

## Antecedents

- El càncer d'ovari és la cinquena causa de mort per càncer a Europa en dones i la primera per neoplàsia ginecològica.<sup>1</sup> El tractament inicial del càncer d'ovari és la cirurgia i la quimioteràpia (QT) basada en platí. La freqüència de recaigudes en etapes avançades està al voltant del 60-80%,<sup>2</sup> i de forma genèrica, encara que hi ha altres factors a tenir en consideració, la pacient es considera candidata a rebre tractament amb platí si la recaiguda esdevé a més de 6 mesos del tractament. En les pacients en recaiguda al platí s'administra novament un esquema de QT basat en platí que, si s'assoleix la resposta completa o la resposta parcial, es continua amb un tractament de manteniment. En canvi, en les pacients refractàries (durant la QT de primera línia o < 1 mes) o resistents (recaiguda abans dels 6 mesos) les opcions de tractament són més limitades i la probabilitat de resposta més baixa.
- Actualment, les opcions de tractament es basen en l'ús de bevacizumab, indicat en el tractament de 1L,<sup>3</sup> així com en les recaigudes, resistents<sup>4</sup> o sensibles<sup>5</sup> a platí, en les pacients que no l'hagin rebut prèviament. També s'utilitza trabectedina,<sup>6</sup> indicada en el tractament de les recaigudes sensibles a platí en combinació amb doxorubicina liposomal pegilada, i niraparib,<sup>7</sup> olaparib<sup>8</sup> i rucaparib<sup>9</sup>, indicats en monoteràpia per al tractament

## Metodologia

- S'han seleccionat les dades de les pacients amb càncer d'ovari epitelial avançat, trompa de Fal-lopí o peritoneal primari tractades en 1L amb bevacizumab, en recaiguda resistent a platí amb bevacizumab 2L o en recaiguda sensibles a platí amb olaparib o trabectedina al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT) i que estiguessin incloses a l'RPT del CatSalut entre l'any 2011 i el 31 de desembre de 2019. L'informe no inclou dades d'ús de bevacizumab per a les indicacions considerades d'ús excepcional pel PHF.<sup>10</sup>
- S'han analitzat les dades demogràfiques i clíniques, els resultats en salut, la variabilitat entre centres i la despesa d'aquests tractaments. S'ha realitzat una avaluació dels criteris clínics d'ús establerts en els acords d'harmonització per a cada una de les quatre indicacions.
- Els resultats en salut inclouen l'avaluació clínica de la resposta al tractament determinada pel metge o metgessa. S'ha calculat la taxa de resposta global (TRG), que comprèn la resposta completa i la resposta parcial, i la taxa de benefici clínic (TBC), que comprèn els dos criteris anteriors i la malaltia estable. També inclouen l'anàlisi de la supervivència lliure de progressió (SLP), que s'ha calculat des de la data d'inici del tractament fins a la data notificada del primer seguiment registrat de progressió, defunció, discontinuïtat per progressió o data de l'extracció, i l'anàlisi de la supervivència global (SG) que s'ha calculat des de l'inici del primer tractament fins a la data d'extracció o defunció,

de manteniment del càncer d'ovari en recaiguda sensible a platí que està en resposta completa o parcial a la QT amb platí.

- Entre els anys 2011 i 2015, en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF), es van actualitzar les recomanacions sobre els criteris d'ús de les pacients tractades per al càncer d'ovari epitelial avançat, trompa de Fal-lopí o peritoneal primari de bevacizumab en 1L<sup>3</sup> i en les recaigudes resistents a platí en combinació amb paclitaxel (2L),<sup>4</sup> i de trabectedina<sup>6</sup> i olaparib (en pacients amb BRCA mutat)<sup>8</sup> en les recaigudes sensibles a platí. Es va considerar que l'ús de bevacizumab era excepcional en les recaigudes sensibles a platí en combinació amb carboplatí i gemcitabina i en les resistents en combinació amb topotecan i doxorubicina.<sup>10</sup> La indicació en les recaigudes sensibles a platí en combinació amb carboplatí i paclitaxel encara no ha estat avaluada.<sup>5</sup> Per a la resta, es va acordar la recomanació del seu ús segons criteris (ECOG, estadi FIGO, nombre i tipus de QT prèvia, resposta objectiva [completa/parcial] prèvia, etc), amb un seguiment de la resposta cada 2-3 mesos des de l'inici del tractament o després de l'any en el cas de trabectedina.<sup>3,4,6,8</sup>

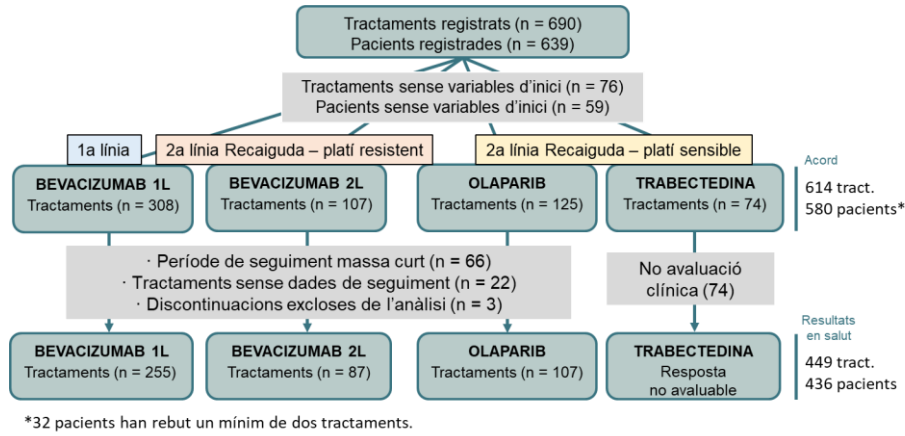
mitjançant l'encreuament de les dades de l'RPT amb el Registre central de persones assegurades (RCA) per obtenir l'estat vital i, en el seu cas, la data de defunció.

- La valoració de l'adequació del seguiment clínic dels pacients es va mesurar considerant si el període entre la data d'inici del tractament i la primera visita de seguiment i les visites successives s'ajustaven a les recomanacions de l'Acord (cada 2-3 mesos o cada any en el cas de la trabectedina), amb una tolerància de desviacions de +/- 4 setmanes.
- Es van excloure de l'anàlisi de resultats els tractaments de les pacients sense dades de seguiment, aquells que encara no havien assolit un temps de 12 setmanes per ser avaluats i els que s'havien discontinuat per algun dels motius següents: trasllat de centre, embaràs, inclusió en un assaig clínic, intervenció quirúrgica, dificultat d'accés a via venosa, comorbiditat que no feia adequat el tractament o interacció amb altres fàrmacs. Les pacients tractades amb trabectedina també es van excloure perquè l'Acord actual no recull l'avaluació clínica de la resposta com a variable de seguiment.<sup>6</sup>
- La despesa i l'avaluació de la durada dels tractaments farmacològics es va calcular a partir de les dades de les pacients de les quals es disposa d'informació de facturació.

## Resultats

- A l'RPT s'han registrat dades de 636 pacients que han rebut 690 tractaments per a càncer d'ovari, dels quals 76 no tenien les variables clíniques d'inici, per la qual cosa s'han exclòs de l'anàlisi. A la figura 1 es mostra el flux de pacients tractades.
- S'han avaluat els criteris d'inici de 614 tractaments, dels quals 163 (26,5%) eren actius en el moment de l'anàlisi. Per avaluar els resultats en salut, s'han exclòs 165 (26,9%) tractaments per no tenir prou temps de seguiment o informació incompleta.
- Durant el període estudiat, s'han iniciat 308 (50,2%) tractaments amb bevacizumab 1L, 107 (17,4%) amb bevacizumab 2L en pacients en recaiguda resistent a platí, 125 (20,4%) amb olaparib en pacients en recaiguda sensibles a platí i 74 (12,1%) amb trabectedina per a la mateixa indicació.
- La taula 1 mostra l'edat de les pacients a l'inici de cada tractament utilitzat. En cada un dels tractaments més del 75% de les pacients era major de 55 anys, amb una edat mitjana al voltant dels 62 - 64 anys.
- Els valors basals de les principals característiques clíniques emprades per valorar els criteris d'indicació d'aquests tractaments es mostren a la taula 2.
- Els valors d'ECOG de les pacients a l'inici de cada tractament van ser de 0 o 1 en un 97% (n = 596) dels casos i  $\geq 2$  en un 3% (n = 18).
- Exceptuant les pacients tractades amb trabectedina per a qui no es disposa dels valors del marcador tumoral CA-125 basals, un total de 310 (57,4%) casos presentaven uns nivells de marcador tumoral CA-125 > 35 U/ml a l'inici del tractament, en 223 (41,3%) eren  $\leq 35$  U/ml i en 7 (1,3%) aquesta informació no constava.
- D'un total de 580 pacients avaluades, 32 (5,5%) han rebut com a mínim dos dels tractaments analitzats en aquest informe. Els canvis de tractament més freqüents han estat de bevacizumab 1L a trabectedina (n = 12; 37,5%) i de bevacizumab 1L a olaparib (n = 9; 28,1%).

Figura 1. Flux de pacients



Taula 1. Edat de les pacients a l'inici de cada tractament utilitzat

	BEVA 1L (N = 308)	BEVA 2L (N = 107)	OLAPARIB (N = 125)	TRABECTEDINA (N = 74)
Mitjana (anys) (DE)	62,1 (10,8)	63,8 (10,5)	61,6 (10,1)	63,5 (8,6)
Mediana (anys)	63,0	65,0	61,0	65,0
Rang (anys)	16 - 84	38 - 83	36 - 83	44 - 84
Percentils 25/75	55/70	56/72	56/68,5	55,7/70,2
> 55 anys (%)	236 (76,6)	84 (78,5)	98 (78,4)	60 (81,1)

Taula 2. Característiques de les pacients a l'inici de cada tractament

BEVACIZUMAB 1L (N = 308)	N (%)
• ECOG 0-1	299 (97,1)
• Estadi FIGO IIIB, IIIC o IV	287 (93,2)
• Marcador tumoral CA-125 > 35U/ml	196 (63,6)
Dosi inicial:	
• 7,5 mg/kg/3 setmanes	127 (41,4)
• 15 mg/kg/3 setmanes	180 (58,6)
BEVACIZUMAB 2L (N = 107)	N (%)
• ECOG 0-1	102 (95,3)
• Que hagin rebut com a màxim dues línies de tractament QT previ	78 (72,9)
• Que no hagin rebut cap anti-VEGF previ	102 (95,3)
• Marcador tumoral CA-125 > 35U/ml	90 (84,1)
OLAPARIB (N = 125)	N (%)
• Que presentin mutació del BRCA en línia germinal i/o somàtica	125 (100)
• ECOG 0-1	124 (99,2)
• Que hagin rebut tractament previ com a mínim amb dues línies basades en platí	105 (84)
• Que estiguin en resposta completa o parcial, després de l'última línia de tractament rebuda (com a mínim 3-4 cicles de tractament)	117 (93,6)
• Que no hagin rebut cap fàrmac anti-VEGF en la línia de tractament immediatament anterior a olaparib	121 (96,8)
• Marcador tumoral CA-125 > 35U/ml	24 (19,2)
Nombre de cicles de QT immediatament anterior :	
• Mitjana (DE)	5,5 (1,3)
• Mediana (RIQ)	6 (5 - 6)
TRABECTEDINA (N = 74)	N (%)
• Dones $\geq 18$ anys	74 (100)
• Al·lèrgiques i/o intolerants a platí	25 (33,8)
• ECOG 0-2	74 (100)
• Temps transcorregut d'ençà l'última tanda de platins administrada: $\geq 6$ m	63 (85,1)
Nombre de cicles amb platins previs :	
• Mitjana (DE)	6,3 (4,3)
• Mediana (RIQ)	6 (2 - 8)
• Tractaments farmacològics previs per al càncer d'ovari (% de taxans)	83

## Compliment dels criteris i recomanacions de l'Acord

- Dels 308 tractaments iniciats amb bevacizumab 1L, 299 (97,1%) es van iniciar en pacients amb un ECOG 0-1 i 287 (93,2%) en pacients amb estadi FIGO IIIb, IIIc o IV. Un 90,3% (n = 278) d'aquests tractaments complien els criteris clínics d'inici establerts en l'Acord.<sup>3</sup>
- Dels 107 tractaments iniciats amb bevacizumab (2L) en pacients en recaiguda resistents a platí, 102 (95,3%) es van iniciar en pacients amb un ECOG 0-1, 78 (72,9%) havien rebut com a màxim dues línies de tractament QT previ i 102 (95,3%) no havien rebut prèviament cap anti-VEGF. Un total de 72 (67,3%) tractaments complien els criteris clínics d'inici establerts en l'Acord.<sup>4</sup>
- Pel que fa als tractaments de les pacients en recaiguda sensibles a platí, dels 125 tractaments iniciats amb olaparib, 124 (99,2%) es van iniciar en pacients amb un ECOG 0-1, totes elles (100%) presentaven una mutació del gen BRCA en línia germinal i/o somàtica, 105 (84%) havien rebut tractament previ com a mínim amb dues línies basades en platí, 117 (93,6%) havien assolit una resposta objectiva després de l'última línia de tractament rebuda i 121 (96,8%) no havien rebut cap fàrmac anti-VEGF en la línia de tractament immediatament anterior a olaparib. Un 77,6% (n = 97) d'aquests tractaments complien els criteris clínics d'inici establerts en l'Acord.<sup>8</sup>
- Per als 75 tractaments iniciats amb trabectedina, tots ells es van administrar en dones ≥ 18 anys amb un ECOG entre 0-2, però només 25 (33,8%) es van iniciar en pacients que eren al·lèrgiques i/o intolerants a platí i 63 (85,1%) en pacients en què han transcorregut més de 6 mesos d'ençà la finalització de l'última tanda de platins administrada. Un total de 20 (27%) tractaments complien els criteris clínics d'inici establerts en l'Acord.<sup>6</sup>
- Segons les variables registrades, 467 (76,1%) dels 614 tractaments iniciats complien tots els criteris clínics establerts a l'Acord d'harmonització.

## Dades de seguiment i resultats en salut

- Dels 614 tractaments iniciats, en 543 (88,4%) s'havia registrat informació de seguiment de dades clíniques, amb 1.833 seguiments registrats. La informació del primer seguiment es va registrar seguint les recomanacions de l'Acord en 449 tractaments (82,6% dels 543 tractaments), i en les pacients que tenien més d'un seguiment (n = 390), 364 (93,4%) ho van fer pel darrer seguiment registrat.
- Dels 165 casos analitzats sense dades de seguiment, 66 (40%) eren casos on el període de seguiment havia estat massa curt per poder comunicar aquesta informació, 22 (13,4%) corresponen a casos sense dades, 3 (1,8%) a discontinuacions excloses de l'anàlisi i 74 (44,8%) a casos tractats amb trabectedina sense informació sobre l'avaluació clínica de la resposta.
- Es van analitzar les dades de resposta d'un total de 449 tractaments (73% dels tractaments avaluable) (figura 1).
- La taula 3 mostra l'avaluació clínica de la millor resposta al tractament determinada pel metge o metgessa (registrada després d'un mínim de 12 setmanes de tractament) en funció del tipus de tractament. La taxa de resposta global (TRG) obtinguda per a bevacizumab 1L, bevacizumab 2L i olaparib va ser del 82,3%, 68,6% i 87,6%, respectivament. La taxa de benefici clínic (TBC) aconseguida per a aquests mateixos tres tractaments va ser del 93,1%, 84,9% i 94,3%.
- No es van observar diferències en els percentatges de resposta al tractament entre les pacients que complien o no els criteris establerts a l'Acord.

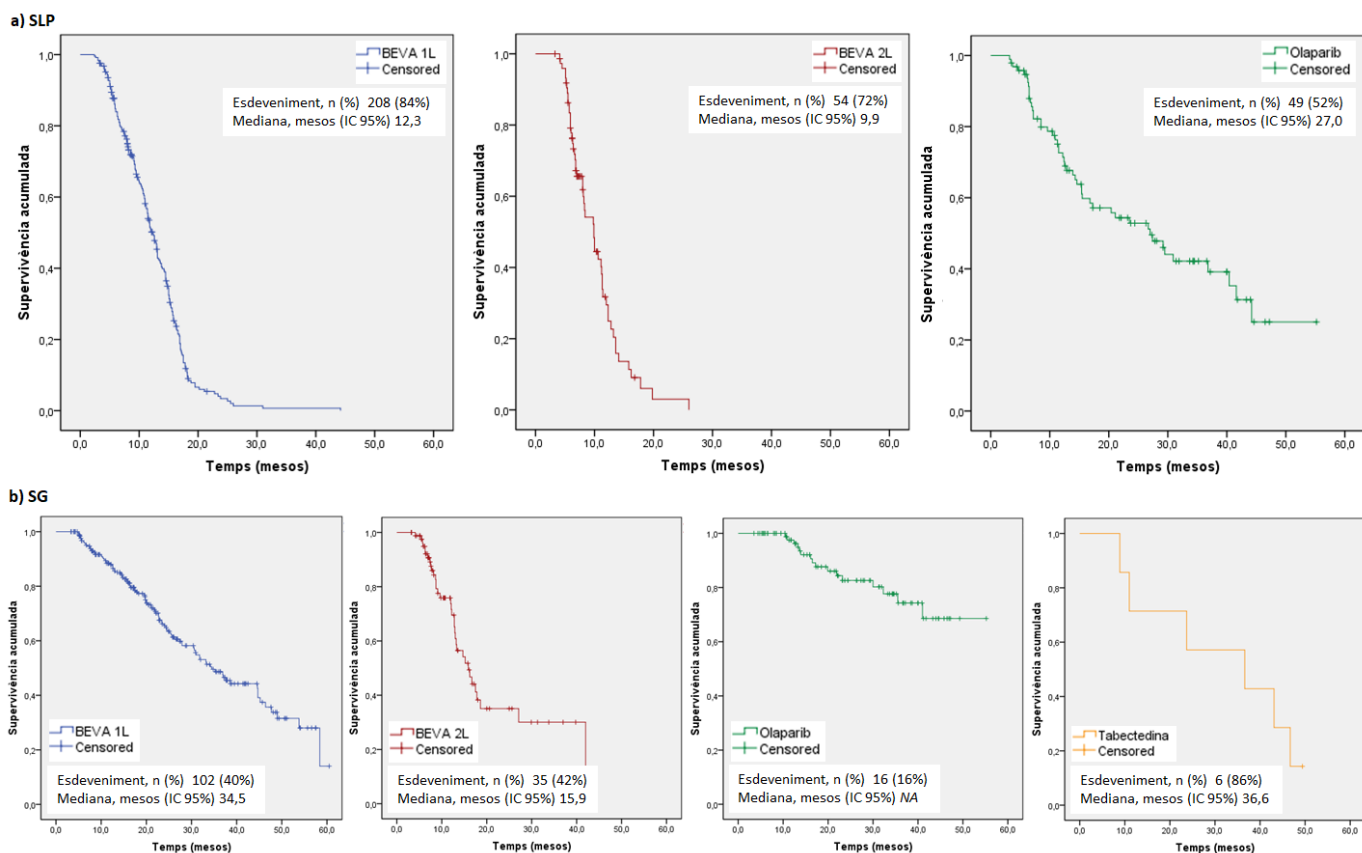
**Taula 3.** Avaluació clínica de la millor resposta al tractament determinada pel metge o metgessa

	BEVA 1L (N = 255; %)	BEVA 2L (N = 87; %)	OLAPARIB (N = 107; %)
Avaluació no registrada	7 (2,7)	1 (1,1)	2 (1,9)
Avaluables	248 (97,3)	86 (98,9)	105 (98,1)
Resposta completa	109 (44)	7 (8,1)	67 (63,8)
Resposta parcial	95 (38,3)	52 (60,5)	25 (23,8)
Malaltia estable	27 (10,9)	14 (16,3)	7 (6,7)
Malaltia en progressió	9 (3,6)	4 (4,6)	3 (2,8)
No avaluable	8 (3,2)	9 (10,5)	3 (2,8)
Taxa de resposta global	204 (82,3)	59 (68,6)	92 (87,6)
Taxa de benefici clínic	231 (93,1)	73 (84,9)	99 (94,3)

- Es va poder analitzar el percentatge de variació del marcador tumoral CA-125 entre el valor registrat a l'inici del tractament i el valor de l'últim seguiment registrat en un total de 384 pacients. D'aquelles pacients que a l'inici del tractament tenien valors de CA-125 > 35 U/ml (n = 213), un 73,2% (n = 156) van disminuir els nivells d'antigen, tot i que només 79 (37%) pacients ho van fer per sota dels 35 U/ml. En la resta, els nivells de CA-125 van augmentar.
- De les 171 pacients que a l'inici del tractament tenien valors de CA-125 ≤ 35 U/ml, en 71 (41,5%) els nivells d'antigen van continuar disminuint, en 58 (33,9%) els nivells van augmentar, però continuaven sent ≤ 35 U/ml, i en 42 (24,6%) casos els nivells van augmentar per sobre de 35 U/ml.
- S'ha analitzat la SLP en 419 pacients, excloent-hi les tractades amb trabectedina i les que no tenien enregistrada la variable de resposta. La mitjana de temps de seguiment per a les pacients tractades amb bevacizumab 1L va ser d'11,4 mesos (mediana d'11,1 mesos), i l'estimació de la mediana de SLP (IC 95%) de 12,3 (11,4 a 13,1) mesos. Per a bevacizumab 2L, la mitjana de temps de seguiment va ser de 8,8 mesos (mediana de 7,4 mesos) i l'estimació de la mediana de SLP (IC 95%) de 9,9 (8 a 11,7) mesos,

i per a olaparib, la mitjana de temps de seguiment va ser de 19,8 mesos (mediana de 15,4 mesos) i l'estimació de la mediana de SLP (IC 95%) de 27 (18,2 a 35,7) mesos (figura 2a).

**Figura 2.** Corba Kaplan-Meier d'estimació de la (a) SLP i (b) SG per a la població analitzada



- La SG s'ha avaluat per a les 580 pacients, de les quals 224 havien mort (38,6%) i 356 continuaven vives en el moment de realitzar l'anàlisi. La mitjana de temps de seguiment per a les pacients tractades amb bevacizumab 1L va ser de 20,5 mesos (mediana de 17 mesos), i l'estimació de la mediana de SG (IC 95%) de 33,3 (28,4 a 38,1) mesos. Per a bevacizumab 2L, la mitjana de temps de seguiment va ser de 10,3 mesos (mediana de 8 mesos) i l'estimació de la mediana de SG (IC 95%) de 15,2 (11,6 a 18,7) mesos. Per a olaparib no ha estat possible calcular la mediana de SG per immaduresa de les dades. La mitjana de SG en aquestes pacients ha estat de 45,2 mesos. Finalment, per a trabectedina la mitjana de temps de seguiment va ser de 25,5 mesos (mediana de 21,5 mesos) i l'estimació de la mediana de SG (IC 95%) de 25,2 (16,9 a 33,4) mesos (figura 2b).
- S'han comparat les medianes de SLP i SG segons el compliment de l'Acord de les pacients. Únicament s'han observat diferències en la SG per bevacizumab 1L. Per a les pacients que complien l'Acord, la mediana de SG (IC 95%) ha estat de 34,5 (29 a 39,9) mesos, mentre que la mediana de SG (IC 95%) per a les pacients que no el complien ha estat de 17,7 (12,3 a 23) mesos.

### Durada del tractament i motius de discontinuació

- En el moment de l'extracció hi havia un total de 451 (73,5%) tractaments no actius. Únicament 262 (58%) d'aquests casos van registrar un o més motius de discontinuació. Els principals motius de discontinuació van ser: la progressió de la malaltia (161 tractaments; 53%), fi de la pauta prescrita (48 tractaments; 16%), l'èxitus (31 tractaments; 11%), l'empijorament de l'ECOG (21 tractaments; 7%), els efectes adversos (19 tractaments; 6%), la decisió del pacient (9 tractaments; 3%), la pèrdua de seguiment (3 tractaments; 1%) i la manca d'adherència que pot comprometre l'efectivitat (2 tractaments; 1%). Un 1% dels casos (n = 3) van discontinuar per motius aliens al tractament.
- La durada mitjana (DE) i mediana (RIQ) dels tractaments avaluats es mostra a la taula 4.

**Taula 4.** Durada dels tractaments

Tractament	Mitjana (mesos)	DE (mesos)	Mediana (mesos)	RIQ (mesos)
BEVA 1L	8,8	5,8	8,4	4,4 - 12,8
BEVA 2L	6,9	8,7	5,8	2,8 - 9,0
OLAPARIB	15,7	13,2	10,9	4,9 - 26,0
TRABECTEDINA	4,4	4,4	3,6	2,1 - 5,0

## Despesa i impacte pressupostari

- El nombre de noves pacients amb càncer d'ovari iniciades a l'RPT a partir de l'any 2016 ha estat d'aproximadament unes 123 per any, nombre que oscil·la entre 63 per a les que inicien amb bevacizumab 1L fins a 4 per a les que inicien amb trabectedina. L'estimació del nombre de pacients anuals realitzada en els informes tècnics (2011-2015) era de 216 (de bevacizumab 1L ~124 a olaparib ~10 pacients).
- La taula 5 mostra la despesa de bevacizumab 1L, bevacizumab 2L, olaparib i trabectedina per al tractament del càncer d'ovari a partir de l'any 2016. Durant aquest període de temps la despesa total ha estat de 20,6 milions d'euros per als tractaments amb criteris clínics ja avaluats pel PHF<sup>3,4,6,8</sup> i de 2,4 milions d'euros per als tractaments que en el moment de l'extracció es trobaven en avaluació.<sup>5,7,9</sup>
- El pes de la despesa de bevacizumab 1L, bevacizumab 2L, olaparib i trabectedina per al tractament del càncer d'ovari l'any 2019 (6.400.041€) respecte al total de la medicació hospitalària d'administració ambulatoria (MHDA) d'aquest mateix any va ser del 0,59% i respecte al total de tractaments citostàtics de l'1,72%.

**Taula 5.** Despesa de bevacizumab 1L, bevacizumab 2L, olaparib i trabectedina per al tractament del càncer d'ovari, per anys

Tractament	Nre. pacients facturats *					Despesa (€)	Cost per pacient
	N (≤ 2016)	N (2017)	N (2018)	N (2019)	N total (%)		
BEVA 1L	179	109	121	118	527	8.388.168 €	15.917 €
BEVA 2L	23	31	43	65	162	2.692.748 €	16.622 €
OLAPARIB	39	60	74	89	262	7.950.796 €	30.347 €
TRABECTEDINA	83	14	12	7	116	1.598.521 €	13.780 €

\* Nombre de pacients amb dades de facturació.

## Anàlisi per centres

- S'han tractat pacients en 28 centres i el nombre de tractaments iniciats ha variat d'1 fins a 48 per centre. S'han iniciat 456 (74,3%) tractaments en 11 centres de nivells monogràfics, 5 i 6, i 158 (25,7%) tractaments en 17 centres de nivells 3 i 4.
- Les dades dels 449 tractaments de pacients que disposaven de variables clíniques per al càlcul de l'adequació de la indicació i dels resultats en salut es mostren a la taula 6 segons el nivell assistencial dels centres.
- Deu dels centres agrupen més del 75% (481 tractaments) de la informació sobre resultats analitzada.
- Tot i que no s'observen gaires diferències respecte a la informació sobre resultats segons el nivell assistencial, s'ha de tenir en compte que la interpretació d'aquests valors ha de considerar que no es disposa de dades sobre variabilitat en la gravetat, complexitat i comorbiditats dels casos en cada centre.

**Taula 6.** Compliment de criteris d'inici i resultats en salut per centres.

Nivell assistencial	Nivells M, 5 i 6 n = 343	Nivells 3 i 4 n = 106
	Mitjana (rang)	
Compliment criteris clínics (%)		
Bevacizumab 1L	93,2 (82,6 - 100)	97,6 (69,5 - 100)
Bevacizumab 2L	68,5 (40 - 100)	85,7 (50 - 100)
Olaparib	84,5 (42,8 - 100)	84,3 (50 - 100)
Taxa resposta global (%)		
Bevacizumab 1L	84,7 (71,4 - 100)	71,6 (0 - 100)
Bevacizumab 2L	60,6 (33,3 - 100)	71,4 (0 - 100)
Olaparib (N = 92)	91,9 (71,4 - 100)	85,7 (50 - 100)
Taxa benefici clínic (%)		
Bevacizumab 1L	94,5 (85 - 100)	96,2 (87,5 - 100)
Bevacizumab 2L	83,7 (33,3 - 100)	85,7 (0 - 100)
Olaparib	96 (83,3 - 100)	96,4 (75 - 100)

M: hospital monogràfic.

## Comparació amb les evidències emprades a l'harmonització

- L'avaluació dels tractaments per al càncer d'ovari s'ha fonamentat en 6 assaigs clínics pivot (GOG-218<sup>11</sup> i ICON7<sup>12</sup> per a bevacizumab 1L, AURELIA<sup>13</sup> per a bevacizumab 2L, estudi 19<sup>14</sup> i SOLO 2<sup>15</sup> per a olaparib i OVA-301<sup>16</sup> per a trabectedina). Les característiques clíniques a l'inici del tractament i els resultats de SLP i SG segons dades actualitzades de les pacients incloses als assaigs pivots i de les registrades a l'RPT, es mostren a la taula 7.
- Si bé, en general, les característiques basals de les pacients tractades al SISCAT amb bevacizumab 1L i 2L, olaparib i trabectedina van ser similars a les dels assaigs, existeixen certes diferències en les característiques clíniques a l'inici del tractament.
- Les pacients registrades a l'RPT presenten una edat lleugerament superior per a tots els tractaments avaluats en comparació amb les dels assaigs clínics. En el cas de les tractades amb bevacizumab 1L, també cal destacar que hi havia un major nombre de casos amb un estadi FIGO de tipus IV, mentre que en les tractades amb bevacizumab 2L, el percentatge de pacients que havien rebut màxim dues línies de QT prèvia va ser inferior (taula 8).
- Pel que fa a les medianes de SLP i SG, van ser inferiors en les pacients registrades a l'RPT tractades amb bevacizumab 1L (les pacients incloses als estudis inclouen estadis inicials i pacients sense malaltia residual que són de millor pronòstic), mentre que per a les pacients tractades

amb olaparib la mediana de SLP va ser major en comparació a les dels assaigs (taula 7). En aquest sentit, manquen dades per a poder caracteritzar i comparar la població inclosa a l'RPT respecte a la població inclosa als assaigs clínics.

**Taula 7.** Comparació de les característiques clíniques, SLP i SG de les pacients registrades a l'RPT amb els de les pacients dels diferents assaigs clínics

	Bevacizumab 1L			Beverizumab 2L		Olaparib			Trabectedina	
	GOG-218 <sup>11</sup>	ICON7 <sup>12</sup>	RPT	AURELIA <sup>13</sup>	RPT	estudi 19 <sup>14</sup>	SOLO 2 <sup>15</sup>	RPT	OVA-301 <sup>16</sup>	RPT
N	623	764	308	179	107	136	196	125	337	74
Edat (mediana)	60	57	63	62	65	58	57	61	57	65
ECOG 0	305 (49)	334 (45)	103 (33)	107 (60)	48 (45)	110 (80,9)	162 (83)	76 (61)	230 (68)	32 (43)
1	267 (43)	366 (49)	196 (64)	58 (32)	54 (50)	23 (16,9)	32 (16)	48 (38)	98 (29)	39 (53)
≥ 2	51 (8)	45 (6)	9 (3)	12 (7)	5 (5)	1 (0,7)	0	1 (1)	9 (3)	3 (4)
desconegut	-	45 (6)	-	2 (1)	-	2 (1,5)	2 (1)	-	-	-
Estadi FIGO:										
I/IIA	0	67 (9)	4 (1)	-	-	-	-	-	-	-
IIB/IIC	0	70 (9)	4 (1)	-	-	-	-	-	-	-
III	0	18 (2)	-	-	-	-	-	-	-	-
IIIA		22 (3)	12 (4)	-	-	-	-	-	-	-
IIIB	458 (74)	45 (6)	11 (4)	-	-	-	-	-	-	-
IIIC		438 (57)	97 (32)	-	-	-	-	-	-	-
IV	165 (26)	104 (13)	178 (58)	-	-	-	-	-	-	-
Màx. dues línies de QT prèvia	-	-	-	179 (100)	78 (73)	-	-	-	-	-
Tractament anti-VEGF previ	-	-	-	12 (7)	5 (5)	-	-	-	-	-
Nre. tractaments previs basats en platí (mediana)	-	-	-	-	-	2	2	2	-	-
Resposta objectiva (RC/RP) prèvia	-	-	-	-	-	136 (100)	196 (100)	117 (94)	-	-
Nre. cicles QT anterior (mediana)	-	-	-	-	-	3	6	6	-	-
Temps des de última adm. de platí (< 6/6-12/> 12)	-	-	-	-	-	-	-	-	115 (35) / 123 (37) / 95 (29)	11 (15) / 52 (70) / 11 (15)
Ús previ de taxans	-	-	-	-	-	-	-	-	269 (80)	45 (83)
Mitjana de seguiment	17,4	49*	8,8	13	5,9	37,1 <sup>†</sup>	30,2	12	ND	4,2
SLP mediana (mesos)	18*	19,8*	12,3	6,7	9,9	11,2 <sup>†</sup>	19,1	27	9,2 <sup>‡</sup>	ND
SG mediana (mesos)	43,8*	45,5*	33,3	16,6	15,2	34,9 <sup>†</sup>	NA	NA	27 <sup>‡</sup>	25,2

NA: no assolit; ND: no disponible. <sup>†</sup>calculat en pacients amb mutació BRAF (n = 74). <sup>‡</sup>calculat en pacients platí sensibles (n = 217). \*Actualització últim estudi.

## Conclusions

- Durant el període estudiat s'han iniciat 614 tractaments emprats per tractar 580 pacients diagnosticades amb càncer d'ovari epitelial avançat, trompa de Fal·lopi o peritoneal primari. En cada un dels tractaments més del 75% de les pacients era major de 55 anys, amb una edat mitjana al voltant dels 62-64 anys.
- Durant el període estudiat, s'han iniciat 308 (50,2%) tractaments amb bevacizumab 1L, 107 (17,4%) amb bevacizumab 2L en pacients en recaiguda resistent a platí, 125 (20,4%) amb olaparib en pacients en recaiguda sensibles a platí i 74 (12,1%) amb trabectedina per a la mateixa indicació.
- Els criteris d'inici establerts a l'Acord s'han complert en 467 (76,1%) tractaments (bevacizumab 1L [90,3%], olaparib [77,6%], bevacizumab 2L [67,3%] i trabectedina [27%]). El compliment de les recomanacions del període de temps en què calia emplenar el registre establertes a l'Acord per al primer seguiment ha estat d'un 81,9%, mentre que per als tractaments amb més d'un seguiment ha estat del 93,4% segons les dades del darrer seguiment registrat.
- Ha estat possible avaluar la millor resposta clínica al tractament determinada pel metge o metgessa en un total de 449 (73%) tractaments. La TRG obtinguda per a bevacizumab 1L, bevacizumab 2L i olaparib va ser del 82,3%, 68,6% i 87,6%, respectivament. La TBC aconseguida per a aquests mateixos tres tractaments va ser del 93,1%, 84,9% i 94,3%.
- La mediana de SLP ha estat de 27 mesos per a olaparib, de 12,3 per a bevacizumab 1L i de 9,9 per a bevacizumab 2L, mentre que la mediana de SG ha estat de 36,6 mesos per a trabectedina, 34,5 mesos per a bevacizumab 1L i 15,9 per a bevacizumab 2L. No va ser possible realitzar aquest càlcul en les pacients tractades amb olaparib.
- S'ha discontinuat al voltant d'un 58% dels tractaments no actius.
- La despesa total acumulada del període estudiat és d'aproximadament 23 milions d'euros.
- S'han tractat pacients en 28 centres. Deu dels centres agrupen més del 75% (481 tractaments) de la informació sobre resultats analitzada.

## Bibliografia

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR-Extension. Lynparza® (olaparib). EMEA/H/C/003726/X/0016/G. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); febrer 2018. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-x-0016-g-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-x-0016-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf)
2. Chen L, Berek JS. Overview of epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum - UpToDate. 2019.
3. Dictamen de la CFTMHDA sobre l'ús de bevacizumab en primera línia del càncer avançat (estadis FIGO IIIB, IIIC i IV) d'ovari epitelial, trompa de Fal·lopi o peritoneal primari, en combinació amb carboplatí i paclitaxel. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/bevacizumab-CO-1L/dictamen\\_bevacizumab\\_1a-linia\\_ovari.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/bevacizumab-CO-1L/dictamen_bevacizumab_1a-linia_ovari.pdf)
4. Dictamen de la CFTMHDA sobre l'ús de bevacizumab en combinació amb paclitaxel, topotecà o doxorubicina liposomal pegilada, per al tractament de pacients adults amb càncer d'ovari epitelial recurrent resistent a platí, de trompa de Fal·lopi o peritoneal primari que no hagin rebut més de dos règims de quimioteràpia previs i no hagin rebut tractament previ amb bevacizumab o altres inhibidors VEGF o agents dirigits als receptors VEG. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/bevacizumab-CO-2L-plati-resistent/Dictamen-PHMHDA-bevacizumab-cancer-ovari-plati-resistent.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/bevacizumab-CO-2L-plati-resistent/Dictamen-PHMHDA-bevacizumab-cancer-ovari-plati-resistent.pdf)
5. Fitxa tècnica de Avastin® (bevacizumab). Roche Registration GmbH. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); febrer 2020. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/avastin-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/avastin-epar-product-information_es.pdf)
6. Dictamen del CATFAC sobre l'ús de trabectedina en el tractament del càncer d'ovari. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/trabectedina-ovari/dictamen\\_trabectedina\\_ovari.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/trabectedina-ovari/dictamen_trabectedina_ovari.pdf)
7. Fitxa tècnica de Zejula® (niraparib). TESARO Bio Netherlands B.V. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); octubre 2019. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/zejula-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/zejula-epar-product-information_es.pdf)
8. Dictamen de la CFTMHDA sobre l'ús d'olaparib en el tractament de manteniment, en monoteràpia, en pacients adultes amb càncer d'ovari epitelial serós d'alt grau, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, amb mutació BRCA (germinal i/o somàtica), en recaiguda sensible a platí i que estan en resposta (resposta completa o parcial) a una quimioteràpia basada en platí. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/olaparib/dictamen\\_olaparib.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/olaparib/dictamen_olaparib.pdf)
9. Fitxa tècnica de Rubraca® (rucaparib). Clovis Oncology UK Limited. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); maig 2019. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/rubraca-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/rubraca-epar-product-information_es.pdf)
10. Dictamen de la CFTMHDA sobre l'ús de bevacizumab en combinació amb carboplatí i gemcitabina, per al tractament del càncer d'ovari epitelial, el carcinoma de la trompa de Fal·lopi o el carcinoma peritoneal primari, en pacients sensibles a platí després de la primera recaiguda sempre que no hagin rebut tractament previ amb bevacizumab o altres agents anti-VEGF. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/bevacizumab-CO-2L-plati-sensible/dictamen\\_bevacizumab\\_pt-sensibles.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/bevacizumab-CO-2L-plati-sensible/dictamen_bevacizumab_pt-sensibles.pdf)
11. Burger RA, et al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol.* 2013; 131: 21-26.
12. Perren MD, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-2496.
13. Pujade - Lauraine E, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1302 - 1308.
14. Ledermann J, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 852-861.

## Bibliografia (continuació)

---

15. Pujade-Lauraine E, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18: 1274-1284.
16. Poveda A, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum - sensitive (platinum - free interval 6 - 12 months) subpopulation of OVA - 301 phase III randomized trial. *Ann Oncol.* 2011; 22: 39-48.

---

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Els autors són Miriam Umbria, Gerard Solís, Daniel Gay, Gemma Garrido, Jose Expósito, Manel Fontanet, Montserrat Gasol, Yolanda Garcia, Antoni Vallano, Alba Prat i Caridad Pontes.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent:

**Informe d'avaluació de resultats per al tractament del càncer d'ovari epitelial avançat, trompa de Fal-lopi o peritoneal primari. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.**

**Paraules clau:** càncer d'ovari, trompa de Fal-lopi, càncer peritoneal, bevacizumab, olaparib, trabectedina, RPT. Alba Prat



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>