada	1	3.8%
Antígeno carcinoembrionario elevado	1	3.8%
Tos	1	3.8%
Muerte	1	3.8%
Fármaco ineficaz	1	3.8%
Leucopenia	1	3.8%
Error de medicación	1	3.8%
Metástasis en pulmón	1	3.8%
Neoplasia	1	3.8%
Recuento de neutrófilos disminuido	1	3.8%

## REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL INTERNACIONAL

Se realizó la búsqueda en la base de datos VigiAccess™, 28 del principio activo olaparib. Desde 2009 hasta el 30 de mayo de 2022 se recuperó un total de 9050 registros de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM), reportándose 16850 sospechas de RAM (Tabla 9); del total de notificaciones, la mayoría de los reportes corresponden al intervalo de 45 a 64 años (Tabla 10).

**Tabla 9.** Reacciones adversas registradas en VigiAccess™

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	Reportes	Frecuencia
Trastornos generales y relacionadas al sitio de administración	3762	22.33%
Trastornos gastrointestinales	2228	13.22%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2040	12.11%
En investigaciones	1429	8.48%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	1282	7.61%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimientos	1103	6.55%
Trastornos del sistema nervioso	840	4.99%

<sup>28</sup> Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess [Internet]. World Health Organization. [citado 30 may 2022]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	588	3.49%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	542	3.22%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	522	3.10%
Infecciones e infestaciones	511	3.03%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	447	2.65%
Trastornos vasculares	308	1.83%
Trastornos renales y urinarios	259	1.54%
Trastornos psiquiátricos	256	1.52%
Trastornos cardíacos	154	0.91%
Trastornos hepatobiliares	107	0.64%
Trastornos del sistema inmunológico	102	0.61%
Trastornos oculares	97	0.58%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	68	0.40%
Trastornos del oído y del laberinto	49	0.29%
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	46	0.27%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	37	0.22%
Problemas relacionados al producto	30	0.18%
Circunstancias sociales	26	0.15%
Trastornos endocrinos	16	0.09%
Afecciones en el embarazo, puerperio y perinatales	1	0.01%

\* Incluidos quistes y pólipos

**Tabla 10.** Reacciones adversas por grupo etario registradas en VigiAccess™

Edad	Reportes	Frecuencia
0 - 27 días	9	0.10%
28 días - 23 meses	3	0.03%
2 - 11 años	2	0.02%
12 - 17 años	2	0.02%
18 - 44 años	374	4.13%
45 - 64 años	2391	26.42%
65 - 74 años	1453	16.06%
≥ 75 años	651	7.19%
Desconocido	4165	46.02%

## X. ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

#### ESTADOS UNIDOS <sup>29</sup>

De acuerdo con la base de datos de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), olaparib en tabletas está autorizado e indicado en:

- **Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recidivante**  
 Olaparib está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recidivante, que presentan una respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino.
- **Cáncer de ovario avanzado con mutación de gBRCA**  
 Después de 3 o más líneas de quimioterapia, olaparib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario avanzado con mutación en BRCA germinal (gBRCAm) nocivo o presuntamente nocivo que han sido tratados con tres o más líneas

<sup>29</sup> Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Olaparib tablets [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 06 may 2022]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/208558s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208558s000lbl.pdf)



anteriores de quimioterapia. Seleccionar a los pacientes para la terapia en función de un diagnóstico complementario aprobado por la FDA para olaparib.

### CANADÁ <sup>30</sup>

En *Health Canada*, olaparib se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones:

- **Cáncer de mama**

Olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) con mutación germinal en BRCA (gBRCAm) nociva o presuntamente nociva que hayan sido tratados previamente con quimioterapia en el contexto neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Los pacientes con cáncer de mama positivo para receptores hormonales (HR) deberían haber progresado o considerarse inapropiados para la terapia endocrina. La mutación de la línea germinal BRCA debe confirmarse antes de iniciar el tratamiento con olaparib.

- **Cáncer de ovario**

Olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario de alto grado con mutación BRCA avanzado que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a la quimioterapia de primera línea basada en platino. Los pacientes deben tener la confirmación de la mutación BRCA (identificada por pruebas de la línea germinal o del tumor) antes de iniciar el tratamiento con olaparib.

- La autorización de comercialización sin condiciones emitida para pacientes con cáncer de ovario con mutación BRCA que responden a la quimioterapia de primera línea basada en platino se basó en los resultados de un ensayo de fase III aleatorizado y controlado con placebo (SOLO1) que demostró que el comprimido de olaparib es superior al placebo en la prolongación de la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con mutación BRCA, según lo evaluado por el investigador mediante RECIST 1.1.

Olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de Falopio o peritoneal primario sensible al platino en recaída que tienen respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a la quimioterapia basada en platino.

- La autorización de comercialización con condiciones emitida para pacientes con cáncer de ovario con estado de BRCA de tipo salvaje se basó en la evidencia prometedora de un beneficio superior en la prolongación de la SLP de la cápsula de olaparib versus placebo en un ensayo de fase II (Estudio 19) en pacientes con estado de BRCA de tipo salvaje, según lo evaluado por el investigador utilizando RECIST 1.0. Para obtener evidencia de biodisponibilidad comparativa entre la formulación de cápsulas y tabletas.
- La autorización de comercialización sin condiciones emitida para pacientes con cáncer de ovario PSR con mutación BRCA se basó en los resultados de un ensayo de fase III aleatorizado y controlado con placebo (SOLO2) que demostró que el comprimido de olaparib es superior al placebo para prolongar la SLP en pacientes con mutación BRCA, según lo evaluado por el investigador usando RECIST 1.1.

<sup>30</sup> Health Canada. Drug Product Database: Olaparib Tablets [Internet]. Government of Canada. [citado 06 may 2022]. Disponible en: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00064797.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064797.PDF)



La recaída sensible al platino se define como la progresión de la enfermedad que ocurre al menos 6 meses después de completar la quimioterapia con platino.

- **Adenocarcinoma de páncreas**

Olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas metastásico con mutación en BRCA germinal (gBRCAm) perjudicial o presuntamente perjudicial cuya enfermedad no ha progresado en un mínimo de 16 semanas de quimioterapia de primera línea basada en platino. La mutación de la línea germinal BRCA debe confirmarse antes de iniciar el tratamiento con olaparib.

- **Cáncer de próstata**

Olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con sospecha de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración mutado (CPRCm) en ATM o BRCA somático y/o línea germinal nociva o sospechosa de serlo que han progresado después de un tratamiento previo con un nuevo agente hormonal. Las mutaciones BRCA o ATM deben confirmarse antes de iniciar el tratamiento con olaparib.

### EMA <sup>31</sup>

En la base de datos de medicamentos de la EMA, olaparib en tabletas cuenta con un Informe de Evaluación Pública Europea (EPAR, *European public assessment report*), cuyas indicaciones aprobadas son las siguientes:

- **Cáncer de ovario**

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

### ESPAÑA<sup>32</sup>

En la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), olaparib comprimidos recubiertos con película, se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

<sup>31</sup> European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products Active substance: Olaparib film-coated tablets [Internet]; 2022 [citado 06 may 2022]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_en.pdf)

<sup>32</sup> Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica: olaparib comprimidos recubiertos con película [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 06 may 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114959002/FT\\_114959002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114959002/FT_114959002.html)



### ITALIA<sup>33</sup>

En la *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), olaparib comprimidos recubiertos con película, se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

### FRANCIA<sup>34</sup>

En la *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, a través de su *Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques*, olaparib comprimidos con película, se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

### REINO UNIDO<sup>35</sup>

En *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), olaparib tabletas recubiertas con película, se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

### PERÚ<sup>36, 37</sup>

En Perú, de acuerdo con el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Olaparib 150 mg tabletas recubiertas, cuenta con 01 registro sanitario vigente. En la ficha técnica de la especialidad farmacéutica, éste se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas:

- Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA.
  - Olaparib está indicado para el para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial avanzado, de trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación de BRCA de línea germinal o somática (gBRCaM o sBRCaM) deletérea o sospechosa deletérea que presentan respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino de primera línea.
- Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente
  - Olaparib está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario, que presentan respuesta completa o parcial a la quimioterapia a base de platino.
- Cáncer de mama metastásico negativo a HER2 con mutación BRCA de línea germinal
  - Olaparib está indicado en pacientes con cáncer de mama metastásico negativo al factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) con gBRCaM deletérea o sospechosa deletérea, que han sido tratados con quimioterapia en el entorno neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Los pacientes con cáncer de mama positivo del receptor hormonal (HR) deben haber sido tratados con una terapia endocrina previa o ser considerados inadecuados para la terapia endocrina.

<sup>33</sup> Banca Dati Farmaci dell'AIFA. Farmaco | olaparib compressa rivestita con film [Internet]. Agenzia Italiana del Farmaco. [citado 06 may 2022]. Disponible en: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=043794>

<sup>34</sup> Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Olaparib, comprimé pelliculé [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [citado 06 may 2022]. Disponible en: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extraire.php?specid=64748533>

<sup>35</sup> Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Olaparib film-coated tablets [Internet]. gov.uk. [citado 06 may 2022]. Disponible en: <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/cc83808f1441b67012bebe0733f19f74162c1a2>

<sup>36</sup> Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 08 mar 2022]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

<sup>37</sup> Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta de fichas técnicas de especialidades farmacéuticas [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 08 mar 2022]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>



## OMS<sup>38, 39</sup>

En las listas de medicamentos esenciales de la OMS para adultos y en pediatría, olaparib 150 mg tabletas recubiertas no está incluido.

## XI. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ

En Perú, de acuerdo con el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se identificaron 01 registro sanitario (RS) vigente de olaparib (Tabla 11).

**Tabla 11.** Registros sanitarios de olaparib 150 mg

RS	Nombre	Forma farmacéutica	Titular del registro
EE07568	Lynparza® 150 mg	Tableta recubierta	Astrazeneca Perú S.A.

## XII. CONSUMOS

La información proporcionada por la Oficina de Acceso y Uso de Medicamentos - DIGEMID, corresponden a Olaparib 150 mg tabletas, no registra consumos desde mayo 2021 hasta abril 2022.

## XIII. COSTOS

En la Tabla 12 se muestran los costos de olaparib por día, en base a los precios reportados por INEN.

**Tabla 12.** Costos de olaparib

Nombre	Olaparib 150 mg
- Dosis	600 mg
- Costo por unidad (soles)*	331.35** - 365.71**
- Costo diario aproximado (soles)*	1325.4 – 1462.84
- Costo de tratamiento (30 días) (soles)	39762 – 43885.2

\* Precio publicado en el observatorio de precios (30 May 2022)

## XIV. RESUMEN

El cáncer de ovario (CO) ocupa el séptimo lugar entre los tumores malignos y el octavo lugar como causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo. Además, de ser uno de los cánceres ginecológicos más comunes, tiene la tasa de mortalidad más alta entre ellos y ocupan el tercer lugar en mortalidad, solo después del cáncer de cuello uterino y de útero. La frecuencia de este cáncer varía según los países y la etnia. En 2012, se registró una incidencia de CO en el norte de Europa y Estados Unidos, y una menor incidencia en Japón. Según grupos étnicos, la mayor prevalencia se dio entre mujeres caucásicas (12 por 100 000), seguidas de las hispanas (10.3 por 100 000), afroamericanas (0.4 por 100 000) y

<sup>38</sup> World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

<sup>39</sup> World Health Organization Model List of Essential Medicines for children, 7th List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.



asiáticas (9.2 por 100 000). Sin embargo, se registró una mayor mortalidad en poblaciones africanas.

Olaparib es un potente inhibidor oral de PARP que induce letalidad sintética en células tumorales deficientes en BRCA1/2 a través de la formación de roturas de ADN de doble cadena que no pueden repararse con precisión, lo que conduce a la interrupción de la homeostasis y la muerte celular. Olaparib se alcanza concentraciones máximas dentro de la primera a tercera hora posterior a la primera dosis. La biodisponibilidad oral de la formulación en comprimidos es mayor que la de la formulación en cápsulas. Con la dosis actualmente recomendada de 300 mg dos veces al día, la concentración máxima estimada en el estado estacionario ( $C_{m\acute{a}x}$  ss) oscila entre 5.8 y 42  $\mu\text{g/ml}$ , y el AUC en el estado estacionario entre 7.7 y 49.0  $\mu\text{g/ml}$ . El aclaramiento en estado estacionario disminuye en un 15% después de múltiples dosis, se elimina en orina (35-50%) y en heces (12-60%).

En sumarios como Dynamed, en lo que respecta al manejo de carcinoma avanzado de ovario, de trompas de Falopio y peritoneal primario, menciona que la terapia de mantenimiento con olaparib después de la respuesta a la quimioterapia basada en platino aumenta la supervivencia libre de progresión (SLP) estimada a 3 años, pero no la supervivencia global, en mujeres con cáncer de ovario avanzado recién diagnosticado y mutación BRCA1 o BRCA2. (DynaMed Nivel 1); y que la terapia de mantenimiento con olaparib más bevacizumab después de la respuesta a la quimioterapia con platino y taxanos más bevacizumab aumenta la SLP en comparación con bevacizumab solo en mujeres con cáncer de ovario de alto grado, avanzado y recién diagnosticado. (DynaMed Nivel 1). En UpToDate, para el manejo del cáncer de ovario asociado con BRCA y otras mutaciones genéticas, en lo que respecta al mantenimiento, niraparib, rucaparib y olaparib como agente único están aprobados para su uso en pacientes con cáncer de ovario recurrente que no han recibido inhibidores de PARP y cuya enfermedad ha respondido al retratamiento basado en platino (independientemente de la mutación BRCA). Estudios han demostrado que los pacientes con cáncer avanzado y una mutación BRCA de línea germinal pueden responder a olaparib si han experimentado una progresión en múltiples líneas previas de quimioterapia.

En la guía “SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020)”, en el tratamiento de mantenimiento con inhibidores de PARP, se recomienda el uso de olaparib (con o sin bevacizumab) o niraparib después de una respuesta parcial o completa a la quimioterapia de primera línea basada en platino, en pacientes con mutación BRCA [I, A]. Según los resultados de los estudios PAOLA-1 y PRIMA, niraparib u olaparib-bevacizumab también son muy recomendables para pacientes con tumores con deficiencia de recombinación homóloga (HRD, homologous recombination deficiency) [I, A]. En la guía “PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline”, se recomienda que a las mujeres con COE en estadio III-IV recientemente diagnosticado cuya enfermedad tiene RC/RP a quimioterapia de primera línea basada en platino se les debe ofrecer terapia de mantenimiento con PARPi, con olaparib (para aquellas con variantes patogénicas somáticas o de línea germinal o variantes patogénicas probables en los genes BRCA1 y BRCA2) o niraparib (todas las mujeres) para el tratamiento del cáncer de ovario seroso o endometriode de alto grado (Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los riesgos; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte). El mantenimiento de monoterapia con PARPi (segunda línea o más) puede ofrecerse a pacientes con cáncer de ovario epitelial (COE) que aún no han recibido un PARPi y que han respondido a la terapia basada en platino independientemente del estado de mutación BRCA; el tratamiento se continúa hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad a pesar de las reducciones de dosis y el mejor cuidado de apoyo. Las opciones incluyen olaparib, rucaparib o niraparib. (Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte). En la guía “Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology”, las pautas de NCCN incluyen la terapia de mantenimiento de



combinación de olaparib/bevacizumab como una opción, independientemente del estado de deficiencia de recombinación homóloga, eligiendo en su lugar centrarse en el beneficio de SLP observado para el subgrupo más grande de pacientes sin mutación BRCA1/2. En lo que respecta a la monoterapia con olaparib, el Panel de NCCN aclara que los datos son limitados sobre el uso de olaparib como agente único después de la quimioterapia de primera línea basada en platino más bevacizumab. Sin embargo, las pautas de NCCN incluyen la monoterapia con olaparib como una opción de terapia de mantenimiento para pacientes que tienen una mutación BRCA1/2 y tienen RC o RP después de completar la terapia primaria, incluida la cirugía y la quimioterapia basada en platino.

En la base de datos de la agencia canadiense CADTH se recuperó un informe en que se evalúa olaparib como terapia de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación BRCA sensible al platino en recaída que responden a la quimioterapia basada en platino para el cáncer de ovario, en la cual se indica que olaparib, al precio presentado y dado el alto nivel de incertidumbre en la magnitud del beneficio de supervivencia global a largo plazo, no resulta costo-efectivo en el entorno canadiense en comparación con la mejor atención de apoyo. En una evaluación de tecnología publicada por The National Health Care Institute, se recomienda incluir olaparib en el paquete de atención como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mutación BRCA1/2 (línea germinal y/o somática) avanzada (FIGO III o IV), epitelial de alto grado, que muestre una respuesta total o parcial al tratamiento primario con agentes terapéuticos que contienen platino. Sin embargo, la inclusión de olaparib debe verse como provisional, debido a la incertidumbre acerca de olaparib para la indicación indicada y a consideraciones sobre el uso apropiado.

En la búsqueda realizada, se identificó una revisión sistemática cuyo objetivo fue determinar los beneficios y riesgos de los inhibidores de PARP para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial (COE). El resultado primario fue la supervivencia global (SG); y dentro de los resultados secundarios se evaluó la supervivencia libre de progresión (SLP). Los estudios incluidos no tenían potencia estadística para la SG; sin embargo, no hubo diferencias entre los inhibidores de PARP y cualquiera de los grupos de control en ninguno de los estudios individuales. De manera similar, no hubo diferencias significativas en la SG cuando se agruparon los datos de los dos estudios que incluyeron participantes con enfermedad sensible al platino (HR 1.05; IC 95%: 0.79 – 1.39; 426 participantes). La mediana de SLP fue de 8.4 meses en el grupo de inhibidores de PARP y de 4.8 meses en el grupo placebo, como tratamiento de mantenimiento.

En el análisis final del ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (SOLO2/ENGOT-Ov21) en donde se reportó los resultados maduros de supervivencia global, la mediana de SG fue de 51.7 meses (IC 95%, 41.5-59.1) con olaparib y de 38.8 meses (31.4-48.6) con placebo (HR 0.74, IC 95%, 0.54-1.00; p=0.054). En el análisis de sensibilidad en 286 pacientes con una mutación BRCA1/2 de la línea germinal confirmada por la prueba BRCA, la mediana de SG fue de 52.4 meses (IC 95% 41.5–61.4) con olaparib, y 37.4 meses (29.8-44.2) con placebo (HR 0.71, IC 95% 0.52-0.97; p=0.031). El número de muertes en este análisis fue 111 de 190 pacientes (58%) en el grupo de olaparib y 64 de 96 pacientes (67%) en el grupo de placebo. En el análisis final, se produjeron interrupciones de la dosis debido a eventos adversos emergentes del tratamiento en 97 de 195 (50%) pacientes en el grupo de olaparib y en 19 de 99 (19%) pacientes en el grupo de placebo. En el análisis final se reportaron eventos adversos graves emergentes del tratamiento en 50 de los 195 pacientes (26%) que recibieron olaparib y en ocho de los 99 pacientes (8%) que recibieron placebo. Los eventos adversos graves más comunes fueron anemia (en ocho de 195 pacientes [4%] que recibieron olaparib), obstrucción intestinal (en cuatro pacientes [2%] que recibieron olaparib frente a uno [1%] que recibió placebo), síndrome mielodisplásico (en cuatro pacientes [2%] que recibieron olaparib), estreñimiento (en dos [2%] de los pacientes



que recibieron placebo) y obstrucción del intestino delgado (en dos [2%] pacientes que recibieron placebo. Además, en el grupo de olaparib, se presentó síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda en 16 (8%) de 195 pacientes; de estos pacientes, nueve (5%) desarrollaron síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda después del período de seguimiento de seguridad. En el grupo de placebo, cuatro (4%) casos de síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda, registrados en el análisis primario, ocurrieron después del período de seguimiento de seguridad. En el año 2022, se publicó un estudio basado en los datos del estudio SOLO2, en el que se abordó aspectos relacionadas al impacto de la edad de tratamiento, en el pronóstico, la toxicidad y la tolerabilidad, en pacientes con mutación BRCA1/2 que recibieron terapia de mantenimiento con olaparib. Los resultados mostraron que, no hubo una diferencia significativa en la magnitud del beneficio de la SLP de olaparib en pacientes mayores en comparación con pacientes más jóvenes ( $P=0.20$ ). La mediana de SLP para pacientes  $\geq 65$  años fue de 17 meses para olaparib y 5.8 meses para placebo ( $HR_{\geq 65}$  0.52; IC 95%: 0.30-0.94), en comparación con 19.7 meses para olaparib y 5.4 meses para placebo en pacientes de  $< 65$  años ( $HR_{< 65}$  0.34; IC 95%: 0.25-0.47). Tampoco hubo diferencias significativas en los efectos del tratamiento entre los pacientes mayores y los más jóvenes con respecto a la SG ( $P=0.10$ ).

En el estudio SOLO1, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3, fue desarrollado para evaluar la eficacia de la terapia de mantenimiento con olaparib en pacientes con cáncer de ovario avanzado recién diagnosticado con una mutación somática o de línea germinal en BRCA1, BRCA2 o ambos (BRCA1/2) con una respuesta clínica completa o parcial después de la quimioterapia basada en platino. En la estimación de la tasa de ausencia de progresión de la enfermedad y de muerte a los 3 años, en el grupo de olaparib fue del 60%, en comparación con el 27% en el grupo de placebo ( $HR$  0.30; IC 95%, 0.23 a 0.41;  $P<0,001$ ). En el análisis de la SLP evaluada mediante una revisión central independiente ciega (madurez de los datos, 38%), la estimación de la tasa de ausencia de progresión de la enfermedad y de muerte a los 3 años fue del 69% en el grupo de olaparib, en comparación con el 35% en el grupo de placebo ( $HR$  0.28; IC 95%, 0.20 a 0.39;  $P<0,001$ ). En un análisis provisional de la sobrevida global (madurez de los datos, 21%), la estimación de la tasa de ausencia de muerte a los 3 años fue del 84% en el grupo de olaparib y del 80% en el grupo de placebo ( $HR$  0.95; IC 95%, 0.60 a 1.53).

En esta revisión sistemática, en donde se evaluó los riesgos de los inhibidores de PARP como tratamiento del cáncer de ovario epitelial (COE), los resultados mostraron que no hubo diferencias en los eventos adversos graves gastrointestinales y hematológicos entre los grupos experimental y de control; tampoco hubo diferencias en los eventos adversos de cualquier grado, lo que refleja el alto nivel de síntomas leves en mujeres con cáncer de ovario avanzado. Sin embargo, cuando se consideraron los eventos adversos graves (grado 3/4), estos fueron más frecuentes en el brazo de mantenimiento de olaparib ( $RR$  1.74; IC 95%: 1.22 a 2.49).

Entre las reacciones adversas más frecuentes ( $>10\%$ ), se han reportado, erupción cutánea (5 - 15%), hipomagnesemia (14%), dolor abdominal (34 - 45%; dolor abdominal superior: 5 - 7%), estreñimiento (22 - 28%), disminución del apetito (13 - 25%), diarrea (18 - 37%; grados 3/4:  $\leq 3\%$ ), disgeusia (11 - 27%), dispepsia (5 - 20%), náuseas (45 - 77%; grados 3/4:  $\leq 3\%$ ), estomatitis (9 - 20%; grados 3/4:  $\leq 1\%$ ), vómitos (20 - 40%; grados 3/4:  $\leq 3\%$ ), infección del tracto urinario (13%), anemia (23 - 44%; grados 3/4: 7 - 21%), aumento del VCM ( $\leq 89\%$ ), leucopenia (2 - 17 %; grados 3/4: 3%), neutropenia (5 - 19%; grados 3/4: 4 - 6%), trombocitopenia (4 - 14%; grados 3/4: 1 - 3%), gripe ( $\leq 36\%$ ), mareos (7 - 20%), fatiga ( $\leq 67\%$ ), dolor de cabeza (7 - 26%), artralgia ( $\leq 30\%$ ), astenia ( $\leq 67\%$ ), dolor de espalda (19%), mialgia ( $\leq 30\%$ ), aumento de la creatinina sérica (2 - 99 %), bronquitis ( $\leq 28\%$ ), tos (9 - 18%), disnea (4 - 15%), nasofaringitis ( $\leq 36\%$ ), infección del tracto respiratorio (22%), rinitis ( $\leq 36\%$ ), sinusitis ( $\leq 36\%$ ), infección del tracto respiratorio superior ( $\leq 36\%$ ).



Olaparib cuenta con la autorización de la FDA (Estados Unidos) para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recidivante, que presentan una respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino; y en cáncer de ovario avanzado con mutación de gBRCA, después de 3 o más líneas de quimioterapia. En Health Canada, olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario de alto grado con mutación BRCA avanzado que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a la quimioterapia de primera línea basada en platino; y como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de Falopio o peritoneal primario sensible al platino en recaída que tienen respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a la quimioterapia basada en platino. En la base de datos de medicamentos de la EMA, está aprobado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación BRCA1/2 (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino; y en combinación con bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer está asociado con resultado positivo para deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1/2 y/o inestabilidad genómica.

En Perú, se cuenta con 01 registro sanitario, y dentro de sus indicaciones autorizadas, olaparib está indicado para el para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial avanzado, de trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación de BRCA de línea germinal o somática (gBRCAm o sBRCAm) deletérea o sospechosa deletérea que presentan respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino de primera línea; y para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario, que presentan respuesta completa o parcial a la quimioterapia a base de platino. Cabe mencionar que, olaparib no está incluido en la lista (N° 21, 2019) de medicamentos esenciales de la OMS en adultos, ni en la de pediatría (N° 7, 2019).

## XV. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento olaparib 150 mg en tabletas como terapia de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial recurrente de ovario de alto grado con respuesta completa o parcial a quimioterapia basada en platino con mutación BRCA 1/2, el Equipo Técnico acuerda **no incluirlo** en la Lista complementaria de medicamentos oncológicos.