Niraparib, olaparib en monoteràpia i olaparib en combinació amb bevacizumab per al tractament de manteniment del càncer d'ovari en primera línia

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

4 de novembre de 2021

/Salut Generalitat de Catalunya

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres i Rosa Vidal.
- Consultors experts del Programa d'harmonització farmacoterapèutica: Margarita Majem.
- Experts clínics externs: Ana Oaknin (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital Vall d'Hebron), Paola Murata (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital Arnau de Vilanova) i Pilar Barretina Ginestà (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Institut Català d'Oncologia Girona).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Divisió Econòmica del Medicament del CatSalut: Anna Reyes Travé i Enric Lizano Gispert.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Ingrid Gasó i Gemma Garrido.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Niraparib, olaparib en monoteràpia i olaparib en combinació amb bevacizumab per al tractament de manteniment del càncer d'ovari en primera línia. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.

Paraules clau: niraparib, olaparib, iPARP, càncer d'ovari, tractament de manteniment.

Alguns drets reservats

©2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.

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

Edita:
Servei Català de la Salut

URL: http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/

Índex

1. Punts clau 4
2. Àrea descriptiva del problema de salut 6
   2.1. Descripció del problema de salut 6
   2.2. Tractament de la malaltia 6
3. Àrea descriptiva del medicament 8
4. Evidència disponible 10
5. Avaluació de l'eficàcia 10
   5.1. Assaigs clínics 10
6. Avaluació de la seguretat 25
   6.1. Esdeveniments adversos 25
   6.2. Contraindicacions i precaucions 32
7. Validesa interna i aplicabilitat 33
8. Àrea econòmica 37
   8.1. Cost del tractament 37
   8.2. Estimació del nombre de pacients candidates i de l'impacte pressupostari 37
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries 40
Bibliografia 44

1. Punts clau

- Niraparib i olaparib són inhibidors dels enzims poli ADP-ribosa polimerases (PARP).
- Niraparib està indicat en monoteràpia per al tractament de pacients que estan en resposta completa o parcial a la quimioteràpia amb platí com a tractament de manteniment en primera línia de pacients amb càncer d'ovari epitelial, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, d'alt grau avançat.
- Olaparib està indicat en monoteràpia per al tractament de manteniment de pacients amb càncer d'ovari epitelial, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, d'alt grau avançat, en primera línia en pacients amb mutació BRCA1/2, que estan en resposta completa o parcial a la quimioteràpia amb platí. A més, olaparib també està indicat en combinació amb bevacizumab per al tractament de manteniment de pacients amb càncer d'ovari epitelial, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, d'alt grau avançat, en primera línia en pacients amb recombinació homòloga deficient (RH deficient) que estan en resposta completa o parcial a la quimioteràpia amb platí i bevacizumab.
- Es disposa de tres assaigs clínics aleatoritzats, multicèntrics, de cegament doble, controlats i de superioritat que avaluen l'eficàcia i la seguretat de niraparib, olaparib en monoteràpia i olaparib en combinació amb bevacizumab en el manteniment de la primera línia: PRIMA (niraparib *vs.* placebo), SOLO1 (olaparib *vs.* placebo), PAOLA1 (olaparib en combinació amb bevacizumab *vs.* bevacizumab). En tots tres la variable principal va ser la supervivència lliure de progressió (SLP) avaluada per l'investigador o investigadora (SOLO1 i PAOLA1), o per un comitè independent (PRIMA). L'assaig SOLO1 només va incloure pacients amb mutació en BRCA1/2.
- No es disposa de comparacions directes entre els diferents esquemes.
- Niraparib en monoteràpia ha mostrat diferències estadísticament significatives en la mediana de la SLP davant de placebo en la població total de l'estudi amb 13,8 *vs.* 8,2 mesos (HR 0,62), així com en els subgrups amb RH deficient (21,9 *vs.* 10,4 mesos; HR 0,43), amb BRCA mutat (22,1 *vs.* 10,9 mesos; HR 0,40), o amb RH proficient (8,1 *vs.* 5,4 mesos; HR 0,68).
- Olaparib en monoteràpia i en combinació amb bevacizumab ha mostrat diferències estadísticament significatives en la mediana de la SLP davant de placebo en la població total inclosa als estudis: olaparib en monoteràpia no assolida *vs.* placebo 13,8 mesos (HR 0,30), olaparib en combinació amb bevacizumab 22,1 mesos *vs.* bevacizumab 16,6 mesos (HR 0,59). La millora en la SLP d'olaparib en combinació amb bevacizumab respecte a bevacizumab va ser de més magnitud en les pacients amb BRCA mutat (37,2 *vs.* 21,7 mesos; HR 0,31) i en RH deficient (37,2 *vs.* 17,7 mesos; HR 0,33).
- Les dades de supervivència global (SG) i del temps transcorregut des de l'aleatorització fins a la segona progressió o mort (SLP2) són immadures en els tres esquemes de tractament avaluats.
- Niraparib i olaparib en comparació amb placebo, i olaparib amb bevacizumab en comparació amb bevacizumab, no han mostrat millorar o empitjorar de forma significativa la qualitat de vida mesurada amb qüestionaris específics per al càncer d'ovari.
- El perfil de seguretat de niraparib, olaparib en monoteràpia i olaparib en combinació amb bevacizumab es caracteritza per la toxicitat hematològica i gastrointestinal, la fatiga i l'astènia, i addicionalment amb olaparib en combinació amb bevacizumab, la hipertensió.
- De les precaucions que no són comunes als tres esquemes, cal destacar la hipertensió per niraparib i per bevacizumab.

- S'han notificat casos de síndrome mielodisplàstica i de leucèmia mieloide aguda en pacients tractades amb iPARP, amb una incidència < 1,5%. Cal tenir en compte que totes les pacients havien rebut prèviament quimioteràpia amb platí.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El càncer d'ovari és la cinquena causa de mort per càncer en dones a Europa i la primera per neoplàsia ginecològica.[1] La incidència i la mortalitat a Espanya estandarditzada per edat l'any 2020 va ser de 13,6/100.000 i 7,9/100.000, respectivament.[2]

La causa principal del mal pronòstic és que un 75% de casos es diagnostiquen en estadis avançats, amb taxes de supervivència als 5 anys del 38% per a tots els estadis, del 45% per a l'estadi III i de < 5% per a l' estadi IV.[3] Aproximadament el 80-85% de les pacients amb càncer d'ovari avançat presentaran una recaiguda en els primers 10 anys.[4]

El càncer d'ovari epitelial és el més freqüent i, dins d'aquest, la histopatologia més habitual és la serosa. El càncer d'ovari epitelial serós moderadament o pobrament diferenciat (grau 2 o 3, respectivament) es considera d'alt grau. D'altra banda, els càncers d'ovari epitelial, de trompa de Fal·lopi i peritoneal primari són entitats patològiques diferents, però es diagnostiquen i es tracten de la mateixa manera.[5]

El 15% de les pacients amb càncer d'ovari presenten mutacions germinals en gens supressors de tumors com BRCA1 i BRCA2, fet que s'associa amb un increment del 24-45% i del 27%, respectivament, en el risc de desenvolupar càncer d'ovari. Tot i així, la supervivència de les pacients amb BRCA1 o BRCA2 mutat és més llarga que en aquelles amb càncer esporàdic.[5,6] En les pacients amb càncer d'ovari d'alt grau avançat, les mutacions en BRCA1/2 són presents en el 30% de les pacients. Es recomana determinar l'estat mutacional del BRCA en totes les pacients amb càncer d'ovari amb independència dels seus antecedents familiars, personals i de la sensibilitat al platí.[7] Així mateix, aproximadament el 50% dels càncers d'ovari serós d'alt grau són deficients en la reparació del DNA per la via de la recombinació homòloga, que pot sorgir per diversos mecanismes, com la pèrdua de funció per mutacions en BRCA1 i BRCA2, així com per metilacions en el DNA que comportin una inestabilitat genòmica.[6,8]

2.2. Tractament de la malaltia

En general, el tractament inicial d'elecció del càncer d'ovari es basa en la cirurgia (primària) i en l'adjuvància amb un esquema de quimioteràpia (QT) basat en platí. Tanmateix, per a pacients per a les quals és poc probable que la cirurgia inicial aconsegueixi una resecció completa, el tractament consistirà en la neoadjuvància seguida de cirurgia (d'interval).[1,4]

Donat que la QT no és una opció de tractament viable en l'escenari de manteniment, sorgeix la necessitat d'una opció de tractament amb millor tolerància per al manteniment de la primera línia.[1]

L'inhibidor del factor de creixement endotelial vascular (VEGF) bevacizumab en combinació amb carboplatí i paclitaxel, seguit del manteniment amb bevacizumab, ha estat fins ara l'únic tractament aprovat en el manteniment de la primera línia de càncer d'ovari, independentment de l'estat mutacional de BRCA i dins del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF) es restringeix a estadis IIIB o IIIC amb malaltia residual després de cirurgia i estadi IV.[9,10]

Per altra banda, la vigilància activa és l'única opció fins ara per a pacients no candidates a bevacizumab i de fet és una estratègia prevista en les guies NCCN després de resposta completa a una primera línia sense bevacizumab.[11]

Niraparib i olaparib són inhibidors dels enzims poli ADP-ribosa polimerases (PARP).

Niraparib està indicat en monoteràpia per al tractament de pacients que estan en resposta completa o parcial a la quimioteràpia amb platí com a tractament de manteniment en primera línia de pacients amb càncer d'ovari epitelial, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, d'alt grau avançat, així com en el tractament de manteniment en la recaiguda sensible a platí, en pacients amb càncer d'ovari epitelial serós, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, d'alt grau.[12]

Olaparib està indicat en monoteràpia per al tractament de manteniment de pacients amb càncer d'ovari epitelial, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, d'alt grau avançat, en primera línia en pacients amb mutació BRCA1/2, així com en la recaiguda sensible a platí independentment de l'estat mutacional de BRCA (tot i que només està finançat en pacients amb BRCA mutat), que estan en resposta completa o parcial a la quimioteràpia amb platí. A més, olaparib també està indicat en combinació amb bevacizumab per al tractament de manteniment de pacients amb càncer d'ovari epitelial, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, d'alt grau avançat, en primera línia en pacients amb recombinació homòloga deficient (RH deficient), que estan en resposta completa o parcial a la quimioteràpia amb platí i bevacizumab.[13]

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Indicacions autoritzades i finançades per al càncer d'ovari de niraparib i olaparib

Medicament	Indicacions autoritzades i data d'autorització CE	Indicacions finançades i data d'alta[14]
Zejula® (niraparib)	16/11/2017[15] En monoteràpia per al tractament de manteniment de pacients adultes amb càncer d'ovari epitelial serós, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, d'alt grau, en recaiguda, sensible a platí, que estan en resposta completa o parcial a la QT amb platí	01/08/2019 Finançament restringit a pacients que compleixen els criteris següents: - Recaiguda més de 6 mesos després de finalitzar la penúltima QT amb platí - RC o RP a l'última QT amb platí - Haver rebut almenys dos línies de QT amb platí La sensibilitat a platí es defineix com una resposta completa o parcial a la penúltima QT amb platí de més de 6 mesos de durada
	27/10/2020[16] Tractament de manteniment en monoteràpia de pacients adultes amb càncer d'ovari epitelial avançat (estadis FIGO III i IV) d'alt grau, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, que estan en resposta completa o parcial després d'una primera línia de QT basada amb platí	01/06/2022 Finançat en la indicació autoritzada.
Lynparza® (olaparib) comprimits*	08/05/2018[17] Tractament de manteniment de pacients adultes amb càncer d'ovari epitelial d'alt grau, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, en recaiguda, sensible a platí, que estan en resposta completa o parcial a la QT amb platí	01/05/2019 Finançament restringit a pacients que compleixen els criteris següents: - Recaiguda més de 6 mesos després de finalitzar la penúltima QT amb platí - En resposta a l'última QT amb platí - Haver rebut almenys dos línies de QT amb platí- Mutació BRCA1 i/o BRCA2 (germinal o somàtica)
	12/06/2019[17] Tractament de manteniment de pacients adultes amb càncer d'ovari epitelial d'alt grau avançat (estadis FIGO III i IV), amb mutació BRCA1/2 (germinal o somàtica), de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, que estan en resposta completa o parcial després d'una primera línia de QT basada amb platí	01/04/2021 Finançament restringit a pacients que compleixen els criteris següents: -Pacients que hagin rebut almenys 6 cicles de QT basada en platí -Pacients no prèviament tractades amb bevacizumab -El tractament es limitarà a un màxim de 24 mesos
	03/11/2020[17] En combinació amb bevacizumab per al tractament de manteniment de pacients adultes amb càncer d'ovari epitelial d'alt grau avançat (estadis FIGO III i IV), de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, que estan en resposta completa o parcial després d'una primera línia de QT basada amb platí en combinació amb bevacizumab, i amb un càncer associat amb resultat positiu per recombinació homòloga deficient (RHD) definit per una mutació BRCA1/2 i/o inestabilitat genòmica	01/06/22 Finançament restringit a pacients que compleixen els criteris següents: - Resultat positiu per la deficiència en la recombinació homòloga HRD i inestabilitat genòmica (GIS >=42).

CE: Comissió Europea; FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics; iPARP: inhibidors de poli ADP-ribosa polimerases; QT: quimioteràpia; RC: resposta completa; RP: resposta parcial.

*La presentació en càpsules només està indicada en monoteràpia per al tractament de manteniment de 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, que estan en resposta completa o parcial a quimioteràpia basada amb platí.[13]

Taula 2. Característiques de niraparib i olaparib*

	Niraparib	Olaparib comprimits
Nom comercial [18]	Zejula®	Lynparza®
Laboratori [18]	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited	AstraZeneca AB
Presentacions [18]	Càpsules dures 100 mg	Comprimits recoberts amb pel·lícula 100 mg, 150 mg
Excipients de declaració obligatòria [18]	Lactosa monohidrat	Mannitol (E-421) Fumarat d'estearil i sodi
Codi ATC [18]	L01XX54	L01XX46
Condicions de dispensació [19]	Dispensació hospitalària sense cupó precinte	
Orfe [15]	Sí	No
Mecanisme d'acció [1,6,12,13]	Niraparib i olaparib inhibeixen l'activitat dels enzims poli ADP-ribosa polimerases (PARP), la funció dels quals és reparar l'ADN. Com a conseqüència de la inhibició augmenta la formació de complexos PARP-ADN, cosa que causa dany a l'ADN, apoptosi i mort cel·lular. En cèl·lules normals, el dany a l'ADN es repara per recombinació homòloga (RH), però en cèl·lules canceroses amb absència de components crítics per a la reparació per RH, com mutacions en BRCA1 o 2, entre d'altres, l'ADN no es pot reparar de manera efectiva i s'ocasiona una deficiència en la recombinació homòloga (RHD). Les mutacions en el BRCA, entre altres, produeixen deficiències en la RH. Tanmateix, hi ha nova evidència que suggereix que la sensibilitat als iPARP va més enllà de les mutacions en el BRCA i de les deficiències en la RH. Ambdós fàrmacs han demostrat activitat en tumors amb BRCA mutat i no mutat.	
Posologia [12,13]	200 mg/24 h Reducció de la dosi i/o interrupció temporal del tractament o interrupció permanent si reaccions adverses	300 mg BID Reducció de la dosi i/o interrupció temporal del tractament o interrupció permanent si reaccions adverses Reducció de la dosi si ús concomitant amb inhibidors del CYP3A
Via d'administració [12,13]	Oral, amb menjar o sense	
Poblacions especials que requereixen un ús diferent [12,13]	Pacients ≥ 77 kg amb recompte plaquetari a l'inici ≥ 150.000/µL: 300 mg/24 h Insuficiència renal greu o malaltia renal terminal: utilitzar amb precaució. Insuficiència hepàtica moderada: 200 mg/24 h Insuficiència hepàtica greu: utilitzar amb precaució	Insuficiència renal moderada (ClCr 31-50 ml/min): 200 mg BID Insuficiència renal greu o malaltia renal terminal (ClCr ≤ 30 ml/min): no es recomana, valorar balanç benefici-risc Insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C): no es recomana
Fertilitat, embaràs i lactància	Dones en edat fèrtil: fer servir mètodes anticonceptius durant el tractament i durant un mes després de l'última dosi Embaràs: no s'ha d'utilitzar Lactància: contraindicada durant el tractament i durant un mes després de l'última dosi	Dones en edat fèrtil: fer servir dos mètodes anticonceptius durant el tractament i durant un mes després de l'última dosi Embaràs: no s'ha d'utilitzar Lactància: contraindicada durant el tractament i durant un mes després de l'última dosi
Inici del tractament [1,6,8,13]	No especificat en la fitxa tècnica Estudi PRIMA: aleatorització dins de les 12 setmanes després del primer dia de l'últim cicle de QT	En monoteràpia dins de les 8 setmanes després de finalitzar la QT basada en platí En combinació amb bevacizumab (estudi PAOLA1): aleatorització entre les 3 i les 9 setmanes després de la QT

Durada del tractament [12,13]	Fins a la progressió o toxicitat inacceptable	Fins a la progressió, toxicitat inacceptable o fins a 2 anys si no hi ha hagut progressió de la malaltia. Les pacients amb evidència de malaltia als 2 anys, que a criteri clínic puguin seguir beneficiant-se del tractament continuat, poden rebre tractament més enllà dels 2 anys
Enzims responsables de la biotransformació [12,13]	Carboxilesterases	CYP3A4/5

BID: dos cops al dia; ClCr: aclariment de creatinina; iPARP: inhibidors de poli ADP-ribosa polimerases; QT: quimioteràpia.

*Les indicacions autoritzades i finançades dels medicaments es poden consultar en la taula 1.

Es recomana consultar les fitxes tècniques per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a mitjans de juliol de 2021. L'evidència disponible fins a aquesta data sobre l'eficàcia i la seguretat dels inhibidors del PARP (iPARP) niraparib i olaparib per al tractament del manteniment del càncer d'ovari en primera línia prové de tres estudis aleatoritzats.

Estudis aleatoritzats:

- Niraparib: **PRIMA** (ENGOT-OV26; NCT02655016)[6,20]
- Olaparib: **SOLO1** (D0818C00001; NCT01844986)[1,21]
- Olaparib en combinació amb bevacizumab: **PAOLA1** (ENGOT-OV25; NCT02477644)[8,22]

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Taula 3. Característiques dels assaigs clínics de niraparib, olaparib en monoteràpia i olaparib en combinació amb bevacizumab per al tractament de manteniment del càncer d'ovari en primera línia[1,6,8,20–22]

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió i d'exclusió	Grup intervenció	Grup control	Variables avaluades en l'informe
PRIMA	ACA (2:1), fase III, multicèntric, CD i controlat amb PBO i de superioritat. Criteris d'estratificació: - Tractament neoadjuvant (sí *vs.* no) - Resposta a la 1aL amb platí (RC *vs.* RP) - Estat RH (deficient *vs.* proficient *vs.* indeterminat) Durada del tractament: fins a un màxim de 36 mesos o fins a la progressió	N = 733 Càncer d'ovari epitelial serós o endometrioide d'alt grau, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari avançat (FIGO III-IV) que estiguin en RC o RP a la 1a línia de QT amb platí ECOG 0-1 Adequada funció medul·lar, renal i hepàtica. CA-125 en nivells normals o amb una reducció > 90% durant el tractament de 1a línia que fos estable almenys 7 dies Es van excloure pacients amb histologia de carcinosarcoma o carcinoma de cèl·lules clares, en estadi III amb citoreducció completa amb cirurgia primària, tractament previ amb iPARP, metàstasis SNC simptomàtiques, més de dues cirurgies citoreductives, cirurgia major fins a 3 setmanes abans de l'inici de l'estudi, LMA/SMD Es podien incloure pacients que haguessin rebut bevacizumab amb la QT de primera línia, però que no el poguessin rebre en el manteniment sempre que haguessin passat més de 28 dies de l'última dosi de bevacizumab en el moment de signar el consentiment	Niraparib 300 mg QD[a]: N = 487	PBO QD: N = 246 No es permetia el creuament	Principal: SLP des de l'aleatorització fins a la progressió o la mort, avaluada per un comitè independent amb cegament mitjançant els criteris RECIST v.1.1 amb proves d'imatge cada 12 setmanes Anàlisis de sensibilitat de la variable principal: SLP avaluada per l'investigador/a Secundària clau: SG Secundàries: SLP2: temps transcorregut des de l'aleatorització fins a la segona progressió o mort Qualitat de vida mesurada amb FOSI[b], EQ-5D-5L[c], EORTC QLQ-C30[d] i EORTC-QLQ-OV28[e] Anàlisi jeràrquica: 1. SLP en RH deficient 2. SLP en ITT 3. SG en ITT 4. SG en RH proficient

Estudi	Disseny	**Població** N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió i d'exclusió	Grup intervenció	Grup control	Variables avaluades en l'informe
SOLO1	ACA (2:1), fase III, multicèntric, CD i controlat amb PBO i de superioritat Criteris d'estratificació: resposta a la 1aL amb platí (RC *vs.* RP) Durada de tractament: fins a la progressió radiològica, toxicitat inacceptable o fins als 2 anys si no hi ha evidència radiològica de malaltia (les pacients amb evidència de malaltia als 2 anys que a criteri clínic es poden beneficiar d'un tractament més prolongat poden ser tractades més de 2 anys)	N = 391 Càncer d'ovari epitelial serós o endometrioide d'alt grau, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari avançat (FIGO III-IV) amb mutació BRCA que estiguin en RC o RP a la 1a línia de QT amb platí ECOG 0-1 Adequada funció medul·lar, renal i hepàtica Esperança de vida ≥ 16 setmanes Es van excloure pacients amb histologia de carcinosarcoma o carcinoma de cèl·lules clares, tractament previ amb bevacizumab i/o iPARP, metàstasis SNC simptomàtiques, més d'una intervenció prèvia a l'aleatorització, diagnòstic i tractament d'un estadi precoç de càncer d'ovari, trompa o primari peritoneal, LMA/SMD, administració de QT prèvia per tumor abdominal o pelvià	Olaparib 300 mg BID: N = 260	PBO BID: N = 131 No es permetia el creuament	Principal: SLP des de l'aleatorització fins a la progressió o la mort, avaluada per l'investigador/a mitjançant els criteris RECIST v.1.1 amb proves d'imatge cada 12 setmanes Anàlisi de sensibilitat de la variable principal: SLP avaluada per un comitè independent Secundàries clau: SLP2: temps transcorregut des de l'aleatorització fins a la segona progressió o mort SG Anàlisi jeràrquica: 1. SLP 2. SLP2 3. SG Secundària: qualitat de vida mesurada amb el TOI[f] del FACT-O[g]

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió i d'exclusió	Grup intervenció	Grup control	Variables avaluades en l'informe
PAOLA1	ACA (2:1), fase III, multicèntric, CD, controlat amb bevacizumab i de superioritat Criteris d'estratificació de l'aleatorització: - Resposta a la primera línia (NED IQ primària *vs.* NED/RC IQ interval *vs.* NED/RC IQ incompleta o no IQ *vs.* RP)[h] - Estat mutacional de BRCA en teixit tumoral (mutat *vs.* no mutat o amb resultat incert o desconegut) a la aleatorització Durada de tractament: Olaparib/placebo fins a un màxim de 2 anys o fins a la progressió radiològica o toxicitat inacceptable (les pacients que a criteri clínic es poden beneficiar d'un tractament més prolongat poden ser tractades més de 2 anys) Bevacizumab fins a la progressió radiològica o toxicitat inacceptable (màxim 15 mesos/22 cicles incloent-hi el tractament combinat amb la QT)	N = 806 Càncer d'ovari epitelial serós o endometrioide d'alt grau, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari avançat (FIGO III-IV) que estiguin en RC o RP a la 1a línia de QT amb platí en combinació amb bevacizumab[i] ECOG 0-1 Adequada funció medul·lar, renal i hepàtica Es van excloure pacients amb histologia de carcinosarcoma o carcinoma de cèl·lules clares, tractament previ amb iPARP, metàstasis SNC simptomàtiques, cirurgia major fins a 4 setmanes abans de l'inici de l'estudi, antecedents de crisis hipertensives o d'encefalopatia hipertensiva, malaltia cardiovascular activa, antecedents d'accidents cerebrovasculars i/o d'hemorràgies fins a 6 mesos abans de l'aleatorització, úlceres actives, antecedents de fístules o perforacions relacionades amb tractament amb anti-VEGF fins a 6 mesos abans del tractament d'estudi, obstrucció intestinal o suboclusions actives relacionades amb la malaltia, LMA/SMD	Olaparib 300 mg BID + bevacizumab 15 mg/kg cada 3 setmanes N = 537	PBO BID en combinació amb bevacizumab 15 mg/kg cada 3 setmanes N = 269 No es permetia el creuament	Principal: SLP des de l'aleatorització fins a la progressió o la mort, avaluada per l'investigador/a mitjançant els criteris RECIST v.1.1 amb proves d'imatge cada 24 setmanes[j] Anàlisis de sensibilitat de la variable principal: SLP avaluada per un comitè independent Secundàries clau: SLP2: temps transcorregut des de l'aleatorització fins a la segona progressió o mort SG Anàlisi jeràrquica: 1. SLP 2. SLP2 3. SG Secundària: qualitat de vida mesurada amb el EORTC QLQ-C30[d]

ACA: assaig clínic aleatoritzat; BID: dos cops al dia; càps.: càpsules; CD: cegament doble; ECOG: escala de l'estat funcional de l'Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC-QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: European Quality of Life five-dimension five-level questionnaire; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics; FOSI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptom Index; iPARP: inhibidors de poli ADP-ribosa polimerases; ITT: població per intenció de tractar; LMA: leucèmia mieloide aguda; LSN: límit superior de la normalitat; NED: no evidència de malaltia (de l'anglès, no evidence of disease); PBO: placebo; QD: un cop al dia; QT: quimioteràpia; RC: resposta completa; RH: recombinació homòloga; RP: resposta parcial; set.: setmanes; SLP: supervivència lliure de progressió; SMD: síndrome mielodisplàstica; SNC: sistema nerviós central; SG: supervivència global; TOI: Trial Outcome Index; TSST: temps fins al segon tractament subsegüent (de l'anglès, time to second subseqüent therapy); VEGF: vascular endothelial growth factor.

[a] En el moment de l'inici de l'estudi, totes les pacients van rebre 300 mg com a dosi inicial. En l'esmena 2 el protocol es va modificar d'acord amb resultats en seguretat de l'estudi NOVA (niraparib en el manteniment de la recaiguda) la dosi inicial a 200 mg en cas de pacients de < 77 kg i/o recompte plaquetari < 150.000/µL basals.
[b] Functional Assessment of Cancer Therapy/National Comprehensive Cancer Network - Ovarian Symptom Index (FOSI): qüestionari de vuit ítems que deriva del FACT-O. Inclou ítems sobre símptomes específics.[6]
[c] European Quality of Life five-dimension five-level questionnaire (EQ-5D-5L): instrument validat de qualitat de vida relacionat amb la salut basat en preferències generals en oncologia, així com altres afeccions, destinat a complementar altres instruments de qualitat de vida.[6]
[d] European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ-C30): qüestionari de 30 ítems, desenvolupat per avaluar els resultats en salut a partir d'una àmplia varietat d'intervencions a escala comuna. Una diferència clínicament important es defineix com a ± 10 punts.[6]
[e] European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, mòdul específic de càncer d'ovari (EORTC-QLQ-OV28): avalua els símptomes abdominals, gastrointestinals dels subjectes amb càncer d'ovari, altres efectes secundaris de la quimioteràpia, símptomes hormonals, menopàusics, la imatge corporal, l'actitud davant la malaltia/tractament i el funcionament sexual.[6]
[f] Trial outcome index (TOI): qüestionari de 26 ítems que deriva del FACT-O. Inclou ítems de dos de les seves subescales: benestar emocional i funcional, i símptomes específics del càncer d'ovari. Les puntuacions del TOI van del 0 al 100, amb puntuacions més altes que indiquen una millor qualitat de vida relacionada amb la salut i una diferència de 10 punts que indica una diferència clínicament significativa.[23]
[g] Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O): qüestionari de 39 ítems que inclou quatre subescales: física, social/familiar, benestar emocional i funcional, símptomes específics del càncer d'ovari.[23]
[h] NED: definit com a resecció macroscòpica completa rere cirurgia citoreductiva inicial i sense evidència radiològica de malaltia i nivells CA-125 normal rere la QT; RC: definit com a la desaparició de malaltia mesurable i normalització dels nivells de CA-125; RP: definida com a evidència radiològica de malaltia i/o nivells anormals de CA-125.
[i] Mínim 3 cicles de bevacizumab (2 en cas de cirurgia d'interval) en combinació amb els 3 últims cicles de QT amb platí.
j Proves d'imatge cada 24 setmanes o en les visites de cada 12 setmanes si hi havia evidència de progressió clínica o serològica.

Anàlisi jeràrquica de les variables

- PRIMA:
  - Les variables primària i secundària clau es testaven de forma jerarquitzada. Primerament s'avaluava la SLP en la població amb RH deficient, en cas de significació estadística s'avaluava en segon lloc la SLP en la població per intenció de tractar, i en cas de significació estadística, s'avaluava la SG en la població per intenció de tractar i a continuació en la SG en la població amb RH deficient. Una anàlisi intermèdia de la SG es va dur a terme en el moment de l'anàlisi de la SLP.
- SOLO1:
  - La variable primària i les variables secundàries clau es testaven de forma jerarquitzada. Primerament s'avaluava la SLP, en cas de significació estadística s'avaluava en segon lloc la SLP2, i en cas de significació estadística s'avaluava la SG. Una anàlisi intermèdia de la SLP2 i de la SG es va dur a terme en el moment de l'anàlisi de la SLP (maduresa dades 50%).
- PAOLA1:
  - La variable primària i les variables secundàries clau es testaven de forma jerarquitzada. Primerament s'avaluava la SLP, en cas de significació estadística s'avaluava en segon lloc la SLP2, i en cas de significació estadística s'avaluava la SG. Una anàlisi intermèdia de la SLP2 es va dur a terme en el moment de l'anàlisi de la SLP (maduresa dades 59%). Es tenia previst una anàlisi intermèdia de la SG en el moment que la SLP2 mostrés significació estadística.

Característiques de les pacients incloses

Taula 4. Característiques basals de les pacients incloses en els assaigs clínics de niraparib, olaparib en monoteràpia i olaparib en combinació amb bevacizumab per al tractament de manteniment del càncer d'ovari en primera línia [1,6,8,20–22]

	PRIMA		SOLO1		PAOLA1	
	Niraparib (N = 487)	PBO (N = 246)	Olaparib (N = 260)	PBO (N = 131)	Olaparib + bevacizumab (N = 537)	Placebo + bevacizumab (N = 269)
Edat (anys), mitjana (DE)	61,1 (10,79)	61,3 (10,39)	53,6 (9,38)	53,4 (9,79)	60,8 (9,4)	59,2 (10,1)
ECOG, n (%) **0** **1** **ND**	 337 (69,2) 150 (30,8) -	 174 (70,7) 72 (29,3) -	 200 (76,9) 60 (23,1) -	 105 (80,2) 25 (19,1) 1 (0,8)	 378 (70,4) 153 (28,5) 6 (1,1)	 189 (70,3) 76 (28,3) 4 (1,5)
Resposta a QT amb platí prèvia[a], % pacients **NED** **RC** **RP**	 ND 69,2 30,8	 ND 70,0 30,0	 ND 81,9 18,1	 ND 81,7 18,3	 54 20 26	 52 20 28
BRCA mutat, n (%) pacients **germinal** **somàtica**	152 (31,2)	71 (28,9)	 257 (98,8) 2 (0,8)	 131 (100,0) 0 (0,0)	157(29,2)	80 (29,7)
Gen BRCA mutat, n (% respecte al total de mutats) **BRCA1** **BRCA2** **BRCA1 i 2**	 105 (69,1) 47 (30,9) ND	 43 (60,6) 28 (39,4) ND	 ND (73,5) ND (25,4) ND (1,2)	 ND (69,5) ND (30,5) ND (0,0)	 111 (70,7) 45 (28,7) 1 (0,6)	 49 (61,3) 31 (38,8) 0 (0,0)
RH deficient[b], n (%)	247 (50,7)	126 (51,2)	ND	ND	255 (47,5)	132 (49,1)
CA-125 nivells, n (%) **≤ LSN** **>LSN**	 450 (92,4) 34 (7,0)	 226 (91,9) 18 (7,3)	 247 (95,0) 13 (5,0)	 123 (93,9) 7 (5,3)	 463 (86,2) 74 (13,8)	 234 (87,0) 34 (12,6)
Subtipus histològic, % pacients **serós** **endometrioide** **altres**	 95,5 2,3 2,3	 93,5 3,7 2,4	 94,6 3,5 1,9	 99,2 0,0 0,8	 96,6 2,2 1,1	 94,0 3,0 3,0

	PRIMA		SOLO1		PAOLA1	
Estadi FIGO, n (%)						
III	318 (65,3)	158 (64,2)	220 (84,6)	105 (80,2)	378 (70,4)	186 (69,1)
IV	169 (34,7)	88 (35,8)	40 (15,4)	26 (19,8)	159 (29,6)	83 (30,9)
Cirurgia, % pacients (R0 % pacients[c])						
qualsevol			98,5	97,7	92,9	92,2
primària	33,9 (R0 ND)	32,1 (R0 ND)	61,9 (R0 47,3)	64,9 (R0 47,3)	50,5 (R0 29,8)	51,3 (R0 31,6)
d'interval	66,1 (R0 ND)	67,9 (R0 ND)	36,2 (R0 29,2)	32,8 (R0 27,5)	42,5 (R0 30,3)	40,9 (R0 27,9)

DE: desviació estàndard; ECOG: escala de l'estat funcional de l'Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics; LSN: límit superior de la normalitat; ND: no determinat; PBO: placebo; QT: quimioteràpia; RC: resposta completa; RH: recombinació homòloga; RP: resposta parcial; R0: sense malaltia macroscòpica residual; NED: no evidència de malaltia (de l'anglès, no evidence of disease).

[a] La major part de les pacients van rebre 6 cicles de QT amb platí.
[b] RH deficient es defineix com un tumor amb mutació en BRCA o un valor ≥ 42 en el test myChoice HRD Plus® (Myriad Genetic Laboratories).
[c] Del total de pacients del braç, no del total de pacients amb cirurgia.

Resultats

PRIMA: la mediana de seguiment va ser de 14,9 mesos. En la segona esmena al protocol es va canviar l'estratègia de dosificació d'acord amb els resultats de l'estudi NOVA[24] (niraparib en el manteniment del càncer d'ovari en recaiguda) on es va reportar trombocitopènia grau ≥ 3 en un 33% de les pacients amb dosi de 300 mg QD. Es van identificar com a factors de risc de trombocitopènia grau ≥ 3 un recompte plaquetari basal baix i un pes basal baix, per la qual cosa es va modificar la dosi de niraparib a 200 mg en cas de pacients de < 77 kg i/o recompte plaquetari < 150.000/µL basals, sense aparent pèrdua d'eficàcia donat que la dosi més freqüent en l'estudi NOVA va ser 200 mg. D'aquesta manera, en l'estudi PRIMA, 315 pacients (64,7%) del braç de niraparib van rebre la dosi inicial fixa (DIF) de 300 mg QD (abans de l'aplicació de la segona esmena) i 156 pacients (32%) del braç de niraparib van rebre la dosi inicial individualitzada (DII): 200 mg QD per a pacients amb pes < 77 kg i/o recompte plaquetari basal < 150.000/µL i 300 mg per a pacients amb pes ≥ 77 kg i recompte plaquetari basal ≥ 150.000/µL. Així doncs, un 25% (122) del total de pacients van rebre la dosi de 200 mg.[6]

SOLO1: la mediana de seguiment en el braç d'olaparib va ser de 40,7 mesos (rang interquartílic de 34,9 a 42,9) i de 41,2 mesos en el braç placebo (rang interquartílic de 32,2 a 41,6).[21] El 47,3% de les pacients del braç d'olaparib i el 26,9% de les pacients del braç placebo van completar 2 anys de tractament.[1]

PAOLA1: la mediana de seguiment per a l'anàlisi primària en el grup d'olaparib en combinació amb bevacizumab va ser de 22,7 mesos (rang, de 18,0 a 27,7), i en el grup de bevacizumab amb placebo 24,0 mesos (rang, de 18,7 a 27,7).[22] El 20,4% de les pacients del braç d'olaparib + bevacizumab i el 13,9% de les pacients del braç de placebo + bevacizumab van completar dos anys de tractament amb olaparib o placebo.[8]

Taula 5. Resultats en supervivència lliure de progressió dels assaigs clínics de niraparib, olaparib en monoteràpia i olaparib en combinació amb bevacizumab per al tractament de manteniment del càncer d'ovari en primera línia[1,6,8,20]

Estudi	**PRIMA**		**SOLO1**		**PAOLA1**	
Data de tall (% esdeveniments)	17/05/2019 (52,8% dels esdeveniments)		17/05/2018 (50,6% dels esdeveniments)		22/03/2019 (59% dels esdeveniments)	
Tractament	Niraparib	PBO	Olaparib	PBO	Olaparib + bevacizumab	PBO + bevacizumab
Esdeveniments ITT	47,6%	63,0%	39,2%	73,3%	52,1%	72,1%
POBLACIÓ TOTAL	N = 487	N = 246	N = 260	N = 131	N = 537	N = 269
SLP investigador/a, mediana de mesos	13,8[a]	8,2 [a]	-	-	**22,1**	**16,6**
HR (IC 95%); p	0,64 (0,53 a 0,77) [a]		-		**0,59 (0,49 a 0,72); < 0,001**	
SLP comitè independent, mediana de mesos	**13,8** [b]	**8,2** [b]	-	-	26,1 (42,1 % dels esdevenimen ts)	18,3 (54,3% dels esdevenimen ts)
HR (IC 95%); p	**0,62 (0,50 a 0,76) < 0,0001**		-	-	0,63 (0,51 a 0,77)	
BRCA MUTAT	N = 152	N = 71	N = 260[e]	N = 131 [e]	N = 157	N = 80
SLP investigador/a, mediana de mesos	-	-	**NA**[d]	**13,8**	37,2	21,7
HR (IC 95%); p	-		**0,30 (0,23 a 0,41); < 0,0001**		0,31 (0,20 a 0,47)	

Estudi	PRIMA		SOLO1		PAOLA1	
SLP comitè independent, mediana de mesos	22,1	10,9	NA (28,8% dels esdevenimen ts)	14,1 (57,3% dels esdevenimen ts)	-	-
HR (IC 95%); p	0,40 (0,27 a 0,62); 0,001		0,28 (0,20 a 0,39); < 0,0001		-	
BRCA NO MUTAT	-	-	-	-	N = 380	N = 189
SLP investigador/a, mediana de mesos	-	-	-	-	18,9	16,0
HR (IC 95%); p	0,69 (0,54 a 0,88)		-		0,71 (0,58 a 0,88)	
RH deficient	N = 247	N = 126	ND	ND	N = 255	N = 132
SLP investigador/a, mediana de mesos	24,2 [a]	11,2 [a]	ND	ND	37,2	17,7
HR (IC 95%); p	0,48 (0,36 a 0,63) [a]		ND		0,33 (0,25 a 0,45)	
SLP comitè independent, mediana de mesos	**21,9** (32,8% esdeveniment s) [c]	**10,4** (57,9% esdevenime nts) [c]	ND	ND	-	-
HR (IC 95%); p	**0,43 (0,31 a 0,59); < 0,0001**		ND		-	-
RH deficient amb BRCA NO MUTAT	N = 95	N = 55	-	-	N = 97	N = 55
SLP investigador/a, mediana de mesos	-	-	-	-	28,1	16,6
HR (IC 95%); p	-	-	-		0,43 (0,28 a 0,66)	
SLP comitè independent, mediana de mesos	19,6	8,2	-	-	-	-
HR (IC 95%); p	0,50 (0,31 a 0,83); 0,006		-		-	-
RH proficient	N = 169	N = 80	-	-	N =8 5	N = 192
SLP investigador/a, mediana de mesos	8,3 [a]	5,4 [a]	-	-	16,6	16,2
HR (IC 95%); p	0,62 (0,46 a 0,84) [a]		-		1,00 (0,75 a 1,35)	
SLP comitè independent, mediana de mesos	8,1	5,4	-	-	-	-
HR (IC 95%); p	0,68 (0,49 a 0,94)		-		-	-

HR: de l'anglès *hazard ratio*; ITT: població per intenció de tractar; NA: no assolida; ND: no disponible; PBO: placebo; RH: recombinació homòloga; SLP: supervivència lliure de progressió.

Els resultats de les variables ajustades es mostren en negreta.

[a] Data de tall 17 de novembre de 2019.
[b] La HR per a SLP de les pacients que van rebre dosi fixa inicial de 300 mg (n = 475) va ser de 0,59 (IC 95% de 0,46 a 0,76) amb 14,7 mesos de SLP per al braç de niraparib i 8,2 mesos per al braç de placebo; i per a les pacients que van rebre dosificació individualitzada (n = 258) va ser de 0,69 (IC 95% de 0,48 a 0,98) amb 11,4 mesos de SLP per al braç de niraparib i de 8,2 mesos per al braç de placebo.

[c] La HR per a SLP de les pacients amb RH deficient que van rebre dosi fixa inicial de 300 mg (n = 243) va ser de 0,44 (IC 95% de 0,298 a 0,64) amb 22,1 mesos de SLP per al braç de niraparib i 8,4 mesos per al braç de placebo; i per a les pacients que van rebre dosificació individualitzada (n = 130) va ser de 0,39 (IC 95% de 0,22 a 0,72).
[d] SLP per Kaplan-Meier als 48 mesos: 52,6% de les pacients del grup d'olaparib *vs.* 11,4% de placebo (49,9 mesos per a olaparib *vs.* 13,8 per a placebo, HR: 0,31 [IC 95%: 0.23–0.41], p < 0,0001).
[e] En l'estudi SOLO1 només es van incloure pacients amb BRCA mutat.

Figura 1. Estimació per Kaplan-Meier de la SLP d'olaparib enfront de placebo avaluada per l'investigador o investigadora en la població total de l'estudi SOLO1[1]

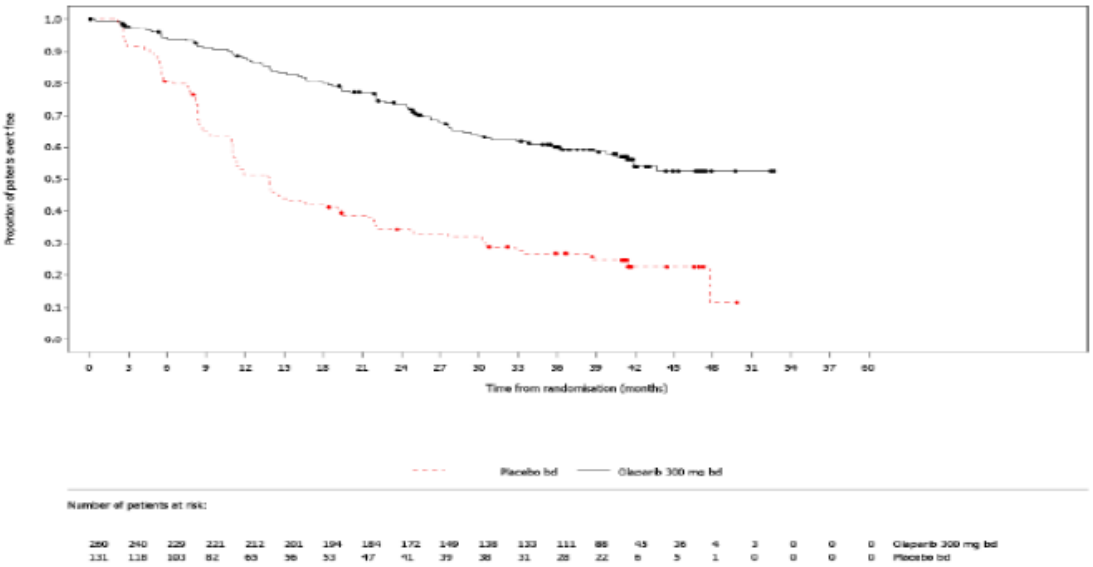


Figura 2. Estimació per Kaplan-Meier de la SLP de niraparib enfront de placebo avaluada per un comitè independent en la població RH deficient de l'estudi PRIMA[6]

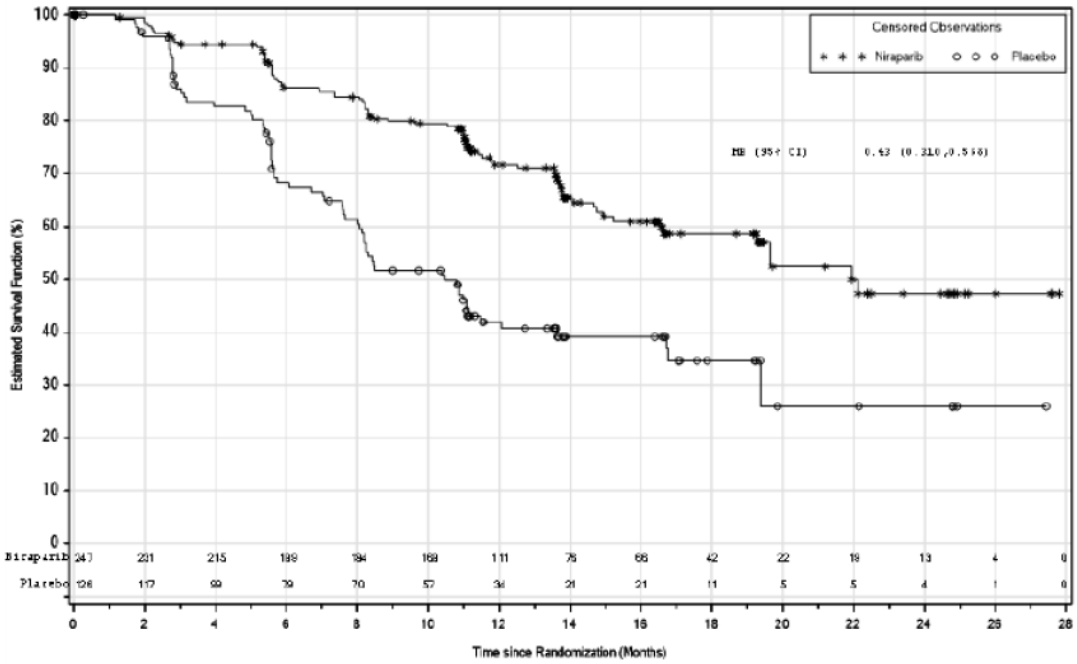
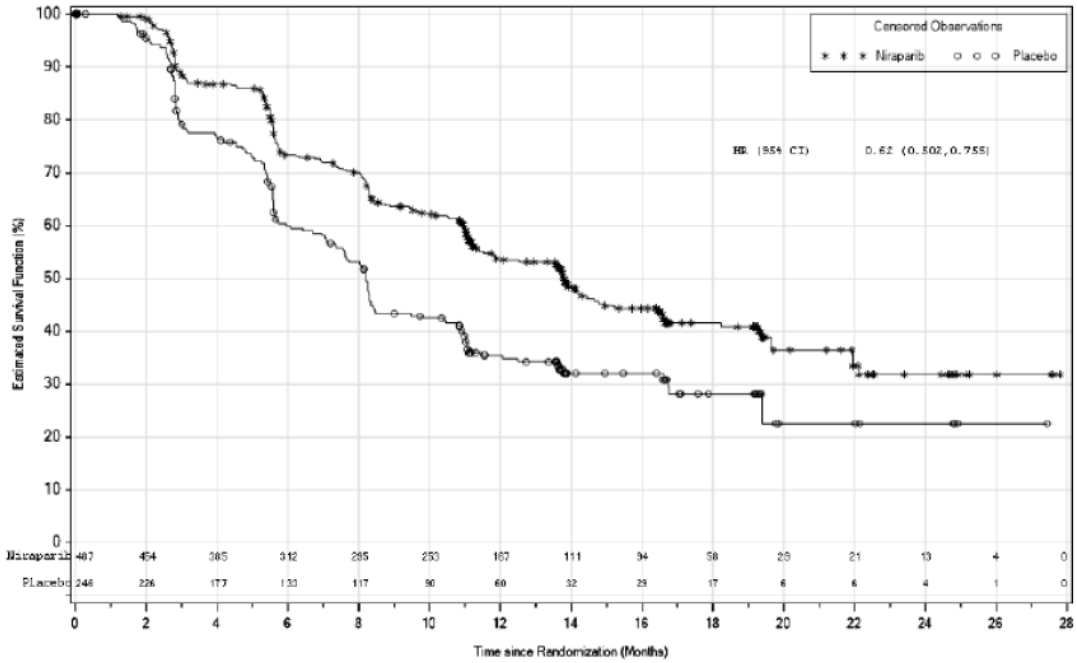


Figura 3. Estimació per Kaplan-Meier de la SLP de niraparib enfront de placebo avaluada per un comitè independent en la població total de l'estudi PRIMA[6]



Taula 6. Resultats en supervivència global dels assaigs clínics de niraparib, olaparib en monoteràpia i olaparib en combinació amb bevacizumab per al tractament de manteniment del càncer d'ovari en primera línia [1,6,8,20]

Estudi	PRIMA		SOLO1		PAOLA1	
Data de tall	17/05/2019		17/05/2018		30/09/2019	
Tractament	Niraparib	PBO	Olaparib	PBO	Olaparib + bevacizumab	PBO + bevacizumab
Esdeveniments ITT	9,9%	12,6%	21,2%	20,6%	31,3%	33,8%
POBLACIÓ TOTAL	N = 487	N = 246	N = 260	N = 131	N = 537	N = 269
SG, mediana de mesos	**NA**	**NA**	-	-	**NA**	**45,7**
HR (IC 95%); p	**0,70 (0,44 a 1,11); 0,1238**		-	-	**0,94 (0,73 a 1,21)**	
BRCA MUTAT			N = 260[a]	N = 131 [a]	N = 157	N = 80
SG, mediana de mesos	-	-	**NA**	**NA**	-	-
HR (IC 95%); p	-		**0,95 (0,60 a 1,53); 0,893**		0,66 (0,37 a 1,21)	
BRCA NO MUTAT	-	-	-	-	N = 380	N = 189
SG, mediana de mesos	-	-	-	-	NA	NA
HR (IC 95%); p	-		-		1,02 (0,77 a 1,36)	
RH deficient	N = 247	N = 126	ND	ND	N = 255	N = 132
SG, mediana de mesos	**NA**	**NA**	ND	ND	NA	NA
HR (IC 95%); p	**0,61 (0,27 a 1,39); 0,2323**		ND		0,71 (0,47 a 1,10)	
RH proficient	N = 169	N = 80	-	-	N = 85	N = 192
SG, mediana de mesos	NA	NA	-	-	NA	NA
HR (IC 95%); p	0,51 (0,27 a 0,97)		-		1,11 (0,76 a 1,65)	

HR: de l'anglès *hazard ratio*; ITT: població per intenció de tractar; NA: no assolida; ND: no disponible; PBO: placebo; RH: recombinació homòloga; SG: supervivència global.
Els resultats de les variables ajustades es mostren en negreta.

[a] En l'estudi SOLO1 només es van incloure pacients amb BRCA mutat.

Taula 7. Taxes de supervivència global estimades dels assaigs clínics de niraparib, olaparib en monoteràpia i olaparib en combinació amb bevacizumab per al tractament de manteniment del càncer d'ovari en primera línia[1,6,8,20,21]

Estudi	PRIMA		SOLO1		PAOLA1	
Braç	**Niraparib**	**PBO**	**Olaparib**	**PBO**	**Olaparib + bevacizumab**	**PBO + bevacizumab**
% pacients vives als 2 anys (població total)	84	77	91,5	87,9	79,8	78,7
HR (IC 95%)	0,70 (0,44 a 1,11)		-		-	
% pacients vives als 2 anys (població RH deficient)	91	85	-	-	-	-
HR (IC 95%)	0,61 (0,27 a 1,39)		-		-	
% pacients vives als 2 anys (població RH proficient)	81	59	-	-	-	-
HR	0,51		-		-	
% pacients vives als 3 anys (població total)	-	-	84	80	-	-
HR	-		0,95 (0,60 a 1,53)		-	

HR: de l'anglès *hazard ratio*; PBO: placebo; RH: recombinació homòloga.

Taula 8. Resultats en SLP2* dels assaigs clínics de niraparib, olaparib en monoteràpia i olaparib en combinació amb bevacizumab per al tractament de manteniment del càncer d'ovari en primera línia [1,6,8,20]

Estudi	PRIMA		SOLO1		PAOLA1	
Data de tall	17/05/2019		17/05/2018 (30,9% dels esdeveniments) població ITT		22/03/2019	
Tractament	Niraparib	PBO	Olaparib	PBO	Olaparib + bevacizumab	PBO + bevacizumab
Esdeveniments, %	18,9%	21,5%	26,5%	39,7%	36,5%	44,2%
POBLACIÓ TOTAL	N = 487	N = 246	N = 260	N = 131	N = 537	N = 269
SLP2 investigador/a, mediana de mesos	-	-	-	-	**32,3**	**30,1**
HR (IC 95%); p	-		-		**0,86 (0,69 a 1,09); 0,2097**	
SLP2 comitè independent, mediana de mesos	NA	NA	-	-	-	-
HR (IC 95%); p	0,81 (0,58 a 1,14); 0,2242		-		-	
BRCA MUTAT	-	-	N = 260[a]	N = 131 [a]	N = 157	N = 80
SLP2 investigador/a, mediana de mesos	-	-	**NA**	**41,9**	NA	NA
HR (IC 95%); p	-		**0,50 (0,35 a 0,72); 0,0002**		0,59 (0,34 a 1,02)	
SLP2 comitè independent, mediana de mesos	-	-	ND	ND	-	-
HR (IC 95%); p	-		ND		-	

RH deficient	**N = 247**	**N = 126**	**ND**	**ND**	**N = 255**	**N = 132**
SLP2 investigador/a, mediana de mesos	-	-	ND	ND	NA	34,6
HR (IC 95%); p	-		ND		0,60 (0,41 a 0,88)	
SLP2 comitè independent, mediana de mesos	NA (15,0% esdeveniments)	NA (15,9% esdeveniments)	ND	ND	-	-
HR (IC 95%); p	0,84 (0,49 a 1,46); 0,5311		-		ND	
RH proficient	N = 169	N = 80	-	-	-	-
SLP2 comitè independent, mediana de mesos	NA	NA	-	-	-	-
HR (IC 95%); p	0,56 (0,34 a 0,91)		-		-	

HR: de l'anglès *hazard ratio*; NA: no assolida; ND: no disponible; PBO: placebo; RH: recombinació homòloga; SLP: supervivència lliure de progressió.

Els resultats de les variables ajustades es mostren en negreta.

*Les definicions d'aquesta variable consten en la taula 3.
[a] En l'estudi SOLO1 només es van incloure pacients amb BRCA mutat.

Tractaments a la progressió

Taula 9. Tractaments a la progressió[1,6,8]

Estudi	**PRIMA**		**SOLO1**		**PAOLA1**	
	Niraparib	PBO	Olaparib N = 260	Placebo N = 131	Olaparib + bevacizumab N = 537	Placebo + bevacizumab N = 269
Data de tall	NE		NE		30/09/2019	
Pacients que van rebre tractament a la progressió, %	NE	NE	35,0	71,8	55,5	71,7
Tipus de tractament, % respecte al total de pacients						
QT amb platí, %	25-30	30-33	22,3	38,2	50,7	63,9
QT amb platí en combinació amb bevacizumab, %	8	NE	8,5	11,5	NE	NE
iPARP, %	1,4	4,5	7,7	37,4	9,1	30,9
Antiangiogènic, %	8[a]	13[a]	3,5[b]	9,2[b]	10,1[c]	14,9[c]

QT: quimioteràpia; iPARP: inhibidors de poli ADP-ribosa polimerases; NE: no especificat.

[a] Bevacizumab.
[b] Bevacizumab en un esquema diferent a QT amb platí.
[c] No s'especifica quin antiangiogènic.

Qualitat de vida

Niraparib[6]

- No es van observar diferències estadísticament significatives entre niraparib i placebo en les variables de qualitat de vida mesurades mitjançant FOSI, EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-OV28.

Olaparib[1,21]

- La mediana en el TOI a l'inici era de 73,6 en el grup d'olaparib i de 75 en el grup placebo.
- El canvi mitjà en trial outcome index (TOI) als 24 mesos respecte al basal va ser de 0,3 (IC 95% de -0,72 a 1,32) amb olaparib (n = 237) i de 3,3 (IC 95% d'1,84 a 4,76) amb placebo (n = 125). La diferència de 3,0 (IC 95% de -4,8 a -1,2) entre els dos grups va ser considerada clínicament no significativa.

Olaparib + bevacizumab[22]

- La mediana en l'escala EORTC-QLQ-C30 a l'inici era de 68,6 en el braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab i de 67,1 en el braç de bevacizumab. El canvi en el valor de l'escala va ser de -1,33 punts (IC 95% de -2,47 a -0,19) en el braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab i de -2,89 (IC 95% de -4,52 a -1,26) en el braç de bevacizumab. La diferència d'1,56 punts entre els dos braços va ser considerada estadísticament i clínicament no significativa.

Anàlisi de subgrups dels assaigs pivot

Niraparib[6]

L'anàlisi de subgrups era preespecificat.

L'anàlisi de la SLP per subgrups va mostrar que el benefici de niraparib va ser més probable en el subgrup de pacients amb estadi III respecte a les pacients amb estadi IV [HR 0,54 (IC 95% de 0,42 a 0,70) *vs.* HR 0,79 (IC 95% de 0,55 a 1,12), p interacció = 0,08], així com en pacients nord-americanes respecte a la resta [HR 0,50 (IC 95% de 0,37 a 0,68) *vs.* HR 0,72 (IC 95% de 0,54 a 0,96), p interacció = 0,08], en pacients amb mutació en BRCA respecte a les que no presenten la mutació [HR 0,40 (IC 95% de 0,27 a 0,62) *vs.* HR 0,69 (IC 95% de 0,54 a 0,88), p interacció = 0,0288], i en les pacients amb RH deficient respecte a RH proficient o indeterminada [HR 0,43 (IC 95% de 0,31 a 0,59) *vs.* HR 0,68 (IC 95% de 0,49 a 0,94) *vs.* HR 0,85 (IC 95% de 0,51 a 1,43), p interacció = 0,049 i 0,028, respectivament].

En la resta d'anàlisis per subgrups no es van detectar diferències significatives en els subgrups preespecificats.

Olaparib[1]

L'anàlisi de subgrups era preespecificat.

L'anàlisi de la SLP per subgrups va mostrar que el benefici d'olaparib va ser més probable en el subgrup de pacients amb RP a la QT prèvia respecte als pacients amb RC a la QT prèvia [HR 0,19 (IC 95% 0,11-0,34) *vs.* HR 0,35 (IC 95% 0,26-0,49), p interacció = 0,0643], així com en pacients amb mutació en BRCA2 respecte a mutació en BRCA1 [HR 0,20 (IC 95% de 0,10 a 0,38) *vs.* HR 0,40 (IC 95% de 0,29 a 0,46), p interacció = 0,0679].

En la resta d'anàlisis per subgrups no es van detectar diferències significatives en els subgrups preespecificats.

Olaparib en combinació amb bevacizumab[8]

L'anàlisi de subgrups era un objectiu exploratori preespecificat.

L'anàlisi de la SLP per subgrups va mostrar que el benefici d'olaparib amb bevacizumab va ser menor per als subgrups d'estratificació següents:

- Segons resposta a la primera línia:
    - Menor benefici per al grup amb RP amb 16,4 mesos de mediana de SLP [HR 0,76 (IC 95% de 0,54 a 1,08)] respecte a NED amb cirurgia inicial 39,3 mesos [HR 0,47 (IC 95% de 0,32 a 0,69)] (p interacció = 0,068) i respecte a RC amb cirurgia incompleta o absent 21,8 mesos [HR 0,37 (IC 95% de 0,23 a 0,57)] (p interacció = 0,01).
    - Menor benefici per al grup de pacients amb NED amb cirurgia d'interval [HR 0,69 (IC 95% de 0,50 a 0,95)] respecte al grup de pacients amb resecció incompleta o absent [HR 0,37 (IC 95% de 0,23 a 0,57)] (p interacció = 0,02).
- Segons l'estat mutacional de BRCA: menor benefici per a pacients amb absència de mutació en BRCA [HR 0,71 (IC 95% de 0,58 a 0,88)] respecte a pacients amb mutació en BRCA [HR 0,31 (IC 95% de 0,20 a 0,47)] (p interacció = 0,0006).

L'anàlisi de la SLP per subgrups va mostrar absència d'efecte d'olaparib en combinació amb bevacizumab enfront de bevacizumab en pacients amb RH proficient [HR 1,0 (IC 95% de 0,75 a 1,35)].

En la resta d'anàlisis per subgrups no es van detectar diferències significatives en els subgrups preespecificats.

6. Avaluació de la seguretat

Les dades de seguretat de la fitxa tècnica dels medicaments, tret que s'indiqui el contrari, procedeixen de:

- Niraparib: 851 pacients que van rebre niraparib en els estudis NOVA i PRIMA.[6,12]
- Olaparib: 2.901 pacients amb tumors sòlids incloses en assaigs clínics i tractades amb olaparib en monoteràpia a la dosi recomanada.[1,13]
- Olaparib en combinació amb bevacizumab: 535 pacients de l'estudi PAOLA1.[8]

6.1. Esdeveniments adversos

Taula 10. Reaccions adverses molt freqüents (≥ 1/10) i freqüents (1/100 a < 1/10) de niraparib i olaparib[12,13]

Classificació d'òrgans del sistema MedDRA	Niraparib		Olaparib		Bevacizumab	
	RA qualsevol grau	RA grau ≥ 3	RA qualsevol grau	RA grau ≥ 3	RA qualsevol grau	RA greus
Infeccions i infestacions	Infecció del tracte urinari Bronquitis Conjuntivitis	-	-	-	Sèpsia Abscés Cel·lulitis Infecció Infecció tracte urinari	
Trastorns de la sang i del sistema limfàtic	Trombocitopènia Anèmia Neutropènia Leucopènia	Trombocitopènia Anèmia Neutropènia Leucopènia	Anèmia Neutropènia Trombocitopènia Leucopènia Limfopènia	Anèmia Neutropènia Trombocitopènia Leucopènia	Neutropènia febril Leucopènia Neutropènia Trombocitopènia Anèmia Limfopènia	
Trastorns del sistema immunològic	Hipersensibilitat	-	Exantema	-	Hipersensibilitat Reaccions a la perfusió	-
Trastorns del metabolisme i de la nutrició	Disminució de la gana Hipopotassèmia	Hipopotassèmia	Disminució de la gana	-	Anorèxia Hipomagnesèmia Hiponatrèmia Deshidratació	Deshidratació Hiponatrèmia
Trastorns psiquiàtrics	Insomni Ansietat Depressió	-	-	-	-	-
Trastorns del sistema nerviós	Cefalea Mareig Disgèusia	-	Mareig Cefalea Disgèusia	-	Neuropatia sensorial perifèrica Disàrtria Cefalea Disgèusia Accident cerebrovascular Síncope Somnolència	Neuropatia sensorial perifèrica Accident cerebrovascular Síncope Somnolència Cefalea
Trastorns oculars	-	-	-	-	Llagrimeig augmentat	-
Trastorns cardíacs	Palpitacions Taquicàrdia	-	-	-	Insuficiència cardíaca congestiva Taquicàrdia supraventricular	

Trastorns vasculars	Hipertensió	Hipertensió	-	-	Hipertensió Tromboembolisme venós i/o arterial Hemorràgia Trombosi venosa profunda	
Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínics	Dispnea Tos Rinofaringitis Epistaxi	-	Tos Dispnea	Dispnea	Dispnea Rinitis Epistaxi Tos Hemorràgia pulmonar/hemoptisi Embòlia pulmonar Hipòxia Disfonia	Dispnea Epistaxi Hemorràgia pulmonar/hemoptisi Embòlia pulmonar Hipòxia
Trastorns gastrointestinals	Nàusees Estrenyiment Vòmits Dolor abdominal Diarrea Dispèpsia Boca seca Distensió abdominal Inflamació de les mucoses Estomatitis	Nàusees Vòmits Dolor abdominal	Vòmits Diarrea Nàusees Dispèpsia Dolor en la part superior de l'abdomen Estomatitis	Vòmits Diarrea Nàusees	Hemorràgia rectal Estomatitis Estrenyiment Diarrea Nàusees Vòmits Dolor abdominal Perforació gastrointestinal Perforació intestinal Ili Obstrucció intestinal Fístules rectovaginals Proctàlgia	Estomatitis Diarrea Nàusees Vòmits Dolor abdominal Perforació intestinal Ili Obstrucció intestinal Fístules rectovaginals Proctàlgia
Trastorns de la pell i del teixit subcutani	Fotosensibilitat Erupció	-	-	-	Complicacions en la cicatrització de ferides Dermatitis exfoliativa Pell seca Decoloració de la pell Síndrome d'eritrodisestèsia palmoplantar	Complicacions en la cicatrització de ferides Síndrome d'eritrodisestèsia palmoplantar
Trastorns musculoesquelètics i del teixit conjuntiu	Dolor d'esquena Artràlgia Miàlgia	-	-	-	Artràlgia Miàlgia Fístula Debilitat muscular Mal d'esquena	
Trastorns renals i urinaris	-	-	-	-	Proteïnúria	
Trastorns de l'aparell reproductor i de la mama	-	-	-	-	Insuficiència ovàrica Dolor pelvià	Dolor pelvià

Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració	Fatiga Astènia Edema perifèric	Fatiga Astènia	Fatiga (inclosa astènia)	Fatiga (inclosa astènia)	Astènia Fatiga Febre Dolor Inflamació de la mucosa Letargia	Astènia Fatiga Dolor Letargia Inflamació de la mucosa
Exploracions complementàries	Augment de la GGT, l'AST, la Cr, l'ALT i la FA a la sang Disminució del pes	Augment de la GGT i l'ALT a la sang	Augment de la Cr a la sang	-	Pèrdua de pes	-

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartat-aminotransferasa; Cr: creatinina; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transferasa; RA: reacció adversa.

Niraparib[6,20]

La mediana en la durada d'exposició a tractament, excloent els temps en interrupció de dosi, en l'estudi PRIMA va ser de 10,4 mesos (0-29) en el braç de niraparib i de 8,3 mesos (0-28) en el braç placebo.

En l'estudi PRIMA, un 98,8% de les pacients del braç de niraparib i un 91,8% del braç de placebo van experimentar esdeveniments adversos.

Els EA reportats amb major incidència en el braç de niraparib (diferència > 10%) respecte al braç placebo van ser: anèmia (63,4% *vs.* 17,6%), nàusea (57,4% *vs.* 27,5%), trombocitopènia (45,9% *vs.* 3,7%), restrenyiment (39,0% *vs.* 18,9%), disminució del recompte plaquetari (27,5% *vs.* 1,2%), neutropènia (26,4% *vs.* 6,6%), mal de cap (26,0% *vs.* 14,8%), insomni (24,6% *vs.* 14,3%), vòmits (22,3% *vs.* 11,9%), disminució de la gana (19,0% *vs.* 8,2%), hipertensió (16,9% *vs.* 6,0%), disminució del recompte de neutròfils (16,9% *vs.* 2,0%) i de leucòcits (15,3% *vs.* 3,3%).

Tots els EA es van reportar amb més freqüència en el subgrup DIF respecte al subgrup DII, a destacar: anèmia (70,8% *vs.* 49,7%), trombocitopènia (52,4% *vs.* 33,7%) i restrenyiment (43,2% *vs.* 31,4%).

Olaparib[1]

La mediana en la durada d'exposició a tractament, excloent els temps en interrupció de dosi, en l'estudi SOLO1 va ser de 102 setmanes (0-226) en el braç d'olaparib i de 58,6 setmanes (1-196) en el braç de placebo.

En l'estudi SOLO1, un 98,5% de les pacients del braç d'olaparib i un 92,3% de les pacients del braç de placebo van experimentar esdeveniments adversos.

Els EA reportats amb major incidència en el braç d'olaparib (diferència > 10%) respecte al braç placebo van ser: nàusees (77,3% *vs.* 37,7%), fatiga (40,8 *vs.* 30,0%), vòmits (40,0% *vs.* 14,6%), anèmia (38,1% *vs.* 9,2%), disgèusia (26,2% *vs.* 3,8%) i astènia (24,2% *vs.* 12,3%).

La major part dels EA d'olaparib van aparèixer en els primers tres mesos de tractament.

Els resultats van ser similars en el conjunt de 1.060 pacients que van aleatoritzar-se en diferents estudis (12 estudis, incloent-hi SOLO1) a rebre olaparib 300 mg BID en monoteràpia, excepte nàusees (64,3%), vòmits (35,9%) i diarrea (26,6%), que es van reportar amb més freqüència en l'estudi SOLO1.

Olaparib en combinació amb bevacizumab[8]

La mediana en la durada d'exposició a tractament, en l'estudi PAOLA1 va ser de 17,3 mesos (0,0-33,0) en el braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab i de 15,6 mesos (0,1-26,2) en el braç de bevacizumab.

En l'estudi PAOLA1, un 99,3% de les pacients del braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab i un 95,9% de les pacients del braç de placebo van experimentar esdeveniments adversos.

Els EA reportats amb major incidència en el braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab (diferència > 10%) respecte al braç bevacizumab van ser: nàusees (53,3% *vs.* 21,7%), fatiga (52,9% *vs.* 32,2%), anèmia (40,9% *vs.* 10,1%), limfopènia (22,4% *vs.* 9,0%) i vòmits (21,9% *vs.* 10,9%).

L'EA reportat amb major incidència en el braç bevacizumab (diferència > 10%) respecte al braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab va ser: hipertensió (59,9% *vs.* 45,8%).

La major part dels EA van aparèixer en els primers tres mesos de tractament.

Esdeveniments adversos d'interès

Síndrome mielodisplàstica / leucèmia mieloide aguda

Taula 11. Freqüència de síndrome mielodisplàstica i de leucèmia mieloide aguda observada en els assaigs clínics de niraparib i olaparib per al tractament de manteniment del càncer d'ovari [12,13]

	Niraparib	Olaparib
Freqüència	NOVA (grup niraparib): 1,4% NOVA (grup placebo): 1,1% PRIMA (grup niraparib): 0,2% Tots els assaigs clínics (grup niraparib): 0,9%	Tots els assaigs (grup olaparib): < 1,5%
Durada del tractament abans de l'esdeveniment	0,5 mesos a 4,9 anys	< 6 mesos a > 2 anys

Noves neoplàsies primàries[1,8]

En l'estudi SOLO1 es van reportar noves neoplàsies primàries en 5 pacients (1,9%) en el braç d'olaparib i en 3 pacients (2,3%) en el braç placebo. En el braç d'olaparib va haver-hi dos casos de càncer de mama, un cas de càncer de cap i coll i un cas de càncer de tiroides. En el braç placebo, els tres casos van ser de càncer de mama. No s'especifica si pot haver-hi relació amb el tractament d'estudi.

En l'estudi PAOLA1 es van reportar noves neoplàsies primàries en 7 pacients (1,1%) en el braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab i en 3 pacients en el braç de bevacizumab (1,1%). En el braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab va haver-hi un cas de leucèmia limfocítica, dos casos de càncer de mama, un cas de càncer de pulmó, un cas de mieloma, un cas de càncer de pell escamós i un cas de càncer pancreàtic. En el braç de bevacizumab va haver-hi dos casos de càncer de mama i un cas de càncer de tiroides. La causalitat de l'olaparib en noves neoplàsies primàries no s'ha pogut establir amb fermesa en el context de cursos anteriors de quimioteràpia.

Pneumonitis[1,8]

En l'estudi SOLO1 es van reportar 5 casos (1,9%) de pneumonitis en el braç d'olaparib i cap en el braç placebo. En 4 dels 5 pacients la pneumonitis es va resoldre.

En l'estudi PAOLA 1 es van reportar 6 casos (1,1%) de pneumonitis i cap pacient en el braç de bevacizumab. En 4 dels 6 pacients la pneumonitis es va resoldre.

Esdeveniments adversos greus (EAG) i grau ≥ 3

Niraparib[6]

- En l'estudi PRIMA, un 32,2% de les pacients del braç de niraparib i un 13,1% del braç de placebo van patir EAG. Les reaccions adverses greus que es van produir amb freqüència ≥ 2% en les pacients que van rebre niraparib en l'estudi PRIMA van ser: trombocitopènia (12,2%), anèmia (5,6%), disminució del recompte plaquetari (4,1%) i obstrucció de l'intestí prim (2,9%). Una proporció més gran de pacients va reportar EAG en el subgrup amb DIF respecte al subgrup amb DII (35,2% *vs.* 26,6%).
- En l'estudi PRIMA, un 70,5% de les pacients del braç de niraparib i un 18,9% del braç placebo van patir reaccions adverses de grau ≥ 3. Les reaccions adverses de grau ≥ 3 que es van produir en ≥ 5% de les pacients del braç de niraparib van ser: anèmia (31,0%), trombocitopènia (28,7%), disminució del recompte plaquetari (13,0%), neutropènia (12,8%), disminució del recompte de neutròfils (7,6%), hipertensió (6,0%) i fatiga (1,9%). Una proporció més gran de pacients va reportar EA de grau ≥ 3 en el subgrup amb DIF respecte al subgrup amb DII (75,9% *vs.* 60,4%).

Olaparib[1]

- En l'estudi SOLO1, un 20,8% de les pacients del braç d'olaparib i un 12,3% del braç placebo van patir EAG. Les reaccions adverses greus que es van produir amb més freqüència en les pacients que van rebre olaparib en l'estudi SOLO1 van ser: anèmia (6,5%) i infecció del tracte urinari (1,2%).
- En l'estudi SOLO1, un 39,2% de les pacients del braç d'olaparib i un 18,5% del braç placebo van patir reaccions adverses de grau ≥ 3. Les reaccions adverses de grau ≥ 3 que es van produir en ≥ 2 pacients del braç d'olaparib van ser: anèmia (21,4%), neutropènia (5%), diarrea (3,1%), disminució del recompte de neutròfils (2,7%) i leucopènia (1,5%).

  Resultats consistents amb el conjunt de pacients tractades amb olaparib 300 mg bd.

Olaparib en combinació amb bevacizumab[8]

- En l'estudi PAOLA1, un 31,2% de les pacients del braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab i un 31,1% del braç bevacizumab van patir EAG. Les reaccions adverses greus que es van produir amb més freqüència en les pacients que van rebre olaparib en combinació amb bevacizumab en l'estudi PAOLA1 van ser: hipertensió (9,0%) i anèmia (6,4%). Les reaccions adverses greus que es van produir amb més freqüència en les pacients que van rebre bevacizumab en l'estudi PAOLA1 van ser: hipertensió (13,1%) i infart de miocardi (1,5%).

- En l'estudi PAOLA1, un 57,6% de les pacients del braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab i un 50,9% del braç bevacizumab van patir reaccions adverses de grau ≥ 3. Les reaccions adverses de grau ≥ 3 que es van produir en ≥ 2% de pacients del braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab van ser: hipertensió (18,7%), anèmia (17,4%), limfopènia (6,9%), fatiga (5,2%), neutropènia (3,9%), nàusees (2,4%) i diarrea (2,2%). Les reaccions adverses de grau ≥ 3 que es van produir en ≥ 2% de pacients del braç de bevacizumab van ser: hipertensió (30,3%) i neutropènia (2,2%).

Morts per esdeveniments adversos i/o relacionades amb el tractament

Niraparib[6]

- En l'estudi PRIMA, dues pacients tractades amb niraparib van morir, una per perforació intestinal i l'altra per efusió pleural. En el braç placebo una pacient va morir per sobredosi intencionada amb hidromorfona. Cap d'aquests esdeveniments es van atribuir per part de l'investigador o investigadora al tractament d'estudi.

Olaparib[1]

- En l'estudi SOLO1, quatre pacients del braç d'olaparib van morir per causes no relacionades amb la progressió de la malaltia. Dues pacients van desenvolupar LMA, una d'elles va morir 328 dies després de la darrera dosi, i l'altra 308 dies després de la darrera dosi. Una pacient va desenvolupar síndrome mielodisplàstica i va morir 363 dies després de la darrera dosi a causa de complicacions (xoc sèptic) derivades del trasplantament de progenitors hematopoètics que va rebre. Una pacient va morir 115 dies després de la darrera dosi per sobredosi intencionada. Cap de les pacients del braç placebo va morir per causes no relacionades amb la progressió de la malaltia.

Olaparib en combinació amb bevacizumab[8]

- Dotze pacients del braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab van morir per causes no relacionades amb la progressió de la malaltia. Quatre casos podrien estar relacionats amb el tractament: una pacient va morir per anèmia aplàstica i pneumònia; dues pacients van desenvolupar LMA als 13,7 mesos i als 6 mesos de la darrera dosi de tractament, ambdues van morir; i una pacient va desenvolupar leucèmia aguda de cèl·lules B als 7,8 mesos de la darrera dosi de tractament i va morir.
- Nou pacients del braç de bevacizumab van morir per causes no relacionades amb la progressió de la malaltia. Dues pacients van morir per infart de miocardi, una pacient per perforació intestinal i una pacient per dispnea.

Reduccions de dosis i interrupcions del tractament

Niraparib[6,20]

- La intensitat de dosi mediana en l'estudi PRIMA pel braç de niraparib va ser 181 mg/d (63%). En aquest estudi, un 70,9% de les pacients del grup intervenció van patir almenys una reducció de dosi. Els esdeveniments adversos (EA) que més freqüentment van produir reduccions de dosi van ser: trombocitopènia (31%), anèmia (27%) i neutropènia (8%). La freqüència de reduccions de dosi en el grup placebo va ser de 8,2%. Va haver-hi un major proporció de pacients que van reduir la dosi en el subgrup DIF respecte al subgrup DII (79,7% *vs.* 65,7%).
- En l'estudi PRIMA, un 79,5% de les pacients del grup niraparib van haver d'interrompre el tractament almenys una vegada. Els EA que més freqüentment van produir interrupcions del tractament van ser: trombocitopènia (41,9%) i anèmia (34,2%). La freqüència d'interrupcions en el grup placebo va ser del 18,0%. Va haver-hi un major proporció de pacients que van interrompre la dosi en el subgrup DIF respecte al subgrup DII (84,1% *vs.* 71,0%).
- En l'estudi PRIMA, un 12% de les pacients del braç de niraparib van interrompre permanentment el tractament d'estudi. Els EA que més freqüentment van produir la interrupció permanent del tractament amb niraparib van ser: trombocitopènia (3,7%), anèmia (1,9%), neutropènia (1,2%) i nàusees (1,2%). Una major proporció de pacients va interrompre permanentment el tractament en el subgrup amb DIF respecte al subgrup amb DII (13,6 *vs.* 11,1%). La freqüència d'interrupció permanent del tractament d'estudi en el braç placebo va ser del 2,5%.

Olaparib[1]

- La dosi més freqüent d'olaparib a l'estudi SOLO1 va ser 500-600 mg/dia.
- Reduccions de dosi per EA: 28,8% de les pacients en el braç d'olaparib i 3,8% en el braç de placebo. Les reaccions adverses que més freqüentment van produir reduccions de la dosi d'olaparib van ser: anèmia (16,9%), fatiga o astènia (5,7%), nàusees (3,8%) i neutropènia (3,5%).
- Interrupcions de tractament per EA: 51,9% de les pacients en el braç d'olaparib i 16,9% en el braç de placebo. Les reaccions adverses que més freqüentment van produir interrupcions de tractament d'olaparib van ser: anèmia (21,9%), nàusees (13,5%), vòmits (9,6%), neutropènia (8,1%) i fatiga o astènia (7,7%).
- Interrupció permanent per EA: 11,5% en el braç d'olaparib i 2,3% en el braç control. Les principals raons de discontinuació d'olaparib van ser: anèmia (2,3%), nàusees (2,3%), fatiga (1,5%), astènia (0,8%), malestar general (0,8%) i vòmits (0,8%). Proporció major en comparació amb el *pool* olaparib 300 mg BID, on va haver-hi un 7,1% de discontinuacions per EA.

Olaparib en combinació amb bevacizumab[8]

- Reduccions de dosi per EA: 41,1% de les pacients en el braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab i 7,5% en el braç de bevacizumab. Les reaccions adverses que més freqüentment van produir reduccions de la dosi d'olaparib van ser: anèmia (18,5%), nàusees (7,5%) i fatiga (3,9%). La major part de les reduccions de dosi de placebo en el braç bevacizumab + placebo van ser diarrea (1,5%). No es permetien reduccions en la dosi de bevacizumab.

- Interrupcions de tractament per EA: 54,4% de les pacients en el braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab i 24,3% en el braç de bevacizumab. Les reaccions adverses que més freqüentment van produir interrupcions de tractament d'olaparib en combinació amb bevacizumab van ser: anèmia (20,6%) i nàusees (7,3%). No es van recollir les dades d'interrupcions de bevacizumab en l'estudi.
- Interrupció permanent per EA: 20,4% en el braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab i 5,6% en el braç de bevacizumab. Les principals raons de discontinuació en el braç d'olaparib en combinació amb bevacizumab van ser: anèmia (3,6%), nàusees (3,4%) i fatiga o astènia (1,5%). No es van recollir les dades d'interrupcions permanents de bevacizumab en l'estudi.

6.2. Contraindicacions i precaucions

Es recomana consultar les fitxes tècniques per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

Contraindicacions[12,13]

- Hipersensibilitat al principi actiu o als excipients.

Precaucions

Taula 12. Precaucions de niraparib i olaparib[12,13]

Niraparib	Olaparib
Toxicitat hematològica Hemograma: setmanal durant el primer mes, mensual durant els 10 mesos següents i després periòdicament Pot requerir reduir la dosi i/o interrompre temporalment el tractament o interrompre'l permanentment **Síndrome mielodisplàstica / leucèmia mieloide aguda,** si apareix, suspendre el tractament **Hipertensió arterial, inclosa la crisi hipertensiva** Controlar l'HTA abans d'iniciar i durant el tractament Periodicitat dels controls de la TA: setmanalment durant dos mesos, després mensual durant el primer any i després periòdicament Pot requerir reduir la dosi i/o interrompre temporalment el tractament o interrompre'l permanentment **Síndrome d'encefalopatia posterior reversible,** si apareix, suspendre el tractament **Dones en edat fèrtil**: fer servir mètodes anticonceptius **Embaràs**: no s'ha d'utilitzar **Intolerància hereditària a la galactosa, insuficiència de lactasa de Lapp, problemes d'absorció de glucosa o galactosa**: no s'ha d'utilitzar **Tartrazina**: pot causar reaccions al·lèrgiques Utilitzar amb precaució anticoagulants i altres fàrmacs que puguin causar trombocitopènia	**Toxicitat hematològica** No iniciar olaparib fins a la recuperació de la toxicitat hematològica causada per la QT prèvia Hemograma: a l'inici del tractament, mensual durant el primer any i després periòdicament Pot requerir reduir la dosi i/o interrompre temporalment el tractament o interrompre'l permanentment **Síndrome mielodisplàstica / leucèmia mieloide aguda**: derivar a hematologia davant sospita **Pneumonitis** **Dones en edat fèrtil**: fer servir dos mètodes anticonceptius **Embaràs**: no s'ha d'utilitzar **Interaccions** No es recomana l'ús concomitant amb inhibidors potents o moderats del CYP3A. Si és necessari s'ha de reduir la dosi d'olaparib No es recomana l'ús concomitant amb inductors potents o moderats del CYP3A. L'eficàcia d'olaparib es pot reduir

Pla de gestió de riscos

Taula 13. Problemes de seguretat del Pla de gestió de riscos [1,6,8]

	Niraparib	Olaparib
Riscos identificats	Toxicitat hematològica (trombocitopènia, anèmia, neutropènia incloses infecció neutropènica i sèpsia) Hipertensió	SMD/LMA
Riscos potencials	SMD/LMA Altres segones neoplàsies malignes primàries	Nova neoplàsia primària Pneumonitis Erros potencials de medicació Efectes en la supervivència i el desenvolupament embriofetal
Informació pendent	No	Exposició i potencial toxicitat a llarg termini

LMA: leucèmia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplàstica.

7. Validesa interna i aplicabilitat

- Niraparib està indicat en el tractament de manteniment del càncer d'ovari en primera línia independentment de l'estat mutacional de BRCA i del resultat de RH. Per contra, olaparib en monoteràpia està indicat únicament en pacients amb mutació en BRCA. Olaparib en combinació amb bevacizumab està indicat en pacients amb RH deficient definit per una mutació en BRCA i/o inestabilitat genòmica.
- A 12 de juliol de 2021, olaparib en monoteràpia és l'únic que està finançat.
- El disseny dels estudis inclosos en l'informe es considera adequat i similar (vegeu la taula 3). La major part de les pacients incloses en els estudis presentaven ECOG 0. Destaquen les diferències següents:
    - Els comparadors en cadascun dels estudis en el moment del disseny dels estudis es consideren adequats, en els estudis PRIMA (niraparib) i SOLO1 (olaparib en monoteràpia) el comparador va ser placebo, a diferència de l'estudi PAOLA1 (olaparib en combinació amb bevacizumab) en què el comparador va ser bevacizumab. Tot i així, en el cas d'olaparib en combinació amb bevacizumab, en no haver-hi un braç d'olaparib en monoteràpia, no es pot determinar la contribució de bevacizumab a la combinació amb olaparib.
    - La població inclosa en els estudis es considera que no és similar. Les pacients incloses en l'estudi PRIMA (niraparib) presentaven un risc més alt de recaiguda que la resta d'estudis, ja que les pacients en estadi III i cirurgia primària tenien malaltia residual visible (s'excloïen les pacients amb estadi III i citoreducció completa rere cirurgia primària, en la resta d'estudis sí que estaven incloses), hi havia una major proporció de pacients en estadi IV i major proporció de pacients amb cirurgia d'interval en comparació amb la resta d'estudis.
    - Per altra banda, en l'estudi SOLO1 (olaparib en monoteràpia) només es van incloure pacients amb BRCA mutat. En l'estudi SOLO1 hi havia una proporció més baixa de pacients en estadi IV i una major proporció de pacients en RC a la primera línia de QT basada en platí que a la resta d'estudis. En l'estudi PRIMA i PAOLA1, es van incloure pacients independentment de l'estat mutacional de BRCA i del resultat en RH.
    - La durada màxima del tractament de manteniment amb iPARP va ser diferent en els tres estudis: PRIMA 3 anys, SOLO1 2 anys i PAOLA1 2 anys.

- La mediana en el temps de seguiment va ser diferent en els tres estudis: PRIMA 14 mesos, SOLO1 41 mesos i PAOLA1 24 mesos.

- No es disposa de comparacions directes entre els tres esquemes de tractament. A més, les característiques de les pacients incloses en els estudis i els temps de seguiment són diferents, de manera que actualment no és possible ni tan sols hipotetitzar sobre la possible superioritat d'una opció respecte a l'altra.
- La variable principal en els tres estudis va ser la supervivència lliure de progressió (SLP) avaluada per l'investigador o investigadora (SOLO1 i PAOLA1), o pel comitè independent (PRIMA). La variable principal es va analitzar en les poblacions següents: SOLO1 BRCA mutada, PAOLA1 tota la població d'estudi, i en PRIMA primer RH deficient i després tota la població de l'estudi.
- Dels resultats en SLP dels estudis es destaca el següent:

Taula 14. Resum dels resultats en SLP dels assaigs clínics niraparib, olaparib en monoteràpia i olaparib en combinació amb bevacizumab per al tractament de manteniment del càncer d'ovari en primera línia (elaborat a partir de les dades de la taula 5)

			Niraparib	Olaparib	Olaparib + bevacizumab
Població total (excepte estudi SOLO1 [olaparib])	CI	Diferència SLP grup intervenció – grup PBO, mediana mesos	**5,6**	ND	7,8
		HR	**0,62**	ND	0,63
	I	Diferència SLP grup intervenció – grup PBO, mediana mesos	5,6	ND	**5,5**
		HR	0,64	ND	**0,59**
BRCA mutat	CI	Diferència SLP grup intervenció – grup PBO, mediana mesos	11,2	NA	ND
		HR	0,40	0,28	ND
	I	Diferència SLP grup intervenció – grup PBO, mediana mesos	ND	**NA**	15,5
		HR	ND	**0,30**	0,31
RH deficient	CI	Diferència SLP grup intervenció – grup PBO, mediana mesos	**11,5**	ND	ND
		HR	**0,43**	ND	ND
	I	Diferència SLP grup intervenció – grup PBO, mediana mesos	13,0	ND	19,5
		HR	0,48	ND	0,33
RH deficient amb BRCA no mutat	CI	Diferència SLP grup intervenció – grup PBO, mediana mesos	11,4	ND	ND
		HR	0,50	ND	ND
	I	Diferència SLP grup intervenció – grup PBO, mediana mesos	ND	ND	11,5
		HR	ND	ND	0,43
RH proficient	CI	Diferència SLP grup intervenció – grup PBO, mediana mesos	2,7	ND	ND
		HR	0,68	ND	ND
	I	Diferència SLP grup intervenció – grup PBO, mediana mesos	2,9	ND	0,4
		HR	0,62	ND	1,00

CI: comitè independent; HR: de l'anglès*hazard ratio*; I: investigador/a; NA: no assolida; ND: no disponible; PBO: placebo; RH: recombinació homòloga; SLP: supervivència lliure de progressió.

- Totes les diferències són estadísticament significatives, excepte la població amb RH proficient en l'estudi PAOLA1 en què no s'observen diferències.
- L'anàlisi de subgrups era preespecificat. Es va analitzar la SLP en els factors d'estratificació i en altres considerats rellevants.

- El benefici de niraparib respecte a placebo en SLP es va mantenir en els subgrups preespecificats, en diferent magnitud. El benefici de niraparib va ser més probable en pacients amb mutació en BRCA respecte a les que no presentaven la mutació [HR 0,40 (IC 95% de 0,27 a 0,62) *vs.* HR 0,69 (IC 95% de 0,54 a 0,88), p interacció = 0,0288], i en les pacients amb RH deficient respecte a RH proficient o indeterminada [HR 0,43 (IC 95% de 0,31 a 0,59) *vs.* HR 0,68 (IC 95% de 0,49 a 0,94) *vs.* HR 0,85 (IC 95% de 0,51 a 1,43), p interacció = 0,049 i 0,02, respectivament]. L'anàlisi de la SLP per part de l'investigador o investigadora realitzat en la població total i en la població amb RH deficient valida els resultats, tot i que les dades per a la població amb RH deficient no són prou madures (41% dels esdeveniments). L'efecte favorable de niraparib s'observa amb la separació de les corbes de Kaplan-Meier a partir dels 3 mesos.
- El canvi de dosificació aplicat en l'esmena 2 no va mostrar detriment en la SLP entre la dosi inicial fixa i la dosi inicial individualitzada, tot i així, l'estudi no va ser dissenyat per detectar diferències en aquest sentit i no es poden extreure conclusions.
- El benefici d'olaparib respecte a placebo en SLP es va mantenir en els subgrups preespecificats, en diferent magnitud. El benefici d'olaparib va ser més probable en el subgrup de pacients amb RP a la QT prèvia respecte als pacients amb RC a la QT prèvia [HR 0,19 (IC 95% 0,11-0,34) *vs.* HR 0,35 (IC 95% 0,26-0,49), p interacció = 0,0643]. L'anàlisi de la SLP per part del comitè independent valida els resultats, tot i que l'avaluació independent no proporciona dades prou madures (38% dels esdeveniments). L'efecte favorable d'olaparib s'observa amb la separació de les corbes de Kaplan-Meier a partir dels 3 mesos.
- El benefici d'olaparib amb bevacizumab enfront de bevacizumab en SLP, es va mantenir en els subgrups preespecificats, en diferent magnitud a excepció del subgrup amb RH proficient que va mostrar absència de benefici [HR 1,0 (IC 95% de 0,75 a 1,35)]. Per altra banda, el benefici va ser menor en pacients amb absència de mutació en BRCA [HR 0,71 (IC 95% de 0,58 a 0,88)] respecte a pacients amb mutació en BRCA [HR 0,31 (IC 95% 0,20 a 0,47)] (p interacció = 0,0006). La major magnitud s'obté en el subgrup amb BRCA mutat 0,31 (de 0,20 a 0,47) i en el subgrup amb RH deficient 0,33 (de 0,25 a 0,45). L'anàlisi de la SLP per part del comitè independent valida els resultats, tot i no disposar de dades prou madures (46% dels esdeveniments).
- Per tant, per als tres tractaments, els subgrups que aconsegueixen una millora de més magnitud en la SLP són BRCA mutat, i en el cas de niraparib i olaparib amb bevacizumab també en RH deficient amb mutació o sense en BRCA. També s'observa un benefici estadísticament significatiu, tot i que de menys magnitud, únicament amb niraparib en les pacients amb RH proficient.

- Cap dels tractaments avaluats presenta dades madures de SG ni de SLP2.
- Cap dels iPARP ha mostrat millorar o empitjorar de forma significativa la qualitat de vida davant de placebo. En el context dels tractaments de manteniment és desitjable que les seves reaccions adverses no empitjorin la qualitat de vida.
- El perfil de seguretat de niraparib, olaparib en monoteràpia i olaparib en combinació amb bevacizumab es caracteritza per la toxicitat hematològica (més freqüent amb niraparib) i gastrointestinal, la fatiga i l'astènia, i addicionalment amb olaparib en combinació amb bevacizumab, la hipertensió. Es considera manejable.

- En el cas de niraparib, es va observar una major freqüència d'efectes adversos en el subgrup amb dosi inicial fixa respecte al subgrup amb dosi inicial individualitzada, així com una major freqüència de reduccions de dosi, interrupcions de tractament i interrupcions permanents de tractament. Tot i així, l'estudi no va ser dissenyat per detectar diferències en aquest sentit i no es poden extreure'n conclusions.
- Respecte als trastorns de la sang i del sistema limfàtic de grau ≥ 3, el tractament amb niraparib produeix amb molta freqüència (≥ 1/10) trombocitopènia, anèmia i neutropènia, mentre que olaparib causa anèmia, i olaparib en combinació amb bevacizumab causa hipertensió i anèmia. En aquest sentit, l'esdeveniment advers que va produir més reduccions de dosi o interrupcions de tractament de niraparib a l'estudi PRIMA va ser la trombocitopènia (31% i 3,7%, respectivament), en olaparib en l'estudi SOLO1 anèmia (16,9% i 2,3%, respectivament), i en olaparib en combinació amb bevacizumab en l'estudi PAOLA1 anèmia (18,5% i 3,6%, respectivament).
- De les precaucions que no són comunes als tres esquemes, cal destacar la hipertensió per niraparib i per bevacizumab.
- S'han notificat casos de síndrome mielodisplàstica i de leucèmia mieloide aguda en pacients tractades amb iPARP, amb una incidència < 1,5%. Cal tenir en compte que totes les pacients havien rebut prèviament QR amb platí i/o altres medicament que causen dany a l'ADN.
- La proporció de pacients que van haver de reduir la dosi o interrompre temporalment el tractament va ser més gran amb niraparib que amb olaparib o olaparib + bevacizumab. Per altra banda, olaparib en combinació amb bevacizumab va tenir una major proporció d'interrupcions permanents.
- Olaparib interacciona de forma significativa amb els inhibidors i els inductors moderats i potents del CYP3A.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 15 es presenten els costos del tractament amb els tres medicaments avaluats. El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos. Bevacizumab o conducta expectant es consideren els tractaments de referència.

Taula 15. Cost dels iPARP i de bevacizumab per al tractament de manteniment del càncer d'ovari en 1a línia

	Niraparib	Olaparib comp.	Bevacizumab (BS) + olaparib	Bevacizumab (BS)
Preu envàs†	100 mg, 56 càps.: 4.972,03 € 100 mg, 84 càps.: 7.458,05 €	100 mg, 56 comp. o 150 mg, 56 comp.: 2.395,38 €	Bevacizumab (BS) 25 mg/ml 16 ml: 1.003,99 Olaparib 100/150 mg 56 comp.: 2.395,38 €	Bevacizumab (BS) 25mg/ml 16 ml: 1.003,99
Preu unitat	88,79 €	42,77 €	1.046,76 €	1.003,99 €
Posologia més freqüent als AC[1,6]	200 mg/24 h	300 mg BID	Bevacizumab (BS): 15 mg/kg cada 21 dies Olaparib: 300 mg BID	Bevacizumab (BS): 15 mg/kg cada 21 dies*
Cost mensual**	5.382,23 €	5.186,00 €	8.872,04 €	3.686,04 €
Cost anual	64.586,81 €	62.231,97 €	106.464 €	44.233 €
Cost incremental¥	+64.586,81 €	+62.231,97 €	+62.231,97 €	Referència per a bevacizumab + olaparib

AC: assaig clínic; BID: dos cops al dia; càps.: càpsules; comp.: comprimits; d: dies; iPARP: inhibidors de poli ADP-ribosa polimerases.

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), setembre 2021 (PVL notificat %) – RD% (4% per a niraparib i bevacizumab, i 7,5% per a olaparib).
* S'ha considerat un pes mitjà de 62,5 kg. No s'ha considerat la reutilització de vials per als costos de tractament.
** Assumint que un any té 52 setmanes, i per tant, 4,33 setmanes/mes.
¥ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador. En el cas de niraparib i olaparib en monoteràpia s'ha considerat que el seu comparador és l'observació.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidates i de l'impacte pressupostari

L'estimació de pacients susceptibles a rebre el tractament prové de dades epidemiològiques obtingudes de la literatura científica, així com de dades proporcionades per les expertes consultades.

Aquesta estimació parteix de la incidència del càncer d'ovari a Catalunya, a la qual després se li apliquen els percentatges relatius als casos de càncer d'ovari epitelials, d'alt grau, d'estadis avançats i que responen a una primera línia de QT basada en platí. Posteriorment, el nombre de pacients resultant es subdivideix segons l'estatus del biomarcador en pacients BRCA mutat/HRD, pacients BRCAwt/HRD i pacients HRP o amb estatus HR no determinat. Finalment, s'apliquen els percentatges d'ús de cada tractament segons les dades publicades o proporcionades per les expertes consultades.

Taula 16. Estimació del nombre de pacients candidates al tractament de manteniment amb iPARP i bevacizumab per al càncer d'ovari en 1a línia a Catalunya

Incidència del càncer d'ovari a Catalunya[a]: 11,8/100.000 dones; **464 pacients**											
Càncer d'ovari epitelial, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari (90%[b]): **418 pacients**											
Càncer d'ovari epitelial d'alt grau (80%[c]): **334 pacients**											
Càncer d'ovari epitelial d'alt grau amb estadis III i IV (75%[d]): **251 pacients**											
Pacients amb càncer d'ovari epitelial d'alt grau amb estadis III i IV que responen a una primera línia de QT basada en platí (90%[e]): **226 pacients**											
BRCA mutat/HRD[f] (30%[g]): **68 pacients**					BRCA wt/HRD (20%[h]): **45 pacients**				HRP (35%) o HR no determinat (15%[i]): **113 pacients**		
Bevacizumab + olaparib (15%[j]): **10 pacients**	Bevacizumab monoteràpia (3%[k]): **2 pacients**	Olaparib (60%): **41 pacients**[l]	Niraparib (15%): **10 pacients**	Obsv. (7%[m]): **5 pacients**	Bevacizumab + olaparib (15%[l]): **7 pacients**	Bevacizumab monoteràpia (4%[k]): **2 pacients**	Niraparib (75%): **33 pacients**	Obsv. (6%[m]): **3 pacients**	Niraparib (26%[n]): **30 pacients**	Bevacizumab monoteràpia (62%[n]): **69 pacients**	Obsv. (12%[m]): **14 pacients**

Obsv.: observació.

a. ICO, 2018. IDESCAT 2021: 3.931.582 dones a Catalunya.

b. Colombo *et al.* 2019; Redondo Sánchez *et al.* 2017. La bibliografia diu que és > 90%. Per fer els càlculs s'ha considerat que és d'un 90% perquè no es disposa de més valors numèrics.

c. Redondo Sánchez *et al.* 2017. Freqüència del càncer d'ovari epitelial serós d'alt grau respecte al total d'epitelials: 70%-80%. Per fer els càlculs s'ha considerat que la freqüència del càncer d'ovari epitelial d'alt grau de qualsevol subtipus histològic és del 80% per dos motius: 1) no es disposa de la freqüència del càncer d'ovari d'alt grau dels subtipus histològics diferents als serós (endometrioide, de cèl·lules clares, mucinós), 2) el valor de la freqüència del càncer d'ovari epitelial considerat per fer els càlculs és inferior al real (vegeu b).

d. ICO-ICS Praxi CEO 2017.

e. Pennington *et al.* 2014.

f. L'estimació segons el laboratori de les pacients que quedarien fora de la resolució de la combinació olaparib més bevacizumab respecte la indicació per Catalunya és de 3 pacients (5% de les pacients BRCA mutades) donat que no presenten GIS>42 d'acord a l'EPAR del producte i per tant són pacients BRCAmut però HRP.

g. Segons els experts consultats, el 30% de càncers d'ovari epitelials, de trompes de Fal·lopi o peritoneals primaris d'alt greu i estadis avançats que responen a QTBP presenten BRCA mutat.

h. CHMP EPAR; Konstantinopoulos *et al.* 2015.

i. Segons els experts consultats i els assajos clínics PAOLA i PRIMA, aproximadament en un 15% de les pacients no es pot determinar l'estat de la recombinació homòloga.

j. Segons els experts consultats, en pacients amb alta càrrega tumoral que requereixin una resposta ràpida durant la quimioteràpia, es pot considerar iniciar quimioteràpia amb bevacizumab i després de la resposta afegir en la majoria de casos olaparib al manteniment.

k. En alguns casos on es considera iniciar quimioteràpia amb bevacizumab i després de la resposta, la pacient pot optar a seguir només amb bevacizumab monoteràpia si hi ha contraindicació o intolerància a rebre olaparib per al manteniment.

l. Assumpció feta a partir del nombre de pacients que van rebre olaparib en monoteràpia en el manteniment de primera línia en càncer d'ovari epitelial durant l'any 2021, dades RPT-MHDA (data de finançament del fàrmac: 1 d'abril de 2021)

m. Assumpció feta a partir de les consultes realitzades a l'experta. De totes les pacients amb HRD, un baix percentatge seguiria en observació per contraindicacions o intoleràncies.

n. Assumpció feta a partir de les consultes realitzades a l'experta. No es considera observació per a aquest grup de pacients.

Per al càlcul de pacients al segon i tercer any de l'impacte s'aplica una correcció tenint en compte els casos incidents en els anys 2 i 3, els casos prevalents i la mortalitat (Cleries *et al.* 2017). A partir d'aquesta, s'obté que la base anual de pacients amb càncer d'ovari epitelial d'alt grau amb estadis III i IV que responen a una primera línia de QT basada en platí correspon a 226 pacients l'any 1, 325 pacients l'any 2 i 421 pacients l'any 3.

A la taula 17 es presenta l'impacte pressupostari incremental estimat per als pròxims 3 anys del tractament de manteniment amb niraparib, olaparib en monoteràpia o olaparib en combinació amb bevacizumab per al càncer d'ovari en primera línia a Catalunya. En aquest impacte:

- Les quotes de mercat es calculen d'acord amb les pacients calculades en cada context descrit a la taula 16 per cada un dels anys de l'impacte. Aquestes es mantenen estables al llarg dels tres anys.

- Per a teràpies que contenen bevacizumab, es preveu el preu del biosimilar.

- Per a cada fàrmac avaluat es preveu la dosi més utilitzada en els AC. Aquest fet, permet incorporar potencials modificacions de la dosi (reduccions, interrupcions) durant el curs del tractament de manera general per a les pacients que reben cada teràpia.

- S'assumeix que les pacients incidents inicien tractament repartides de manera proporcional durant els dotze mesos de l'any.

- S'assumeixen les durades de tractament següents:

    - Niraparib: 22 mesos en BRCA mutat/HRD, 19 mesos en BRCA wt/HRD, 8 mesos en HRP i 13,8 mesos per HR no determinat (en aquest últim, s'assumeix el valor de mediana de SLP de la població global). Aquests valors es basen en la mediana de SLP en l'assaig pivota PRIMA.
    - Olaparib monoteràpia: 24 mesos, segons restricció de finançament.
    - Olaparib en combinació amb bevacizumab: 15 mesos per a bevacizumab, segons fitxa tècnica i durada en AC, i 24 mesos per a olaparib, assumint la mateixa durada que en la indicació finançada.

Taula 17. Estimació de l'impacte pressupostari del tractament de manteniment amb niraparib, olaparib en monoteràpia o olaparib en combinació amb bevacizumab per al càncer d'ovari en primera línia a Catalunya

	Any 1		Any 2		Any 3	
Escenari base (sense niraparib, olaparib ni olaparib + bevacizumab)	**N (%)**	**€**	**N (%)**	**€**	**N (%)**	**€**
Observació	68 (30%)	-	98 (30%)	-	126 (30%)	-
Bevacizumab	158 (70%)	3.815.053,88 €	228 (70%)	10.287.744,34 €	295 (70%)	14.143.344,69 €
TOTAL	**226**	**3.815.053,88 €**	**325**	**10.287.744,34 €**	**421**	**14.143.344,69 €**
Escenari potencial (amb niraparib, olaparib i olaparib + bevacizumab)	**N (%)**	**€**	**N (%)**	**€**	**N (%)**	**€**
Observació	22 (10%)	-	32 (10%)	-	41 (10%)	-
Bevacizumab	73 (32%)	1.769.300,35 €	105 (32%)	4.754.994,70 €	136 (32%)	6.539.039,22 €
Niraparib	73 (32%)	2.475.824,00 €	105 (32%)	6.528.640,24 €	136 (32%)	9.445.806,78 €
Olaparib	41 (18%)	1.410.591,37 €	59 (18%)	4.568.863,97 €	76 (18%)	7.436.720,70 €
Bevacizumab + olaparib	17 (8%)	1.029.156,65 €	24 (8%)	3.300.398,92 €	32 (8%)	5.314.352,02 €
TOTAL	**226**	**6.684.872,38 €**	**325**	**19.152.897,83 €**	**421**	**28.735.918,72 €**

Impacte pressupostari incremental	**2.869.818,49 €**	**8.865.153,49 €**	**14.592.574,03 €**
Impacte pressupostari incremental agregat	**26.327.546,01 €**		

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

S'inclouen les recomanacions dels medicaments en la indicació avaluada o les relacionades directament.

- SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2020)[25]

  En les pacients en estadi III-IV amb BRCA mutat i en resposta completa o parcial a la primera línia de QT basada en platí, olaparib (amb bevacizumab o sense) o niraparib estan recomanats com a tractament de manteniment (IA). Olaparib amb bevacizumab o niraparib estan recomanats en pacients amb RH deficient (IA). En pacients amb RH proficient es pot considerar l'ús de niraparib, tot i que bevacizumab segueix sent una alternativa raonable (IB).
- ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease (2019)[26]
  - Les pacients en qui els iPARP tenen més activitat són les que presenten mutacions en el BRCA1/2 (IA, consens 100%).
  - Els estudis actuals sobre la funció de la RH no es poden utilitzar per excloure pacients del tractament amb iPARP (IA, consens 100%).
- Escala ESMO de la magnitud de benefici clínic (ESMO-MCBS)[27]
  - Niraparib (*vs.* placebo, estudi PRIMA): població total 3/5, població RH deficient 3/5.
  - Olaparib (*vs.* placebo, BRCA mutat, estudi SOLO1): 4/5.
  - Olaparib + bevacizumab (*vs.* placebo + bevacizumab, estudi PAOLA1): població RH deficient amb BRCA mutat 3/5, població BRCA mutat 3/5, població RH deficient amb BRCA wt 3/5.
- NCCN Guidelines in Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal cancer (version 1.2021)[28]
  - En les pacients amb estadi II-IV en resposta completa o parcial a la primera línia de QT basada en platí i amb BRCA mutat, es recomana el tractament de manteniment amb olaparib o niraparib (I). Niraparib també es recomana en cas de BRCA nadiu o desconegut (2A).
  - En pacients amb estadi II-IV en resposta completa o parcial a la primera línia de QT basada en platí en combinació amb bevacizumab, es recomana el tractament de manteniment amb bevacizumab en combinació amb olaparib en pacients amb BRCA mutat (I), i en pacients amb BRCA nadiu o desconegut amb RH deficient (2A). També es recomana olaparib o niraparib en monoteràpia en el manteniment de la primera línia de QT basada en platí i bevacizumab i amb BRCA mutat (2A).
- Cancer Care Ontario. Guideline 4-18. Consolidation or maintenance systemic therapy for newly diagnosed stage II, III, or IV epithelial ovary, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma (2020)[29]

En les pacients en estadi III-IV amb BRCA mutat i en resposta completa o parcial a la primera línia es recomana tractament de manteniment amb olaparib. També es recomana niraparib independentment de l'estat mutacional de BRCA i del resultat de RH (recomanació feble). No es recomana bevacizumab en combinació amb olaparib.

Resum de les conclusions finals dels informes de posicionament terapèutic

Vegeu les condicions de finançament a la taula 1.

- Olaparib en monoteràpia (data de publicació: 05/05/2021)[30]
    - Les dades d'eficàcia i seguretat en la indicació avaluada s'extreuen de l'estudi SOLO1.
    - Olaparib retarda la progressió de la malaltia en una magnitud que es considera rellevant per a la pràctica clínica, tot i així, donada la immaduresa de la informació disponible s'haurà d'esperar a les dades de SG i de SLP2 per confirmar i quantificar la rellevància clínica del benefici.
    - Manquen dades en pacients amb ECOG ≥ 2, i l'evidència és limitada en pacients ≥ 75 anys, amb mutació somàtica del gen BRCA1/2 i en el subtipus histològic endometrioide.
    - Els esdeveniments adversos van aparèixer principalment en els primers tres mesos de tractament. Els més freqüents van ser nàusees, fatiga, vòmits, anèmia i diarrea, en línia amb el perfil de seguretat d'olaparib en altres estudis.
    - No es disposa de comparacions directes d'olaparib enfront de l'esquema de manteniment amb bevacizumab.
    - Lloc en terapèutica d'olaparib: tractament de manteniment de pacients adultes amb càncer d'ovari epitelial d'alt grau avançat (estadis FIGO III i IV), trompa de Fal·lopi o peritoneal primari amb mutació germinal o somàtica en els gens BRCA1/2, que presenten resposta (completa o parcial) després de completar la primera línia de QT basada en platí.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 18. Resum de les recomanacions d'altres organismes sobre els iPARP per al tractament de manteniment del càncer d'ovari en primera línia

	Niraparib	Olaparib	Olaparib + bevacizumab
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Canadà	29.04.2021 Niraparib aporta benefici clínic en comparació amb placebo en el tractament de manteniment de pacients adultes amb càncer epitelial avançat d'alt grau d'ovari, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, que estan en resposta completa o parcial a una primera línia de QT basada en platí. Aquesta recomanació es basa en la significació estadística i en la millora clínica significativa en la SLP, independentment de l'estat mutacional de BRCA, sense empitjorar la qualitat de vida i amb un perfil de toxicitat important però manejable. Es recomana el finançament condicionat a una millora en el cost-efectivitat. Niraparib està alineat amb les preferències de les pacients perquè és un tractament oral que retarda la progressió de la malaltia, no empitjora la qualitat de vida i compleix amb la necessitat no satisfeta d'una opció de tractament en pacients que són de tipus BRCA-*wt*. Es considera que niraparib és poc probable que sigui cost-efectiu en comparació amb la vigilància activa en la població global de l'estudi.[31]	5.12.2019 Olaparib aporta benefici clínic en comparació amb placebo en el tractament de manteniment de pacients adultes amb càncer epitelial avançat d'alt grau d'ovari, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, amb mutació BRCA (germinal i/o somàtica), que estan en resposta completa o parcial a una primera línia de QT basada en platí. Aquesta recomanació es basa en la significació estadística i en la millora clínica significativa en la SLP, sense empitjorar la qualitat de vida i amb un perfil de toxicitat manejable. Es recomana el finançament condicionat a una millora en el cost-efectivitat. Olaparib està alineat amb les preferències de les pacients perquè és un tractament oral que retarda la progressió de la malaltia, no empitjora la qualitat de vida i presenta reaccions adverses manejables. [32]	No es disposa de cap recomanació
Haute Autorité de Sante (HAS) França	03.03.2021 Es considera que niraparib en el tractament de manteniment de pacients adultes amb càncer epitelial avançat d'alt grau d'ovari, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, que estan en resposta completa o parcial a una primera línia de QT basada en platí presenta un benefici clínic (service médical rendu) important i un valor clínic afegit (amélioration du service médical rendu) menor. Es recomana el seu finançament amb una taxa de reemborsament del 100%.[33]	11.12.2019 Es considera que olaparib en monoteràpia per al tractament de manteniment de pacients adultes amb càncer epitelial avançat (FIGO III-IV) d'alt grau d'ovari, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, amb mutació BRCA1/2 (germinal i/o somàtica), que estan en resposta completa o parcial a una primera línia de QT basada en platí presenta un benefici clínic (service médical rendu) important i un valor clínic afegit (amélioration du service médical rendu) menor en comparació amb placebo. Es recomana el seu finançament amb una taxa de reemborsament del 100%.[34]	21.04.2021 Es considera que olaparib en combinació amb bevacizumab per al tractament de manteniment de pacients adultes amb càncer epitelial avançat (FIGO III-IV) d'alt grau d'ovari, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, amb RH deficient (per mutació BRCA1/2 i/o per inestabilitat genòmica), que estan en resposta completa o parcial a una primera línia de QT amb platí i bevacizumab presenta un benefici clínic (service médical rendu) important i un valor clínic afegit (amélioration du service médical rendu) menor en comparació bevacizumab en monoteràpia. Es recomana el seu finançament amb una taxa de reemborsament del 100%.[35]

	Niraparib	Olaparib	Olaparib + bevacizumab
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Anglaterra	17.02.2021 Dins del Cancer Drug Fund, es recomana l'ús de niraparib com una opció de tractament de manteniment de pacients adultes amb càncer epitelial avançat d'alt grau d'ovari, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, que estan en resposta completa o parcial a una primera línia de QT basada en platí. Només es recomana si es compleixen les condicions del Managed Access Agreement. El cost-efectivitat és incert per la curta durada de seguiment en l'estudi PRIMA. En conseqüència, no es pot recomanar el seu ús habitual al NHS. [36]	28.08.2019 Dins del Cancer Drug Fund, es recomana l'ús d'olaparib com una opció de tractament de manteniment en pacients amb càncer epitelial avançat (FIGO III-IV) d'alt grau d'ovari, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, amb mutació BRCA1/2, que estan en resposta a una primera línia de QT basada en platí. Només es recomana si es compleixen les condicions del Managed Access Agreement. El cost-efectivitat és incert perquè no hi ha diferències significatives en la SG entre olaparib i placebo. En conseqüència, no es pot recomanar el seu ús habitual al NHS. [37]	28.04.2021 Dins del Cancer Drug Fund, es recomana l'ús d'olaparib en combinació amb bevacizumab com una opció de tractament de manteniment en pacients amb càncer epitelial avançat (FIGO III-IV) d'alt grau d'ovari, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari quan: • hi ha hagut resposta completa o parcial a una primera línia de QT basada en platí i bevacizumab. I • el càncer està associat amb RH deficient • es compleixen les condicions del Managed Access Agreement. El cost-efectivitat és incert, en conseqüència, no es pot recomanar el seu ús habitual al NHS. [38]
Scottish Medicines Consortium (SMC) Escòcia	09.04.2021 S'accepta l'ús de niraparib al NHS Scotland en monoteràpia per al tractament de manteniment de pacients adultes amb càncer epitelial avançat (FIGO III-IV) d'alt grau d'ovari, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, que estan en resposta (completa o parcial) a una primera línia de QT basada en platí. La recomanació està subjecta a la disponibilitat d'un Patient Access Scheme o d'un preu de catàleg equivalent o inferior.[39]	08.11.2019 S'accepta l'ús d'olaparib al NHS Scotland en monoteràpia per al tractament de manteniment de pacients adultes amb càncer epitelial avançat (FIGO III-IV) d'alt grau d'ovari, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari, amb mutació BRCA1/2, que estan en resposta (completa o parcial) a una primera línia de QT basada en platí. La recomanació està subjecta a la disponibilitat d'un Patient Access Scheme o d'un preu de catàleg equivalent o inferior.[40]	Pendent publicació
Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG) Alemanya	25.02.2021 Es considera que existeixen manca de dades o dades inservibles de resultats en els qüestionaris EORTC QLQ i la presentació dels resultats d'esdeveniments adversos es considera incompleta. Per tant, es considera que no hi ha prou dades per avaluar el benefici afegit de niraparib en comparació amb placebo en pacients adultes amb càncer d'ovari epitelial avançat d'alt grau, que estan en resposta (completa o parcial) a una primera línia de QT basada en platí. En conseqüència, no hi ha cap indici d'un benefici afegit de niraparib.[41]	11.10.2019 No es demostra un benefici afegit d'olaparib en comparació amb placebo en pacients adultes amb càncer d'ovari epitelial avançat d'alt grau, amb mutació BRCA1/2, que estan en resposta (completa o parcial) a una primera línia de QT basada en platí. A causa del període d'observació relativament curt i dels pocs esdeveniments (olaparib: 21,2%; placebo: 20,6%), no hi ha resultats informatius sobre SG. La situació actual de les dades no permet establir un balanç benefici-risc, per tant, no es demostra un benefici afegit.[42]	No disponible en anglès (només alemany)

EA: esdeveniments adversos; NHS: National Health Service; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; wt: wild-type.

Bibliografia

1. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR-Extension. Lynparza® (olaparib). EMEA/H/C/003726/II/0023. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); abril 2019.

2. European Cancer Information System (ECIS). Data explorer.

3. Institut Català d'Oncologia (ICO)-Institut Català de la Salut (ICS): ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic del càncer epitelial d'ovari; novembre 2017 [citat juliol 2021].

4. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-Garcia J, Perez-Fidalgo JA, Varela MQ, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). Clin Transl Oncol [Internet]. 2094;23:961-8. Disponible a: https://doi.org/10.1007/s12094-020-02545-xDOI: 10.1007/s12094-020-02545-x

5. Board of Pharmacy Specialties (BPS). Epithelial ovarian cancer (including fallopian tube and primary peritoneal cancer). 2019.

6. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Zejula® (niraparib). EMEA/H/C/004249/II/0019. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); setembre 2020.

7. Llort G, Chirivella I, Morales R, Serrano R, Sanchez AB, Teulé A, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. Clin Transl Oncol. 2015;17(12):956-61. DOI: 10.1007/s12094-015-1435-3

8. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR-Extension. Lynparza® (olaparib). EMEA/H/C/003726/II/0035. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); setembre 2020.

9. Fitxa tècnica de Avastin® (bevacizumab). Roche Registration GmbH. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); febrer 2020.

10. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Dictamen de bevacizumab en combinació amb carboplatí i gemcitabina per al tractament del càncer d'ovari en recaiguda sensible a platí. Barcelona: Servei Català de la Salut, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2015 .

11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 1.2021 Ovarian Cancer; 2021 [consulta: setembre 2021].

12. Fitxa tècnica de Zejula® (niraparib). TESARO Bio Netherlands B.V. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); abril 2021.

13. Fitxa tècnica de Lynparza® (olaparib). AstraZeneca AB. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); abril 2021.

14. BIFIMED: Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Nomenclátor de noviembre de 2021. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

15. Medicines | European Medicines Agency.

16. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Zejula® (niraparib). Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA).

17. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Lynparza® (olaparib). Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA).

18. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Buscador para profesionales sanitarios. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

19. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS.

20. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2019;381(25):2391-402. Disponible a: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1910962?articleTools=trueDOI: 10.1056/NEJMoa1910962

21. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2018;379(26):2495-505. Disponible a: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1810858?articleTools=trueDOI: 10.1056/NEJMoa1810858

22. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2019;381(25):2416-8. Disponible a: chrome-extension://dagcmkpagjlhakfdhnbomgmjdpkdklff/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.nejm.org%2Fdoi%2Fpdf%2F10.1056%2FNEJMoa1911361%3FarticleTools%3DtrueDOI: 10.1056/NEJMoa1911361

23. Friedlander M, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Lisyanskaya A et al. Patient-centred outcomes and effect of disease progression on health status in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation receiving maintenance olaparib or placebo (SOLO1): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2021;22(5):632-42. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33862001/DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00098-X

24. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Zejula® (niraparib). EMEA/H/C/004249/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); setembre 2017. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zejula-epar-public-assessment-report_en.pdf

25. Redondo A., Guerra E., Manso L., Martin-Lorente C., Martinez-Garcia J., Perez-Fidalgo J.A. et al. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2020). Clin Transl Oncol. 2021;(23):961-8. DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-020-02545-x

26. Colombo N, Sessa C, Du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Ann Oncol. 2019;30(5):672-705. DOI: 10.1093/annonc/mdz062

27. European Society for Medical Oncology (ESMO). Guidelines. ESMO-Magnitud of Clinical Benefit Scale (MCBS) Score Cards. Gynaecological malignancies.

28. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal cancer. Version 1.2021.

29. Hirte H, Yao X, Ferguson SE, May T EL. Consolidation or maintenance systemic therapy for newly diagnosed stage II, III, or IV epithelial ovary, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2020 September 28. Program in Evidence-Based Care Guideline 4-18.

30. Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaparib (Lynparza®) para mantenimiento en primera línea de cáncer de ovario. IPT, 22/2021. V1. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); maig 2021.

31. pCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation. Niraparib (Zejula). pCODR 10224. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); abril 2021.

32. pCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation. Olaparib (Lynparza). pCODR 10174. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); desembre 2019.

33. Zejula (niraparib), inhibiteur de PARP (poly-ADP ribose polymérase). CT18956. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); març 2021.

34. Lynparza (olaparib), PARP inhibitor. CT17990. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); desembre 2019.

35. Lynparza (olaparib), PARP inhibitor. CT19027. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); abril 2021.

36. Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. TA673. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); febrer 2021.

37. Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. TA598. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); agost 2019.

38. Olaparib plus bevacizumab for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. TA693. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); abril 2021.

39. Niraparib tosylate monohydrate 100mg hard capsules (Zejula®). SMC 2338. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); abril 2021.

40. Olaparib, 100mg, 150mg, hard capsules (Lynparza®). SMC 2209. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); novembre 2019.

41. Niraparib (ovarian cancer-first-line maintenance) – Benefit assessment according to § 35a. (A20-98). Köln (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG); febrer 2021.

42. Olaparib (ovarian cancer-first-line maintenance) – Benefit assessment according to § 35a. (A19-56). Köln (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG); octubre 2019.