

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Olaparib (Lynparza®) para mantenimiento en primera línea de cáncer de ovario

IPT, 22/2021. V2

Fecha de publicación: 5 de mayo de 2021[†]

El cáncer de ovario es la quinta causa de muerte por cáncer y primera causa de muerte por neoplasia maligna ginecológica en Europa con incidencia estandarizada por edad de 16,7/100.000 y mortalidad de 10,7/100.000 mujeres en el año 2018 (1). En España en el año 2019, el cáncer de ovario ocupaba el séptimo lugar entre los tumores de la mujer con 3.548 nuevos casos(2). Añadido al hecho de que no existen métodos de diagnóstico precoz eficaces, es uno de los tumores con mayor dificultad diagnóstica en su etapa inicial, pues cursa con síntomas leves abdominales a menudo confundidos con procesos benignos. La elevada mortalidad se debe a que el 80% de las pacientes debutan con enfermedad avanzada, con tasas de supervivencia a los 5 años del 46% para todos los estadios y del 29% para el estadio avanzado. (3). El cáncer de ovario afecta mayoritariamente a mujeres postmenopáusicas con máxima incidencia entre los 50-75 años y una mediana de edad al diagnóstico de 63 años.

Entre los posibles subtipos histológicos la variante epitelial comprende el 90% de los casos y se subdivide según la clasificación de la World Health Organization (WHO) en las histologías serosa, mucinosa, endometriode, células claras, células transicionales y de células estromales. El cistoadenocarcinoma seroso es el más frecuente (60-80%) y agresivo, seguido por los subtipos endometriode, mucinoso y de células claras. Los tumores epiteliales de trompa de Falopio y peritoneal primario exhiben características y comportamiento clínico similar al tumor epitelial de origen ovárico lo que justifica que se traten de forma similar. El grado tumoral se determina en base a características tumorales arquitecturales, recuento de mitosis y atipia nuclear. El pronóstico del cáncer epitelial depende de la edad, el estadio de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), el estado funcional, el volumen de enfermedad residual después de la cirugía y la presencia de mutación en los genes BRCA1/2. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de las pacientes con cáncer avanzado es 18 meses y la supervivencia global de 45-50% a 10 años (4).

Uno de los factores de riesgo más relevantes del cáncer epitelial de ovario es la historia familiar. Adicionalmente, el 18% de los casos se deben a una susceptibilidad hereditaria (5), mayoritariamente causada por mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 asociados a riesgo acumulado de cáncer a los 80 años del 40% y 20%, respectivamente (6). La presencia de la mutación en estos genes se comporta como un factor pronóstico positivo, con mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global, especialmente en el caso de mutación del gen BRCA2 (7).

El tratamiento estándar del cáncer de ovario avanzado es la cirugía citorreductora seguida de un tratamiento de quimioterapia con platino (cisplatino o carboplatino) y un taxano, habitualmente paclitaxel por 6 ciclos (7,8,9). El impacto clínico de la enfermedad residual tras la

cirugía citorreductora se demuestra en tres estudios aleatorizados fase III multicéntricos que constatan el mejor pronóstico de las pacientes con resección quirúrgica óptima (1-10 mm) comparadas con aquellas con enfermedad residual macroscópica (> 1 cm)(10). Dado el beneficio en SLP y supervivencia global (SG) del volumen tumoral residual, distintas guías de práctica clínica establecen que el objetivo de la cirugía en cáncer epitelial de ovario es la citorreducción completa de toda la enfermedad macroscópica visible (9). Para los casos en los que la cirugía inicial no obtiene una resección completa, el tratamiento consiste en quimioterapia neoadyuvante, seguida de la cirugía de intervalo y quimioterapia adyuvante (8).

La quimioterapia de primera línea se administra hasta un máximo de 6 ciclos en base a la potencial toxicidad acumulativa neurológica, renal y hematológica y la ausencia de mejora en la evolución clínica de las pacientes(9). Bevacizumab está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes con estadios FIGO IIIB, IIIC y IV independientemente del estatus genético y, dada la no viabilidad de prolongar la quimioterapia está aprobado el uso posterior como monoterapia de mantenimiento, administrado cada 3 semanas (11).

A pesar del abordaje integral al diagnóstico y la alta sensibilidad del cáncer de ovario al platino y taxanos, la tasa de recaída es del 50% a 2 años y del 70% a 4 años (12), considerándose la enfermedad incurable. La información pronóstica en ese contexto se define por la sensibilidad o refractariedad al platino, dependiendo de si la recurrencia se produce antes o después de los 6 meses de la terapia con platino previa, o la presencia de mutación somática o germinal en los genes BRCA, lo que determinará el esquema posterior de tratamiento. A pesar de las opciones terapéuticas de la recaída, la mayoría de las pacientes fallecen en 3-4 años(13) lo que justifica el interés en optimizar el abordaje del tratamiento de primera línea.

Existen varios inhibidores de PARP, incluido el olaparib, aprobados para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial seroso recidivante sensible al platino, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario que responden (total o parcialmente) a la quimioterapia basada en platino. Olaparib es el primer inhibidor del PARP aprobado para el tratamiento de mantenimiento de primera línea.

OLAPARIB (LYNPARZA®)

Olaparib es inicialmente autorizado en diciembre del 2014 en su formulación en cápsulas en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con mutación en los genes BRCA1/2 germinal o somática diagnosticadas de cáncer epitelial seroso de alto grado de ovario, trompa de Falopio, o peritoneal primario, sensible a platino, en recaída y en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino (14,15). La dosis recomendada de olaparib es 400 mg (ocho cápsulas de 50 mg) administradas dos veces al día, equivalente a una dosis diaria total de 800 mg, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Olaparib también ha sido aprobado como monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado HER2 negativo con mutaciones BRCA1/2.

Posteriormente, en mayo del 2018, se aprueba la formulación en comprimido para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa o primario peritoneal avanzado (estadios FIGO III y IV) con independencia del estado mutacional BRCA, en recaída sensible a platino y en respuesta (completa o parcial) tras completar la primera línea de quimioterapia basada en platino.

En abril de 2019, olaparib en su formulación en comprimidos es autorizado como monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado HER2 negativo con mutaciones en BRCA1/2.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 19 de noviembre de 2019.

Finalmente, en junio del 2019, la formulación de olaparib en comprimidos recibió la aprobación para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación BRCA 1/2 (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino. El presente documento trata sobre esta nueva indicación.

La dosis recomendada de olaparib comprimidos es 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) administradas dos veces al día, equivalente a una dosis diaria total de 600 mg. El tratamiento puede ser interrumpido para tratar reacciones adversas y se puede considerar una reducción de la dosis. En el caso de la formulación en comprimidos, la reducción inicial es a 250 mg (un comprimido de 150 mg y otro de 100 mg) dos veces al día, y en caso de requerir un segundo nivel de reducción de dosis a 200 mg dos veces al día (dos comprimidos de 100 mg) (15). Las pacientes deben iniciar el tratamiento con olaparib no más tarde de transcurridas 8 semanas después de la finalización de la última dosis del régimen de quimioterapia con platino y pueden continuar hasta la progresión radiológica de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta completar 2 años (en pacientes sin evidencia de enfermedad radiológica, una vez completado este período). Las pacientes con enfermedad objetivable a 2 años de tratamiento quienes, a opinión del oncólogo, se beneficiarán de continuar la medicación, podrán continuar olaparib.

Farmacología

Olaparib es un inhibidor potente por vía oral de las enzimas poli ADP-ribosa polimerasa humanas (PARP-1, PARP-2 y PARP-3). Las PARP son necesarias para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN. Olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (RRH), que requiere los genes funcionales BRCA 1 y 2, es eficaz a la hora de reparar estas roturas del ADN. Sin embargo, en las células cancerígenas sin genes BRCA 1 o BRCA 2 funcionales, las roturas de la cadena doble no pueden ser reparadas a través de RRH, haciéndolas vulnerables a la inhibición de PARP por olaparib.

Eficacia (15, 16)

Los principales datos de eficacia y seguridad de olaparib en la indicación autorizada provienen del estudio pivotal de fase III SOLO1 que es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de olaparib controlado con placebo. Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de olaparib administrado en monoterapia (2 comprimidos de 150 mg dos veces al día) en pacientes con cáncer de ovario avanzado (estadios FIGO III-IV), trompa o peritoneal primario con mutación germinal o somática en los genes BRCA (BRCA1 o BRCA2), en respuesta a primera línea de quimioterapia basada en platino(16).

Los principales criterios de inclusión fueron la edad ≥ 18 años, el diagnóstico inicial de cáncer seroso o endometroide de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, avanzado (estadio FIGO III-IV) asociado a mutación documentada (deletérea o con pérdida de función) en los genes BRCA1/2, tras completar la primera línea de quimioterapia basada en platino (endovenosa o intraperitoneal). Las pacientes con estadio III debían haber sido intervenidas con intención citorréductora, de inicio o de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante, y aquellas con estadio IV, haber obtenido una biopsia al diagnóstico o en la cirugía de intervalo tras la quimioterapia neoadyuvante. Previamente a la aleatorización, las pacientes debían haber completado la quimioterapia de primera línea basada en platino (carboplatino o cisplatino) y estar, en opinión del

investigador, en respuesta clínica parcial (disminución de $\geq 30\%$ del volumen tumoral desde el inicio o en respuesta completa radiológica con elevación CA 125) o completa sin evidencia de progresión radiológica o sin ascenso del marcador CA 125 tras el tratamiento. Las pacientes con enfermedad estable en el escáner post-tratamiento de primera línea no se consideraron elegibles para el estudio. La quimioterapia basada en platino comprendía un mínimo de 6 y un máximo de 9 ciclos, aunque si ésta había sido suspendida anteriormente como consecuencia de toxicidad específicamente relacionada con el platino, las pacientes debían haber recibido un mínimo de 4 ciclos de quimioterapia. Las pacientes no debían haber recibido bevacizumab en primera línea de tratamiento, en combinación o como mantenimiento, ni ningún otro fármaco en investigación. Las pacientes fueron aleatorizadas en las 8 primeras semanas después del último día del último ciclo de quimioterapia. Las pacientes debían tener una bioquímica y función medular normal, medidas en los 28 días previos al inicio del estudio, un ECOG de 0-1, una expectativa de vida ≥ 16 semanas, ser postmenopáusicas o premenopáusicas no gestantes. El estudio fue diseñado para reclutar pacientes con BRCA1/2 mutado a nivel germinal (gBRCAm), según el laboratorio local o central, o mutación en los genes BRCA1/2 a nivel somático (sBRCAm), según determinación local.

Los principales criterios de exclusión fueron la presencia de variantes de significado incierto o polimorfismos, el estadio inicial (estadios I, IIA, IIB o IIC de la FIGO), la enfermedad estable o en progresión en el escáner post-tratamiento al final de la quimioterapia de primera línea, la historia previa de más de una intervención antes de la aleatorización, el diagnóstico y tratamiento para un estadio precoz de cáncer de ovario, trompa o primario peritoneal, la administración de quimioterapia previa por cualquier tipo de tumor abdominal o pélvico y el tratamiento previo con inhibidores PARP.

Se aleatorizaron 391 pacientes, mediante un esquema 2:1, a recibir 300 mg de olaparib (260 pacientes) o placebo (131 pacientes, de las cuales, una paciente se retiró antes de recibir la intervención), 2 comprimidos de 150 mg cada 12 horas, en las 8 semanas posteriores al último ciclo de quimioterapia. La duración de tratamiento era de 2 años en aquellas pacientes que alcanzaron una respuesta completa (RC) o hasta la progresión radiológica por RECIST 1.1, en aquellas pacientes con respuesta parcial (RP) Las pacientes fueron estratificadas según la respuesta a la primera línea de tratamiento con platino a criterio del investigador (RC o RP). La continuación del tratamiento más de 2 años se decidió después de evaluación clínica en la semana 108, en la que la paciente debía mantenerse con enfermedad estable. En caso de no evidencia de enfermedad a 2 años, el tratamiento debía suspenderse. Del total de pacientes incluidas, 387 eran portadoras de gBRCAm, 2 pacientes eran portadoras de sBRCAm y 2 pacientes portadoras de origen no especificado. El objetivo principal del estudio fue determinar la SLP a criterio del investigador según los criterios RECIST v1.1, del tratamiento con olaparib comparado con placebo. Como objetivos secundarios se analizaron la SG, SLP2 (tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión), el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión más temprana por criterios RECIST, progresión clínica o elevación del marcador CA 125 o muerte, el tiempo hasta la muerte, el tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión (SLP2), el tiempo desde la aleatorización hasta la primera terapia posterior o muerte (TFST, en inglés, *time to first subsequent therapy or death*), el tiempo desde la aleatorización hasta la segunda terapia posterior o muerte (TSST, en inglés, *time to second subsequent therapy or death*) y el tiempo hasta la suspensión del tratamiento o muerte (TDT, en inglés, *time to discontinuation of treatment or death*). También se utilizó como objetivo secundario la calidad de vida relacionada con la salud según el cuestionario TOI (Trial Outcome Index) que comprende valores

de 0 a 100 (siendo los valores altos relacionados con mejor calidad de vida y una diferencia de 10 puntos como clínicamente relevante) y el índice del Resultado del Ensayo de la Functional Assessment of Cancer Therapy- Ovarian o FACT-O (rango de 0-152), la eficacia de olaparib en pacientes con determinadas variantes patogénicas o probablemente patogénicas y la seguridad y tolerabilidad del mantenimiento con olaparib en este contexto clínico.

Las características basales estaban bien balanceadas entre ambas ramas. La mediana de edad fue 53 años en ambos brazos y la mayoría de las pacientes tenían un ECOG 0 (76,9% brazo olaparib y 80,2% brazo placebo). El tumor primario fue cáncer de ovario en más del 80% de las pacientes en ambas ramas. Respecto al estadio, 84,6% y 80,2% de las pacientes de ambas ramas, respectivamente, tenían un estadio III y el 15,4% y 19,8% un estadio IV. Un porcentaje importante de pacientes son intervenidas con citorreducción óptima (75% de las pacientes sometidas a cirugía de entrada y 82% de las tratadas con cirugía de intervalo). La histología más común fue la serosa (94,6%) a diferencia del subtipo endometriode, presente en el 3,5% de los casos (15 pacientes en la rama de olaparib y 1 en la de placebo). Todas las pacientes habían recibido una primera línea con quimioterapia basada en platino/paclitaxel y haber recibido al menos cuatro ciclos de tratamiento (6 ciclos para el 76% de las pacientes). El 82% de las pacientes de ambos brazos habían obtenido una RC a quimioterapia en el momento de la aleatorización. La mayoría de las pacientes (alrededor del 95%) obtuvieron niveles CA-125 dentro del rango normal. Respecto a las mutaciones BRCA, el brazo olaparib comprendía un 73% de portadoras BRCA1 frente al 69% del brazo placebo.

Tras una mediana de seguimiento de 40,7 meses (intercuartil 34,9-42,9) de las pacientes de la rama de olaparib y 41,2 meses (intercuartil 32,2-41,6) de las tratadas con placebo, el 47% y 27% de las pacientes de ambas ramas habían completado los 2 años de tratamiento, respectivamente y el 5,8% y 1,5% continuaba recibiendo tratamiento más allá de los 2 años, respectivamente. En el momento del análisis, con una madurez de los datos del 51%, la mediana de SLP no se alcanzó para la rama de olaparib y fue de 13,8 meses en la de placebo (HR 0,30 IC95% 0,23-0,41; $p < 0,0001$) siendo a 48 meses, de 52,6% en la rama de olaparib frente a 11,4% en la de placebo (Figura 1). Una posterior revisión central independiente aportó resultados similares (HR 0,28 IC95% 0,20-0,39; $p < 0,0001$) (Figura 1). El análisis por subgrupos según el criterio de estratificación de respuesta a la quimioterapia al inicio del estudio demostró beneficio consistente de SLP a favor de olaparib tanto para las pacientes en RC (HR 0,34 IC95% 0,24-0,47) (mediana no alcanzada en el grupo de olaparib frente a 15,3 meses en el brazo placebo) como RP (HR 0,31 IC95% 0,18-0,52) (30,9 meses brazo olaparib frente a 8,4 meses brazo placebo). A los 2 años del estudio, el 73,6% de las pacientes tratadas con olaparib seguían libres de progresión frente al 34,6% de las tratadas con placebo. En el análisis de subgrupos no se detectaron diferencias significativas en los grupos predefinidos.

Respecto a los objetivos secundarios, en el momento del análisis, los datos de SG son inmaduros (21% de eventos). La tasa de supervivencia a los 3 años fue de 84% en el brazo de olaparib y de 80% con el placebo (HR 0,95 IC95% 0,60-1,53; $p = 0,9$). La mediana de SLP2 (31% eventos) no se alcanza en la rama de olaparib y fue de 41,9 meses para la rama de placebo (HR 0,50 IC 95% 0,35-0,72; $p = 0,0002$) con un cross over del 35% a tratamiento con inhibidor de PARP en segunda línea.

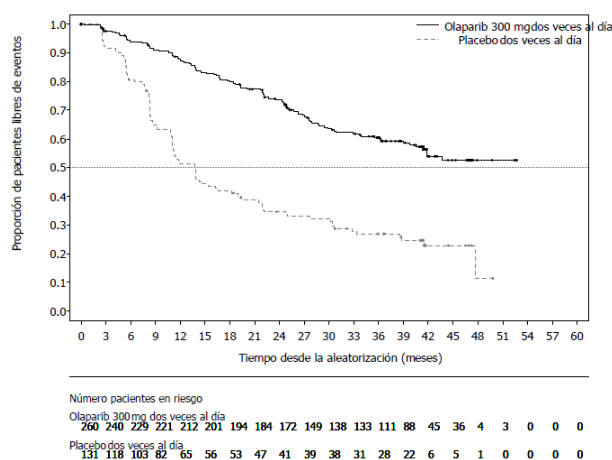
La mediana de TDT fue de 24,6 meses para la rama de olaparib y 13,8 meses para la de placebo (HR 0,63 IC 95% 0,51-0,79; $p < 0,0001$). Las medianas del TFST, con una madurez de los datos del 49%, fueron de 51,8 meses para la rama con olaparib y 15,1

meses para las pacientes tratadas con placebo (HR 0,30 IC 95% 0,22-0,40; $p < 0,0001$) y del TSST, con madurez de los datos del 36,6%, de 40,7 meses para la rama de placebo y no alcanzada para la de olaparib (HR 0,45 IC 95% 0,32-0,63; $p < 0,0001$). Entre las pacientes del estudio que progresaron al tratamiento, el 90,1% de las incluidas en la rama de olaparib y 92,5% de las tratadas con placebo recibieron tratamiento posterior de quimioterapia, en su mayoría con esquemas de platino (63,7% y 53,2%, respectivamente). El uso posterior de inhibidores de PARP en segunda línea y posteriores estaba permitido. La recibieron un 7,7% y un 37,4% de las pacientes del grupo de olaparib y placebo, respectivamente.

En el grupo de pacientes con evidencia de enfermedad en el momento de la aleatorización, la tasa de respuesta objetiva a olaparib fue superior (42,6% vs. 23,1%) con RC en el 27,8% de los casos frente al 11,5% en el brazo placebo y estabilizaciones, en el 48,1% de las pacientes tratadas con olaparib y el 50% de las tratadas con placebo. La mediana de tiempo hasta respuesta y su duración fue de 10,8 y 28,2 meses para la rama de olaparib frente a 5,4 y 8,6 meses en las pacientes tratadas con placebo.

En relación a la calidad de vida relacionada con la salud se realizó el análisis principal a los 24 meses obteniéndose un cambio respecto al basal de 0,3 puntos (IC95% -0,72 – 1,32) en el brazo de olaparib y 3,3 (IC95% 1,84 – 4,76) en el brazo placebo con una diferencia entre los brazos en la escala TOI de -3,00 (IC95% -4,8 – -1,2).

Figura 1: Supervivencia libre de progresión según la evaluación del investigador



Seguridad

Olaparib en monoterapia se asocia a reacciones adversas en grados leve o moderado (CTCAE grado 1 y 2) que generalmente, no requieren la suspensión del tratamiento. Los eventos adversos (EA) descritos (con una frecuencia de aparición mayor del 30%) en las pacientes tratadas con olaparib en el estudio SOLO 1, tras una mediana de duración de exposición a olaparib de 24,6 meses y hasta 30 días después de su finalización, fueron náuseas (77%), fatiga (41%), vómitos (40%), anemia (38%) y diarrea (34%). En la mayoría de los EA recogidos con una frecuencia mayor del 10%, la tasa de aparición de éstos en el brazo de olaparib fue superior que a la de placebo.

El 98,5% de pacientes tratadas con olaparib presentaron algún EA frente al 92,3% del grupo de placebo. Los EA grado ≥ 3 o EA graves (SAE), que ocurren en el 39,2% y 20,8% de las pacientes tratadas con olaparib, en contraste con el 18,5% y 12,3% de las

tratadas con placebo, fueron trastornos hematológicos: anemia (21,2%) y neutropenia (5%); gastrointestinales: diarrea (3,1%) y dolor abdominal alto (1,5%) y generales: fatiga/astenia (1,9%).

En el estudio SOLO1 hubo una mayor proporción de pacientes que interrumpieron el estudio por EA en el brazo de olaparib (51,9%) frente a placebo (16,9%). Las causas más frecuentes de interrupción en la rama de olaparib fueron anemia (21,9%), náuseas (13,5%), vómitos (9,6%), neutropenia (8,1%) y diarrea (5,8%). En el 28,5% de las pacientes de esta rama de tratamiento se procedió a una reducción de dosis, debido a anemia (16,9%), fatiga (3,8%), náuseas (3,8%) y neutropenia (3,5%).

Respecto a las suspensiones del tratamiento por EA nos encontramos en el brazo de olaparib un 11,5% frente a un 2,3% en el brazo placebo. En la mayoría de los casos, la suspensión se produce tras una exposición por un período ≥ 18 meses y entre sus causas figuran: fatiga (1,5%), anemia (2,3%) y náuseas (2,3%).

La frecuencia de aparición de cualquier EA, EA grado ≥ 3 , EA graves, EA que suponen interrupción y modificación de dosis en el ensayo SOLO1 fue comparable y estuvo en consonancia con las frecuencias de EA de olaparib descritas en otros estudios con la dosis de 300 mg (1.060 pacientes). También coincidieron los tipos de EA relacionados. No obstante, la frecuencia de suspensión del tratamiento y reducciones de dosis por EA en el ensayo SOLO1 fue superior a la registrada en la serie de pacientes incluidas en otros estudios con olaparib 300 mg (11,5% vs. 7,9%; 28,5% vs. 20,7%, respectivamente).

La mayoría de los EA aparecieron en los 3 primeros meses de tratamiento.

En el momento del análisis de SLP del estudio SOLO1, el 95% y 99% de las pacientes habían suspendido el tratamiento con olaparib y placebo, respectivamente. El 47,3% de las pacientes tratadas con olaparib suspendieron el tratamiento tras completar los 2 años marcados por el protocolo, frente al 26,9% de las pacientes tratadas con placebo. La causa más frecuente de finalización del tratamiento en el grupo placebo fue la progresión de la enfermedad.

Entre los EA, se identificó la disnea, como un nuevo EA asociado a olaparib (de etiología valorada como multifactorial) en 40 (15,4%) pacientes del brazo de olaparib comparado con el 6,2% de las tratadas con placebo a una mediana de tiempo de 5,72 meses (0,2-23) y en 2 casos, fue la causa de suspensión del tratamiento. Los EA gastrointestinales fueron muy comunes y conllevaron la suspensión de olaparib en el 2,3% (náuseas), el 0,8% (vómitos) y el 0,4% (dispepsia). Entre los hematológicos, la anemia, EA asociado a olaparib ampliamente reconocido, se presentó con una frecuencia del grado 3 del 21,5% en el estudio SOLO1. El 91,4% de las pacientes de la rama de olaparib y el 93,8% en la rama de placebo presentaron neutropenia grado ≤ 2 y en relación a la trombocitopenia, la mayoría presentaron un grado ≤ 2 , aunque fue motivo para interrumpir olaparib en 6 (2,3%) pacientes, con reducción de dosis en 4 de ellas y suspensión de este en 1 caso.

La mayoría de los SAEs de las pacientes incluidas en el estudio SOLO1, excepto 5 casos con olaparib y 2 con placebo, se resolvieron espontáneamente o tras la reducción de la dosis. Durante el seguimiento del estudio, 2 pacientes presentaron una leucemia mieloide aguda (LMA) y 1 paciente fue diagnosticada de neoplasia linfoproliferativa, todas después de tratamiento con olaparib. La información disponible sobre el total de 26 pacientes diagnosticadas de síndrome mielodisplásico (SMD)/LMA de los ensayos clínicos con olaparib en monoterapia (en los que se han tratado con olaparib más de 2.258 pacientes) describe 20 casos con un curso fatal, entre los que el SMD/LMA es la primera o segunda causa de muerte. La duración del tratamiento de olaparib varió en esta cohorte de pacientes entre < 6 meses y > 2 años y la mediana de tiempo desde la suspensión de olaparib y la muerte fue de 209 días. El estudio del efecto de la exposición a olaparib o el impacto de las terapias

posteriores en relación al diagnóstico de SMD/LMA en un análisis conjunto de las pacientes de los estudios SOLO1 y SOLO2 muestra una tasa superior de estos SAEs en la población del estudio SOLO2 y su mayor frecuencia entre las pacientes que no habían sido tratadas con olaparib. Estos resultados sugieren que el riesgo de SMD/LMA se relaciona más con la exposición al régimen de quimioterapia basado en platino que con olaparib. No obstante, no se puede descartar una relación causal con olaparib lo que obliga a continuar activamente el programa en curso de farmacovigilancia.

Otros de los riesgos importantes evaluados en el estudio SOLO1 fue el desarrollo de segundas neoplasias no hematológicas, que sucedieron en 5 (1,9%) pacientes de la rama de olaparib y 3 (2,3%) en la de placebo y el de neumonitis, comunicado en otros 5 (1,9%) casos de la rama con olaparib del estudio SOLO1, ambos de frecuencia superior al 1% descrito en la serie global de pacientes tratados con el fármaco. En el caso de la neumonitis, la información disponible reveló un curso leve o moderado y que no conllevó la suspensión del tratamiento.

Cuatro pacientes de la rama de olaparib del estudio SOLO1 fallecieron por causas no relacionadas con la progresión de la enfermedad, 2 por EA grave a ≥ 30 días después de la última dosis de tratamiento (leucemia mieloide aguda) y otras 2, por shock séptico en el contexto de un síndrome mieloproliferativo y suicidio, respectivamente.

En relación a las determinaciones analíticas del estudio SOLO1, los cambios en los parámetros hematológicos y bioquímicos fueron los esperables en el contexto del tratamiento con olaparib y aunque de relevancia clínica, fueron poco frecuentes ($< 1\%$) y de resolución espontánea. En el caso de la función renal sucede en los siguientes 30 días. Olaparib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática y renal graves. No es necesaria la reducción de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada ni con insuficiencia renal leve, sin embargo, la dosis se debe ajustar a 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Los datos de eficacia y seguridad de olaparib en pacientes ≥ 75 años y raza no caucásica son limitados.

El perfil y la incidencia de toxicidad por olaparib del subgrupo de pacientes con BRCAm fue similar a la observada en la población general.

Las pacientes tratadas con olaparib no presentaron un empeoramiento de su calidad de vida clínicamente relevante.

DISCUSIÓN

La extensión de la monoterapia con la formulación de olaparib en comprimidos para el tratamiento de mantenimiento de las pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa o peritoneal primario BRCA mutado, en respuesta a quimioterapia de primera línea basada en platino, se basa en los resultados del estudio SOLO1. Este estudio pivotal fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico investigó la eficacia de olaparib en este contexto clínico.

La dosis de olaparib de comprimidos de 300mg dos veces al día se basa en los resultados del estudio fase 1 (estudio 24)(17) en población con cáncer de ovario avanzado gBRCAm a la dosis recomendada para su indicación actual. Las pacientes del estudio SOLO1 completaron tratamiento con olaparib durante 2 años, si estaban en RC o hasta la progresión, si estaban en RP. En caso de toxicidad inaceptable el tratamiento debía suspenderse. El período de 2 años se determinó en base a la consideración del aumento de la mediana de SLP en la enfermedad avanzada de 13 a 21 meses y la asunción del beneficio clínicamente relevante de una potencial mejoría de 8 meses en la mediana de SLP con el mantenimiento de olaparib tras la primera línea. Mientras las pacientes en RC radiológica a la finalización de los 2 años suspendieron olaparib, aquellas pacientes con evidencia de enfermedad que en opinión del

investigador se seguirían beneficiando del tratamiento pudieron continuar olaparib más allá de este período.

En el momento del inicio del estudio SOLO1, el esquema de tratamiento de bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel seguidos de bevacizumab de mantenimiento estaba aprobado, en primera línea de cáncer de ovario (independientemente del estado mutacional de los genes BRCA) en estadios IIIB, IIIC-IV o terapia de recurrencia en enfermedad platinó sensible (18). Así mismo, también es recomendado por la ESMO, independientemente del estado BRCA, en pacientes con mal pronóstico (estadio IV o citorreducción subóptima) definido. Un meta-análisis de 5 ensayos en esta situación clínica no demuestra beneficio significativo en la población global, ni en SG (HR 0,94; IC95% 0,84-1,05), ni en SLP (HR 0,85; IC95% 0,70-1,02). Sí se alcanza en pacientes con alto riesgo de recaída, tanto en SG (HR 0,87; CI95% 0,77-0,99) como en SLP (HR 0,53; CI95% 0,45-0,63), resultados que hay que manejar con cautela porque proceden de un análisis exploratorio de subgrupos(19). Las diferencias en el diseño de los estudios en relación al esquema de combinación de bevacizumab con quimioterapia previo al inicio del mantenimiento, la duración del mismo (15 y 12 meses en contraste con los 24 meses del estudio SOLO1), el tamaño muestral, la selección de la población del estudio SOLO1 en base al biomarcador predictivo de respuesta a olaparib, el perfil de toxicidad y los limitados datos disponibles sobre la eficacia de bevacizumab en portadoras de BRCAm del subestudio del GOG-218, no permiten la comparación de la eficacia de bevacizumab y olaparib. En este subestudio, la adición de bevacizumab a carboplatino-paclitaxel en el subgrupo de 228 portadoras de BRCAm obtuvo un HR de 0,95 para SLP (IC95% 0,71-1,26) a diferencia del HR en las 581 mujeres no portadoras que fue de 0,71 (IC95% 0,60-0,85). Dada la debilidad estadística de la posible diferencia, la dudosa plausibilidad biológica y la carencia de otros datos para comprobar la consistencia del hallazgo, la eficacia de bevacizumab en estas pacientes es modesta y no exenta de incertidumbre. La reciente actualización de los datos de SG del estudio global de población del estudio GOG-218 no detecta diferencias en la rama de mantenimiento con bevacizumab y las mutaciones en BRCA1/2 no son predictivas de la actividad de este fármaco(20). Teniendo en cuenta estos resultados y la mayor información disponible en pacientes con BRCAm para olaparib, en espera de obtener información sobre su impacto en SG, éste último parece ser la opción terapéutica preferente en esta situación.

Los resultados del estudio SOLO1 reflejan parcialmente la práctica clínica al incluir una proporción de pacientes de ambas ramas (3,5% olaparib y 8,4% placebo) que progresan en los primeros 6 meses después de quimioterapia de primera línea basada en platino pero a su vez consistente con las características propias de la población con gBRCAm entre las que se espera que el 15% de las pacientes tengan un intervalo libre de platino después de la quimioterapia de primera línea menor a 6 meses y una mediana de edad 10 años inferior a la edad de diagnóstico del cáncer de ovario esporádico. Además, en este estudio casi el 80% de la población de ambos brazos tenían un buen estado funcional (ECOG = 0).

El estatus mutacional de BRCA diagnosticado localmente es validado por el laboratorio central, excepto en tres pacientes que inician el estudio como gBRCAm (local) que son posteriormente valoradas como negativas, dos como gBRCA wild type y una como portadora de una variante de significado incierto. La prevalencia de pacientes con gBRCAm del estudio SOLO1 (27,3%) es superior a la de pacientes de otros estudios en primera línea (15,5-19%) y a la de pacientes sBRCAm, justificada por la falta de disponibilidad de este método de análisis en el laboratorio local de los centros participantes. En base a los datos de frecuencia de sBRCAm en pacientes en RC a primera línea de quimioterapia (6,4-8,4%), entre

las 611 pacientes no elegibles para el estudio por ser gBRCAm negativas, un número de ellas (39-51) podrían haber contenido un tumor con sBRCAm.

El estudio SOLO1 alcanza su objetivo principal al demostrar el beneficio de olaparib en alargar la SLP a criterio del investigador de olaparib, con mediana no alcanzada tras 40,7 meses de mediana de seguimiento, frente a placebo (mediana de SLP de 13 meses) con una reducción de riesgo de progresión o muerte del 70% (HR 0,30 IC95% 0,23-0,41; $p < 0,0001$) validado por la evaluación radiológica central ciega e independiente (HR 0,28 IC95% 0,20-0,39; $p < 0,0001$) aunque limitada exclusivamente al momento de corte del estudio en el que el 51,5% de las pacientes de la rama de olaparib y el 24,4% de la de placebo estaban libres de progresión. En ambos análisis de SLP, las curvas de Kaplan Meyer muestran el efecto favorable de olaparib con separación de estas a partir de los 3 meses.

El beneficio infraestimado de olaparib en el estudio SOLO1 (HR 0,62), planificado según los resultados del estudio 19 sobre población pretratada con enfermedad avanzada, junto a la tasa de discrepancias observadas entre la valoración de la progresión a criterio del investigador y central, justifican las enmiendas al protocolo en relación al número de eventos necesarios para el análisis del objetivo principal. Sin embargo, el estudio sí considera la proporción de pacientes con enfermedad residual (21% en el brazo de olaparib y 22% en el brazo de placebo), con valor pronóstico en el contexto de primera línea, y las medianas de SLP en pacientes BRCAm (sin mantenimiento) de 19,6-30,2 meses desde el diagnóstico, según estudios previos. Teniendo en cuenta las definiciones de PFS y la enfermedad residual tras la quimioterapia, la mediana de PFS de 13,8 meses observada en SOLO1 para el brazo control se considera consistente con la literatura. Los análisis de sensibilidad y adicionales a la SLP validan el beneficio de olaparib de mantenimiento y el análisis de subgrupos predefinido muestra el beneficio de olaparib para todos ellos siendo consistentes con el resultado global del ensayo.

Aunque la mediana de SLP no se alcanza en la rama tratada con olaparib como objetivo principal, no está prevista su estimación precisa en el futuro. Los resultados del análisis primario y de sensibilidad para la estimación de la SLP justifican la duración del mantenimiento de 2 años, independientemente del estado de la enfermedad al inicio del estudio (RC o RP), y los referidos a las pacientes con enfermedad residual al principio del mantenimiento que presenten estabilidad también corroboran su prolongación más allá de 2 años. El beneficio en SLP se reproduce para SLP2, con un HR 0,50 (IC95% 0,35-0,72), aunque los datos son inmaduros (31% de eventos) y probablemente sobrerrepresenta las pacientes con tumores de baja sensibilidad a platino y corta duración de respuesta. La SLP2 también podría estar influenciada por el criterio de elevación del marcador CA125, como biomarcador de progresión de la enfermedad.

En el momento del análisis la inmadurez de los datos impide completar la comparación entre las ramas de tratamiento en relación a la SG, en las que no se alcanza la mediana para ninguna de las ramas de tratamiento, por lo que no se muestra el beneficio clínico del tratamiento. El estudio está en curso hasta junio de 2023.

Los análisis exploratorios de eficacia de olaparib como la prolongación de la duración del tratamiento (24,6 vs. 13,8 meses), el tiempo hasta el primer tratamiento posterior (51,8 vs. 15,1 meses) y la mediana de tiempo hasta el segundo tratamiento posterior no alcanzada de las pacientes de la rama de olaparib vs 41,9 meses en la rama placebo demuestran la capacidad de respuesta a los tratamientos posteriores después del mantenimiento con olaparib en primera línea. Adicionalmente, los resultados del estudio SOLO1, muestran la tendencia positiva del retraso de la segunda progresión tras el retratamiento con inhibidor de PARP, aunque los datos de

eficacia y seguridad de dicho abordaje tras la progresión a primera línea o posteriores son demasiado inmaduros al respecto.

El número de eventos sucedidos para el análisis del tiempo hasta la progresión por RECIST 1.1, elevación de CA125 o muerte en el momento del análisis, es inferior para la rama de olaparib comparada con placebo (39,2% vs 74%), con mediana no alcanzada para olaparib vs 12 meses para el placebo.

Respecto a la modificación de calidad de vida respecto a la basal, en ninguno de los brazos se detectó un cambio clínicamente relevante. Además, la información derivada de los análisis exploratorios, tras numerosas modificaciones del protocolo sobre el tipo y análisis, demuestran las altas puntuaciones basales, derivados de la poca sintomatología causada por la enfermedad postquimioterapia y de los momentos escogidos para su valoración.

Los resultados no prespecificados en las dos únicas pacientes con sBRCAm incluidas en el estudio SOLO1, no son suficientes para comparar el perfil de eficacia entre pacientes con mutación somática o germinal, aunque en base al robusto racional biológico, se esperaría una actividad de olaparib similar. Adicionalmente, a pesar de que en el estudio SOLO1 el análisis exploratorio del número de eventos para la estimación de la SLP y SLP2 en las pacientes con histología no serosa, mostró resultados de eficacia de olaparib sesgados por el limitado número de pacientes, de acuerdo a los resultados de los estudios SOLO1 y SOLO2, en pacientes con el subtipo endometrioide de alto grado y al mecanismo de acción de olaparib, podrían justificar una indicación no restringida al subtipo seroso.

La información sobre el perfil de seguridad de olaparib como monoterapia a 300mg dos veces al día del estudio SOLO1 son coherentes con los datos recogidos en 1060 pacientes con la dosis de 300 mg y con el global de 1.826 pacientes con tumores sólidos tratados con olaparib en monoterapia. En el estudio el 98,5% de las pacientes experimenta algún EA, en su mayoría en los primeros 3 meses de tratamiento. De forma similar a la serie global, los EA del estudio SOLO1 más comunes son las náuseas (77,3%), fatiga (40,8%), vómitos (40%), anemia (38,1%) y diarrea (34,2%) excepto las náuseas y diarrea, que resultan más frecuentes que en la serie global (64,3% y 26,6%, respectivamente). Para la mayoría de los EA referidos su frecuencia fue superior en la rama de olaparib frente a placebo, entre los que destaca la disnea como un nuevo EA relacionado con olaparib, en su mayoría de severidad leve o moderada y de origen multifactorial, junto a otros previamente relacionados con olaparib como náuseas, fatiga o anemia. Entre los EA descritos del estudio SOLO1 destacan neutropenia, trombocitopenia, leucopenia y dolor abdominal, como especialmente frecuentes en las pacientes de este estudio.

Los EA grado ≥ 3 de la rama de olaparib del estudio SOLO1 fueron más frecuentes que en la rama de placebo y similares en frecuencia frente a la serie global (39,2 y 38%, respectivamente), destacando la anemia (21,4%), neutropenia (5%) y la diarrea (3,1%). De forma similar, las suspensiones y reducciones de dosis fueron más comunes en la rama de olaparib que en la rama de placebo y también superiores a las descritas en el global de pacientes tratadas con olaparib en el contexto de ensayo clínico, debido probablemente a la prolongación de la mediana de exposición a olaparib de las pacientes del estudio SOLO1. Pese a la infrecuencia de SMD/LMA descrita en los ensayos con olaparib, el curso fatal de los afectados obliga a su consideración y vigilancia a corto y largo término.

CONCLUSIÓN

Los datos de eficacia y seguridad de olaparib en la indicación evaluada se extraen del estudio el SOLO1, que aporta evidencia del beneficio en términos de SLP estadísticamente significativo (HR 0,30; IC95% 0,23-0,41; $p < 0,0001$) que obtienen las pacientes

portadoras de BRCA mutado con carcinoma epitelial de ovario, trompas de Falopio o peritoneal primario de alto grado, estadios FIGO III-IV tratadas con olaparib en monoterapia de mantenimiento en respuesta de la enfermedad (completa o parcial) a la primera línea de quimioterapia basada en platino. De este modo, olaparib retrasa la progresión de la enfermedad en una magnitud que es relevante para la práctica clínica; sin embargo, dada la inmadurez de la información disponible habrá que esperar a los datos publicados de SG y SLP2 para confirmar y cuantificar la relevancia clínica del beneficio.

Estos resultados fueron en general consistentes en todos los subgrupos analizados. Se carece de datos en pacientes con un estado funcional (ECOG) de 2 o superior y la evidencia es limitada en pacientes de edad ≥ 75 años, con mutación somática del gen BRCA1/2 y en el subtipo histológico endometrioide.

Se deberá iniciar la terapia de mantenimiento en un plazo inferior a 8 semanas de terminar la 1ª línea con platinos. El tratamiento se prolongará hasta los 2 años, en ausencia de progresión de la enfermedad, y se continuará, si se objetiva una respuesta parcial.

Los eventos adversos fueron consistentes con los observados con el uso de olaparib en recaída. Los eventos adversos que requirieron interrupción, reducción de dosis o suspensión del tratamiento fueron frecuentes y aparecieron principalmente en el inicio del tratamiento (0-3 meses). Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas, fatiga, vómitos, anemia y diarrea, en línea con el perfil de seguridad de olaparib de otros estudios.

No se dispone de comparaciones directas de olaparib frente al esquema de mantenimiento con bevacizumab y las diferencias en el diseño de los estudios pivotales dificultan la comparación indirecta ajustada de ambos medicamentos; sin embargo, teniendo en cuenta la mayor solidez de los datos de eficacia disponibles en las pacientes portadoras de BRCA mutado, olaparib se posiciona como opción preferente. Su lugar en la terapéutica es el tratamiento de mantenimiento en pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), trompa de Falopio o peritoneal primario con mutación germinal o somática en los genes BRCA1/2, que presenten respuesta (completa o parcial) tras completar la primera línea de quimioterapia basada en platino.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección general de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha incluido en la prestación farmacéutica del SNS la nueva indicación de LYNPARZA® (olaparib) como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación BCRA1/2 (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial), tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino” con las siguientes condiciones de financiación:

- Su uso se limitará en pacientes que hayan sido tratadas con al menos 6 ciclos de QT basada en platino y que no hayan sido tratadas con bevacizumab previamente.

- El tratamiento deberá limitarse a un máximo de 24 meses.

La elección entre LYNPARZA y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>. ECIS - European Cancer Information System.
2. Las cifras del cáncer en España, 2019. Sociedad Española de

- Oncología Médica (SEOM), www.seom.org
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(1):7–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21442>
 4. Zhao X, Peng H-L, Zhong Q, Hwang W-T, Zhang L. Effects of BRCA1 - and BRCA2 -Related Mutations on Ovarian and Breast Cancer Survival: A Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2014;21(1):211–20.
 5. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):482–90.
 6. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K, Mooij TM, Jervis S, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. 2017;317(23):2402–16.
 7. Xu K, Yang S, Zhao Y. Prognostic significance of BRCA mutations in ovarian cancer: an updated systematic review with meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2016;8(1):19–23. Available from: <http://www.oncotarget.com/abstract/12306%5Cn>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27690218>
 8. NCCN Clinical Practice Guidelines in ONcology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. 2019;(Version 1.2019 — March 8, 20). Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
 9. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2013;24(suppl 6):vi24–32. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdt333>
 10. Bois A Du, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the arbeitsgemeinschaft gynaekologische onkologie studien-gruppe ovarialkarzin. *Cancer*. 2009;115(6):1234–44.
 11. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Avastin® (bevacizumab). Available from: http://www.ema.europa.eu/documents/productinformation/avastin-epar-product-information_es.pdf
 12. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ BR, AI LS et. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:34–43.
 13. Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. Vol. 10, *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2013. p. 211–24.
 14. Ficha Técnica de Lynparza. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_es.pdf
 15. EPAR de Lynparza correspondiente disponible en : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-x-0016-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf
 16. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol Surv*. 2019;74(2):86–7.
 17. Mateo J, Moreno V, Gupta A, Kaye SB, Dean E, Middleton MR, et al. An Adaptive Study to Determine the Optimal Dose of the Tablet Formulation of the PARP Inhibitor Olaparib. *Target Oncol* [Internet]. 2016;11(3):401–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11523-016-0435-8>
 18. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484–96.
 19. Wu YS, Shui L, Shen D, Chen X. Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer : an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2017;8(6):10703–13.
 20. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019;JCO.19.01009. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.01009>



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha

Teresa Ramón y Cajal

Servicio de Oncología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.