

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/63/2022**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Zejula® (niraparib) en tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino

Fecha de publicación: 11 de julio de 2022

INTRODUCCIÓN

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 2021, el cáncer de ovario ocupa el noveno lugar entre los tumores de la mujer con 3.659 nuevos casos, y el quinto con mayor mortalidad (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 de alto grado es el más frecuente (60-80%) y agresivo, seguido por los subtipos endometriode, mucinoso, de células claras y seroso de bajo grado. 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). 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 sin enfermedad residual comparadas con aquellas con enfermedad residual macroscópica (9). 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 (10). 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). En cuanto a la quimioterapia de primera línea en cáncer avanzado, esta se administra hasta un máximo de 6 ciclos en base a la potencial toxicidad acumulativa neurológica, renal y hematológica, así como la ausencia de mejora en la evolución clínica de las pacientes (10).

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. Dada la no

viabilidad de prolongar la quimioterapia, bevacizumab está aprobado también para 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, como olaparib, rucaparib y niraparib, aprobados para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial recidivante sensible al platino, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario que responden (total o parcialmente) a la quimioterapia basada en platino (14). El niraparib está indicado concretamente para pacientes con cáncer de ovario epitelial seroso y olaparib y rucaparib para cáncer epitelial. Además, olaparib está indicado y financiado en el tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA. Niraparib tiene aprobada esta indicación independientemente de la mutación BRCA, nueva indicación objeto de este IPT.

NIRAPARIB (ZEJULA®)

Niraparib fue anteriormente autorizado por la EMA, en noviembre del 2017, como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, recidivado, sensible a platino que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia con platino. Esta indicación es independiente del estado mutacional de BRCA (15).

La sensibilidad al platino se define como la respuesta completa o parcial de más de 6 meses de duración de la penúltima administración de terapia basada en platino. La paciente elegible para tratamiento con niraparib debe encontrarse en respuesta completa o parcial tras completar quimioterapia basada en platino (15).

La dosis recomendada de niraparib para dicha indicación es 300 mg (tres cápsulas de 100mg) una vez al día que deben ingerirse enteras, no deben masticarse o aplastarse. Se puede considerar la administración de una dosis inicial de 200 mg en las pacientes con un peso inferior a 58 kg (15).

En octubre de 2020, la EMA aprueba niraparib para el tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompas de Falopio o

peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino (16).

Niraparib se presenta como cápsulas de 100 mg para administración oral. La dosis de inicio recomendada de niraparib es de 200 mg (dos cápsulas de 100 mg), una vez al día. Sin embargo, para aquellas pacientes que pesan ≥ 77 kg y tienen un recuento de plaquetas al inicio del tratamiento $\geq 150.000/\mu l$, la dosis de inicio recomendada de niraparib es de 300 mg (tres cápsulas de 100 mg), una vez al día. No es necesario el ajuste en personas de edad avanzada, insuficiencia renal leve a moderada ni en insuficiencia hepática leve (16).

Farmacología

Niraparib es un inhibidor de las enzimas poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), PARP-1 y PARP-2, que cumplen una función en la reparación del ADN. Los estudios in vitro han demostrado que la citotoxicidad inducida por niraparib puede suponerla inhibición de la actividad enzimática de la PARP y un aumento de la formación de complejos de PARP-ADN que tienen como resultado el daño del ADN, apoptosis y muerte celular. Se observó un aumento de la citotoxicidad inducida por niraparib en líneas de células tumorales con o sin deficiencias en los genes supresores de los tumores de cáncer de mama BRCA1 y 2. En tumores de xenoinjerto derivados de pacientes (PDX) con cáncer orotópico, de ovario epitelial seroso de alto grado, que crecieron en ratones, se ha demostrado que niraparib disminuye el crecimiento tumoral en las mutaciones BRCA 1 y 2, en BRCA no mutadas pero deficiente en recombinación homóloga (HR) y en tumores que son BRCA no mutadas y sin deficiencia detectable de HR (16).

Eficacia (17)

Los principales datos de eficacia y seguridad de niraparib en la indicación autorizada provienen del estudio pivotal PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (PRIMA), fase III, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo 2:1 que evaluó la eficacia y seguridad de niraparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario, de trompas de Falopio o primario de peritoneo (denominado colectivamente cáncer de ovario) avanzado (estadios III-IV) tras completar la primera línea de quimioterapia basada en platino.

Las pacientes incluidas debían ser mayores de 18 años cáncer de ovario, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, con diagnóstico histológico seroso o endometriode de alto grado o predominantemente seroso o endometriode de alto grado, en estadio III o IV de acuerdo con los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Las pacientes debían haber logrado una respuesta completa o parcial al régimen de primera línea basado en platino y debían haber recibido entre 6 y 9 ciclos (incluyendo al menos 2 ciclos postoperatorios, en caso de cirugía de intervalo tras

quimioterapia neoadyuvante). Además de tener una respuesta completa o parcial definida por el investigador tras 3 o más ciclos de terapia, debían presentar un nivel de CA-125 en rango normal o una disminución mayor al 90% de CA-125 durante la terapia de primera línea que fuese estable durante al menos 7 días. Las pacientes que habían recibido cirugía citorreductora primaria (PDS), quimioterapia intraperitoneal (IP) o quimioterapia neoadyuvante (NACT) fueron elegibles y las pacientes debían presentar un ECOG 0 o 1(17).

Se excluyeron las pacientes con subtipos mucinosos o de células claras de cáncer de ovario epitelial, carcinosarcoma o cáncer de ovario indiferenciado; con enfermedad en estadio III que tuvieron citorreducción completa (es decir, sin enfermedad residual visible) después de la cirugía citorreductora primaria y las pacientes que se habían sometido a más de dos cirugías de citorreducción. Se excluyeron a las pacientes que habían recibido tratamiento previo con inhibidores de la PARP, bevacizumab como terapia de mantenimiento (las pacientes que habían recibido bevacizumab con quimioterapia no fueron excluidas del estudio) o si presentaban enfermedad cerebral o leptomeníngea sintomática, no controlada o no tratadas (17).

Se realizó a todas las participantes la prueba de deficiencia de recombinación homóloga central para la aleatorización, ya que era un factor de estratificación. El estado de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) se determinó en el cribado mediante muestras tumorales, con la prueba de deficiencia de recombinación homóloga myChoice(MyriadGenetics, Inc; que cuantifica la inestabilidad genómica del tumor y, en paralelo, detecta y clasifica variantes en BRCA1 y BRCA2)(17).

Las pacientes se aleatorizaron en las 12 semanas tras el primer día del último ciclo de quimioterapia y tras obtener el resultado del test HRD. La aleatorización se estratificó según la mejor respuesta durante el régimen de platino de primera línea (respuesta completa versus respuesta parcial), quimioterapia neoadyuvante (NACT) (Sí vs No); y el estado de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) [positivo (HR deficiente) vs negativo (HR competente) o no determinado]. Del total de 733 pacientes aleatorizados (728 recibieron tratamiento del estudio), 484 se asignaron al brazo experimental y 244 al brazo control. De los 728 pacientes del estudio, 473 sujetos (315 niraparib y 158 placebo) se aleatorizaron según el esquema de tratamiento del protocolo inicial a recibir 300mg de niraparib o placebo diariamente en ciclos de 28 días, constituyendo el grupo denominado “Dosis inicial fija (DIF)”. Mientras que tras la segunda enmienda del protocolo, 255 pacientes (169 niraparib y 86 placebo) se aleatorizaron a recibir dosis individualizada de 200mg o 300mg de niraparib o placebo diarios de forma continuada en ciclos de 28 días, constituyendo el denominado grupo “dosis inicial individualizada (DII)”, basado en el peso del paciente y el recuento plaquetario (peso <77kg y/o<150,000 plaquetas basales: dosis inicial 200mg de niraparib o placebo), esta enmienda se basa en los resultados del estudio NOVA, ensayo clínico fase III aleatorizado (2:1), doble ciego y

controlado con placebo, que comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con niraparib en pacientes con cáncer de ovario de alto grado, recurrente tras al menos dos esquemas con platino y en respuesta al último régimen basado en platino(15). La duración del tratamiento fue hasta progresión de la enfermedad, muerte o toxicidad inaceptable. De las 315 pacientes tratadas con niraparib el grupo dosis inicial fija, 243 (77%) no cumplían los criterios para tratamiento con 300mg diarios de niraparib. Del total de pacientes aleatorizadas a recibir la DII (255 pacientes), 238 recibieron correctamente la dosis de acuerdo a su peso y recuento plaquetario. De las 156 pacientes en tratamiento con niraparib del grupo de DII, 122 se asignaron a dosis 200mg según esta enmienda (17). Los análisis mostraron que era principalmente el criterio del peso corporal el que determinaba qué pacientes iban a recibir 200 y 300 mg en el estudio PRIMA, mientras que el criterio del recuento de plaquetas solo influía en la dosis en el 2% de los pacientes.

Se permitió reducción de la dosis para aquellas pacientes cuya dosis inicial era de 300mg al día a 200mg y posteriormente a 100mg. Para aquellas pacientes cuya dosis inicial era 200mg se permitió reducción de dosis a 100mg. Asimismo, se permitió aumentar la dosis de 200mg a 300mg para aquellas pacientes con dosis inicial de 200mg si no habían requerido interrupción o discontinuación del tratamiento tras los dos primeros ciclos (17).

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de evaluación de progresión por revisión central independiente enmascarada (RCIE) determinada por criterios RECIST (version1.1) o muerte por cualquier causa en ausencia de progresión. Las variables secundarias más relevantes fueron supervivencia global (SG) definida como tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, tiempo hasta progresión CA-125, tiempo hasta la primera terapia posterior y supervivencia libre de progresión 2 (tiempo hasta la progresión de la siguiente terapia anticancerosa o muerte). También se utilizó como variable secundaria los resultados notificados por los pacientes (PRO) según los cuestionarios validados FOSI (Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian Cancer Symptom Index), EQ-5D-5L (EuroQol 5-Dimension 5-Level), EORTC-QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) y EORTC-QLQ-OV28 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module).

El análisis de eficacia fue en población por intención de tratar ITT (definida como todas las pacientes aleatorizadas en el estudio n=733). Para la variable principal SLP se realizó un análisis jerarquizado, primero en la población HRD positiva y si el resultado era positivo se analizaba la población definida como ITT (17).

Las características basales estaban bien balanceadas entre ambas ramas de tratamiento. La mediana de edad fue de 62 años (min 32; max 85) y 62 años (min 33; max 88) para los grupos de niraparib y placebo respectivamente. Presentaron

ECOG 0 337 (69,2%) y 174 (70,7%) de las pacientes en los grupos de niraparib y placebo respectivamente. El tumor primario de ovario se presentaba en 388 (79,7%) y 201 (81,7%) de las pacientes en los grupos de niraparib y placebo respectivamente. El número de pacientes con estadio tumoral IIIC y IV fue de 285 (58,5%) y 169 (34,7%) en el grupo de niraparib, mientras que fue de 138 (56,1%) y 88 (35,8%) en el grupo placebo. El tipo histológico mayoritario fue el tipo seroso 465(95,5%) y 230 (93,5%) en los grupos de niraparib y placebo respectivamente. Los pacientes que presentaron BRCA mutado fueron 152 (31,2%) y 71 (28,9%) para los grupos de niraparib y placebo respectivamente y HRD fue positivo en 247 (50,7%) y 126 (51,2%) pacientes, mientras que fue negativo en 169 (34,7%) y 80 (32,5%) pacientes para los grupos de niraparib y placebo respectivamente.

Las pacientes que habían recibido un total de 6 ciclos de quimioterapia basada en platino fue de 333 (68,4%) y 170 (69,1%) en los grupos de niraparib y placebo respectivamente, el resto de pacientes recibieron entre 7-9 ciclos, se obtuvo una respuesta completa tras la primera línea de tratamiento en 327 (69,2%) y 165 (70%) de los pacientes en el grupo de niraparib y placebo respectivamente, y recibieron terapia neoadyuvante previa 326 (66,9%) y 165 (67,1%) de las pacientes de los grupos de niraparib y placebo(17). Un total de 6 pacientes con niraparib habían recibido bevacizumab como tratamiento previo para su cáncer de ovario.

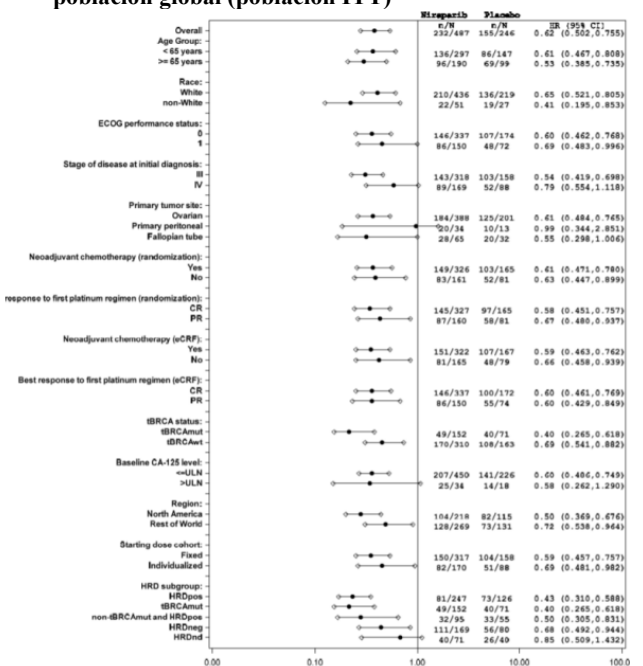
En la fecha de corte del 17 de mayo de 2019 la mediana de seguimiento sobre la población global fue de 14,9 meses, para el grupo de dosis inicial fija fue de 17,1 meses y para el grupo de dosis inicial individualizada de 11,2 meses. La mediana de SLP según la revisión central independiente, sobre ITT fue de 13,8 (IC95% 11,5-14,9) y 8,2 meses (IC95% 7,3- 8,5) para los grupos de niraparib y placebo respectivamente ($p < 0,0001$) y Hazard ratio (HR) de 0,62 (IC95% 0,502-0,755), con un número de eventos de 232 (47,6%) y 155 (63%) para los brazos de niraparib y placebo respectivamente. En la población HRD positiva la SLP fue de 21,9 (IC95%: 19,3-NA) y 10,4 (IC95%: 8,1-12,1) meses para los grupos de niraparib y placebo respectivamente ($p < 0,0001$) y HR 0,43 (IC95% 0,310-0,588), con un número de eventos de 81 (32,8%) y 73 (57,9%) para el brazo de niraparib y placebo respectivamente (17).

En el momento del análisis primario de SLP, la supervivencia estimada a los 2 años tras la aleatorización fue del 84% y 77% para los grupos de niraparib y placebo respectivamente. En el momento del corte de datos 17 de mayo de 2019, los datos para todas las variables secundarias eran muy inmaduros, en el análisis de SG(11% de eventos), no se alcanzó la mediana de eventos en ninguno de los grupos de tratamiento, con un número de observaciones censuradas de 439 (90,1%) y 215 (87,4%) para los grupos de niraparib y placebo, con un HR de 0,70 (IC95% 0,442-1,106) en la población global y HR de 0,61 (IC95% 0,265-1,388) en HRD positivo.

Las medianas de tiempo hasta la primera terapia posterior con una madurez de los datos del 47% en la población

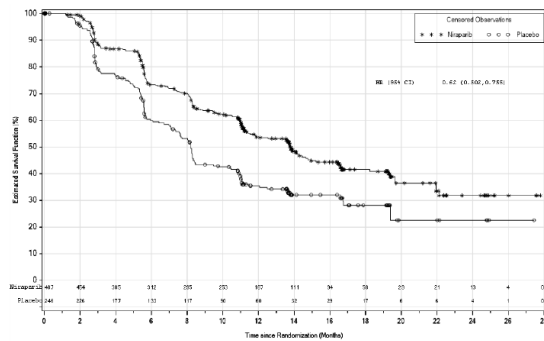
global fueron de 18,6 (15,8-24,7) y 12,0 (10,3-13,9) meses para los grupos niraparib y placebo respectivamente ($p < 0,0001$) HR 0,65 (IC95% 0,521-0,802), observaciones censuradas 277 (56,9%) y 108 (43,9%) para los grupos de niraparib y placebo respectivamente. La inmadurez de estos datos hace que los resultados a largo plazo aún no sean conocidos. Dado que la evaluación de la eficacia inicial se basa en la SLP, y se requiere más investigación, se impone una nueva condición a los titulares de autorización de comercialización de presentar el análisis de datos actualizados para todos los criterios de valoración secundarios cuando se haya alcanzado el 60% de madurez para la SG (presentación antes del 31 de diciembre de 2025) (17).

Figura 1. Forest-plot por subgrupos para la SLP en la población global (población ITT)



En general el beneficio de niraparib sobre SLP fue consistente en todos los subgrupos según las características basales. En las subpoblaciones analizadas según HRD se observa una posible interacción que apuntaría a un menor beneficio en HRD negativo (HR 0,68) o indeterminado (HR 0,85) frente a HRD positivo (HR0,43): $p(\text{interacción})=0,089$ para la comparación entre HRD positivo/negativo y $p=0,028$ para HRD positivo/indeterminado; se consideran como dudosos valores de p de interacción entre 0,05 y 0,1. No hubo diferencias apreciables en pacientes con BRCA mutado frente a pacientes con BRCA no mutado pero HRD positivo (18,19). En la población HRD negativo, el beneficio en términos de SLP fue estadísticamente significativo en estos pacientes con peor pronóstico, el incremento fue de 2,7 meses en SLP (HR 0,68) (17).

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la SLP por RCIE en la población global (Población ITT)



Source: Figure 14.2.1.2
 Abbreviations: BICR=blinded independent central review, CI=confidence interval, HR=hazard ratio, ITT=intent-to-treat.

No se ha observado un impacto en la calidad de vida de las pacientes tratadas con niraparib según el FOSI score, EORTC QLQ-C30 QoL score y la escala EQ-5D-5L. Además, el cuestionario OV28, diseñado específicamente para pacientes con cáncer de ovario, no mostró diferencias en cuanto a los síntomas abdominales de las pacientes (17).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Entre las principales limitaciones del actual estudio, se encuentra principalmente la inmadurez de los datos que no permite valorar ninguna de las variables secundarias del estudio, destacando que en SG hasta el 90% de los datos estaban censurados en el momento del análisis, lo que hace que los datos a largo plazo sean inciertos. Asimismo, los datos para los pacientes en tratamiento según la enmienda 2 del protocolo son algo más limitados, no se han observado ni se esperan cambios significativos respecto a la SLP ni diferencias significativas entre los regímenes de 300mg y 200mg, aunque el estudio no fuese diseñado para detectar diferencias entre las distintas dosis de tratamiento.

En relación al diseño del estudio, las características entre los grupos están balanceadas y la población incluida es representativa de la población general en esta patología. El comparador placebo se consideró aceptable en el momento del inicio del estudio, sin embargo, actualmente encontramos como alternativas de primera línea olaparib para terapia mantenimiento en pacientes con BRCA mutado y bevacizumab para primera línea y mantenimiento para pacientes independientemente del estado de la mutación de BRCA. Los criterios de inclusión y exclusión del estudio pivotal se consideran adecuados. Las variables primarias y secundarias también se consideran adecuadas (SLP y SG respectivamente).

Evaluaciones por otros organismos

Niraparib está recomendado dentro de Cancer Drugs Fund (CDF) como una alternativa para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado,

trompas de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino (20).

Seguridad (17)

El perfil de seguridad de niraparib es conocido por los datos aportados del estudio NOVA que incluyó 553 pacientes (546 tratados) aleatorizados 2:1 a niraparib (367) vs placebo (179). Para la indicación propuesta en este informe, se aportaron los datos de seguridad del estudio PRIMA con un total de 733 pacientes aleatorizados y 484 tratados con niraparib junto con nuevos datos de seguridad del estudio NOVA que pretenden justificar el nuevo régimen de dosis para la indicación aprobada. Los mayores factores limitantes de la tolerabilidad de niraparib son: la toxicidad hematológica (trombocitopenia, anemia y neutropenia), alteraciones gastrointestinales (nausea y vómitos) y la fatiga que conducen a la reducción de la dosis en más del 70% de los pacientes. A fecha del corte de datos del 17 de mayo de 2019, 246 pacientes en el estudio PRIMA seguían en tratamiento. La mediana de duración de tratamiento para el total de la población de niraparib vs placebo fue de 11,1 (0-29) vs. 8,3 (0-28) meses respectivamente. Y para los grupos de DIF y DII fue de 11,5 (0-29) vs 11 (0-16) meses respectivamente, esta diferencia entre los grupos se debe a que el periodo de seguimiento del grupo DII es menor ya que corresponde a las pacientes incluidas tras la adopción de la enmienda 2 del protocolo (17).

La mayoría de los pacientes en ambos brazos de tratamiento del estudio PRIMA presentaron al menos un efecto adverso a tratamiento 478 (99%) de 484 pacientes en el brazo de niraparib y 224 (92%) de 244 pacientes en el brazo placebo. La frecuencia de efectos adversos grados 3-4 (71% vs 19%), efectos adversos serios (SAEs) (32% vs. 13%) y SAEs relacionados (24% vs. 3%) fue superior en la rama de niraparib frente a la rama de placebo. No se produjo ninguna muerte de paciente en tratamiento, sin embargo, 2 pacientes en el brazo de niraparib y 1 paciente en el brazo de placebo experimentaron efectos adversos que llevaron a la muerte, aunque, en ningún caso, estos efectos adversos se encontraban en relación al tratamiento según el informe del investigador. Los efectos adversos graves y los efectos adversos relacionados con la medicación grados 3-4 fueron más frecuentes en el grupo DIF que en el grupo DII (35% vs 27% y 76% vs 60%, respectivamente) (17).

El 79,5% (385) de las pacientes en el grupo de niraparib y el 23,8% (58) en el grupo placebo precisaron la interrupción del fármaco y 74,8% (362) pacientes en el grupo niraparib y 12,3% (30) pacientes en el grupo placebo alguna reducción de dosis del tratamiento inicial. La frecuencia de discontinuación del tratamiento por efectos adversos fue del 12% vs 2%, para los grupos de niraparib y placebo respectivamente, siendo la trombocitopenia(4%) y la anemia(2%) los eventos adversos más frecuentes que llevaron a la finalización del tratamiento. No se encontraron diferencias entre los pacientes en tratamiento

con niraparib para la cohorte HRD positivo comparada con el resto de la población (17).

Los efectos adversos que se presentaron en una frecuencia mayor a 10% en el brazo de niraparib fueron: anemia 63,4%, náuseas 57,4%, trombocitopenia 45,9%, fatiga 34,7%, neutropenia 26,4%, cefalea 26,0%, vómitos 22,3%, dolor abdominal 21,9%, diarrea 18,8%, disfonía 18,2%, hipertensión 16,9%, astenia 16,1% y dolor de espalda 13,2%. Todos los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo DIF vs. DII. Los eventos adversos al tratamiento grado 3-4 con frecuencias mayores al 5% fueron trombocitopenia 28,7%, anemia, 31,0%, neutropenia 12,8% e hipertensión 6,0%. Todos ellos igualmente fueron más frecuentes en el grupo DIF vs DII. No se identificaron nuevos efectos adversos en el estudio PRIMA comparado con los conocidos por el estudio NOVA. En general, las alteraciones gastrointestinales fueron grado 1-2 llevando a la discontinuación del tratamiento en menos de 1% de los pacientes tratados con niraparib. Igualmente ocurrió con la cefalea, insomnio y astenia donde la discontinuación del tratamiento se presentó en un porcentaje menos al 1 por ciento y la mayoría de los eventos fueron de grado 1-2 (17).

Entre los eventos adversos de especial interés en el estudio PRIMA destaca la notificación de 1 caso de síndrome mielodisplásico/leucemia aguda mieloide que fue notificado en el brazo de niraparib. 5 pacientes en el brazo de niraparib experimentaron neumonitis grado 1-2 que llevaron a retirar el tratamiento en 1 paciente. 3 pacientes presentaron un evento tromboembólico de grado 3 o superior en el grupo de niraparib y ninguno en el grupo placebo (17).

Valoración del beneficio clínico

Para estimar el beneficio de niraparib en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino se podría aplicar la escala ESMO-MCBS v.1.1. En pacientes con la patología mencionada, la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS), se categoriza dentro del grupo 2b (para tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia libre de progresión y mediana de SLP con el tratamiento estándar <6 meses)(21). En esta situación, la magnitud preliminar del beneficio clínico es3) HR 0,62 y ganancia de 5,6 meses respecto al control. Los niveles 4 y 5 de la escala ESMO-MCBS v.1.1 (de 5 puntos), corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico.

DISCUSIÓN

La extensión de indicación y la nueva posología de niraparib para el tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario

epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino, se basa en los resultados del estudio PRIMA. En este estudio pivotal fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico se investigó la eficacia de niraparib para esta población. La dosis de niraparib (administrada en cápsulas de 100mg) correspondía a 300mg diarios de forma continuada en ciclos de 28 días. Tras la aceptación de la segunda enmienda al protocolo, los pacientes recibieron dosis inicial de 300mg (peso ≥ 77 kg y recuento plaquetas $\geq 150,000$) o 200mg (peso <77 kg y/o recuento plaquetas $<150,000$)(basado en el estudio NOVA; ver sección eficacia). A todas las pacientes se les realizó un cribado BRCA y HRD previo a la aleatorización. Los criterios de inclusión y exclusión se consideran adecuados reflejando la población con peor pronóstico en esta patología. Así, como el uso de placebo se consideró aceptable y las variables primarias y secundarias adecuadas. Las características entre ambos grupos de tratamiento se encontraban bien balanceadas (17).

Tras la primera enmienda del protocolo con 44 pacientes aleatorizados, se introdujeron cambios en los criterios de inclusión/exclusión, el más significativo es que se permitió la entrada de pacientes independientemente de su estado HRD (el protocolo fue diseñado para limitar la participación de pacientes con HRD positivo). Este cambio se introdujo basado en los datos del estudio NOVA que demostró beneficio de niraparib independiente del estado HRD.

Existe una justificación biológica a priori y pruebas que indican que el biomarcador de deficiencia de HRD puede ser un factor predictivo de la respuesta terapéutica del niraparib en el cáncer de ovario. La inclusión de solo pacientes con HRD positivo al principio del estudio puede haber sobrestimado ligeramente el resultado en la población general, ya que se espera que los pacientes con HRD positivo respondan favorablemente a los inhibidores de PARP, sin embargo, el estado HRD positivo fue un factor de estratificación y dado que los cambios se implementaron al principio del ensayo PRIMA (n=44), se consideran aceptables, más aun, teniendo en cuenta que el test HRD no está siendo usado frecuentemente ni se encuentra fácilmente disponible en España. Tras la segunda enmienda y la modificación de la dosis inicial en respuesta a los resultados del ensayo NOVA, no se realizó ningún cambio en el tamaño muestral para asegurar el suficiente poder estadístico para el análisis de los resultados en el grupo de DII, sin embargo, las proporciones de pacientes que interrumpieron el estudio y que lo interrumpieron específicamente debido a la progresión de la enfermedad, tanto para el grupo DIF y DII, fueron comparables a las informadas en la población total y en la población de pacientes con HRD positivo (17).

La mediana de seguimiento sobre la población global fue de 14,9 meses, y se mostró un beneficio en SLP en la población global sobre el grupo placebo de 5,6 meses, HR 0,62. En la población HRD positiva niraparib mostró un

beneficio en SLP de 11,5 meses comparado con el grupo placebo, independientemente de la dosis inicial de tratamiento (SLP determinada por RCIE fue de 21,9 meses IC95%: 19,3-NA en el grupo de niraparib y 10,4 meses IC95%: 8,1-12,1 en el grupo placebo). En el grupo BRCA mutado (SLP 22,1 meses IC95%: 19,3-NA en el grupo de niraparib y 10,9 meses IC95%: 8,0-19,4 en el grupo placebo, HR 0,40 IC95%: 0,265, 0,618, $p < 0,0001$) se obtuvo un beneficio posiblemente superior a los pacientes con HRD negativo (y por tanto BRCA no mutado), pero no se apreciaron diferencias frente a pacientes con BRCA negativo y HRD positivo. En consecuencia, el marcador BRCA por sí solo puede no ser suficiente para identificar a pacientes con posible mayor beneficio clínico. La determinación completa de HRD parece identificar mejor a dicha población, pero no se encuentra ampliamente disponible en la actualidad.

A fecha de corte de datos del 17 de mayo de 2019, los datos eran muy inmaduros para obtener evidencias robustas sobre las variables secundarias.

Tras la actualización de los datos del 17-noviembre de 2019, se consiguió un aumento de la mediana de seguimiento del grupo DII, y se observó en la actualización de la curvar K-M que el efecto de ambos grupos (DII y DIF) eran similares en la población global y en la población HRD positiva en el brazo de niraparib. Igualmente se compararon las curvas K-M para el grupo de pacientes DIF que debían haber recibido DII 200mg tras la adopción de la segunda enmienda vs grupo DII 200mg, observándose una pequeña diferencia de efecto en favor al grupo DIF 300 mg. Esta pérdida de eficacia parece ser discreta y los datos no son suficientemente robustos para afirmar con total seguridad dicha conclusión (17).

Los datos de seguridad de niraparib en el estudio PRIMA, son similares a los ya conocidos y presentados por el estudio NOVA. En general, los efectos adversos notificados con mayor frecuencia en pacientes que recibieron niraparib fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido, es decir, las alteraciones hematológicas y gastrointestinales como anemia (63%), náuseas (57%), trombocitopenia (46%) y estreñimiento (39%), así como los EA de grado 3/4: anemia (31%), trombocitopenia (29%), neutropenia (13%) e hipertensión (6%) (22). Los eventos hematológicos (trombocitopenia, anemia) también fueron los EA generalmente responsables de la mayoría modificaciones de la dosis. Se produjeron interrupciones de la dosis en el 80% de los pacientes del grupo de niraparib y reducciones de la dosis en el 75%. Las interrupciones del tratamiento se produjeron en un 12% en el global de las pacientes tratadas con niraparib. El riesgo de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda parece ser similar al reportado por otros inhibidores de PARP (17).

Las reducciones de dosis y las interrupciones de tratamiento fueron más frecuentes en el grupo de DIF comparado con DII (80% y 84% VS 66% y 71% respectivamente). Un menor número de reducciones de dosis e interrupciones debidas a trombocitopenia (7% vs

38% y 24% vs 44%, respectivamente) y anemia (20% vs 31% y 22% vs 36%, respectivamente) se observaron en el grupo de DII respecto DIF. Dentro del grupo de DII, alrededor del 50% que iniciaron tratamiento con 300mg necesitaron una reducción de la dosis en el segundo mes de tratamiento comparado con el 28% de pacientes en el grupo de 200mg. Al cabo de 10 meses de tratamiento solo el 10% de las pacientes con 300mg en el grupo DII mantenían la dosis, mientras que el grupo de 200mg alrededor del 40% mantenía la dosis inicial. Además, una mayor proporción de efectos adversos graves se reportó en el grupo DIF vs DII (35% vs 27%). Dentro de todos los efectos adversos, que ocurrieron en menor medida en las pacientes tratadas con 200mg vs pacientes tratadas con 300mg, destaca la trombocitopenia grado 3-4 que fue reportada en el 52% de las pacientes con dosis inicial 300mg frente al 17% de los pacientes con dosis inicial 200mg (17). Los datos presentados respaldan las ventajas de la dosis inicial individualizada en base a peso y plaquetas (200mg en pacientes que pesen menos de 77kg o que tengan un recuento de plaquetas inferior a 150.000/ μ l) en comparación con la dosis de 300mg (17).

La falta de datos comparativos directos entre niraparib y otros tratamientos activos supone una limitación para poder caracterizar la eficacia y seguridad relativas de este medicamento frente a las alternativas aprobadas de tratamiento de mantenimiento en la actualidad, como olaparib en población BRCA mutada o bevacizumab en población sin mutación BRCA, inicialmente combinado con quimioterapia y posterior mantenimiento hasta la progresión (15).

En el momento del inicio del estudio PRIMA, 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 (8). 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 (23).

Los tratamientos de mantenimiento tras una primera línea de tratamiento con platino serían el bevacizumab y los iPARP. A continuación, se recogen los datos de los EC con bevacizumab, olaparib, niraparib y del tratamiento combinado de olaparib con bevacizumab.

En el estudio GOG-218 de tratamiento combinado con bevacizumab y quimioterapia decarboplatino-paclitaxel, se obtuvo en el subgrupo de 228 portadoras de BRCAm 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 global de población del estudio GOG-218 no detecta diferencias en la rama de mantenimiento con bevacizumab (24).

La otra alternativa actualmente aprobada y disponible, se evaluó a través del estudio SOLO1 fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico que investigó la eficacia de olaparib en el tratamiento de mantenimiento de las pacientes con cáncer de ovarioepitelial de alto grado, trompa de Falopio o peritoneal primario con mutación en BRCA, en respuesta a quimioterapia de primera línea basada en platino. Las pacientes del estudio SOLO1 completaron tratamiento con olaparib durante 2 años, si estaban en RC o hasta la progresión, si estaban en RP. El estudio SOLO1 demostró el beneficio de olaparib en alargar la SLP a criterio del investigador, con una mediana de eventos para la variable principal no alcanzada tras 40,7 meses de seguimiento, frente a placebo (mediana de SLP de 13 meses) con un HR 0,30 IC95% 0,23-0,41; $p < 0,001$ validado RCIE (HR 0,28 IC95% 0,20-0,39; $p < 0,001$), 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-Meier muestran el efecto favorable de olaparib con separación de estas a partir de los 3 meses (14). Los datos sobre la supervivencia global eran inmaduros. En el seguimiento a los 5 años, la mejora en la SLP se mantenía más allá de los dos años con una mediana de SLP de 56 meses en el brazo de olaparib vs 13,8 meses en el brazo de placebo (HR 0,33; 95% CI 0,25-0,43) (25).

Como se ha mencionado previamente (sección eficacia), en el estudio PRIMA, se excluyeron pacientes con estadio III que presentaron citorreducción completa, sin evidencia de enfermedad residual visible tras la cirugía primaria, dado que presentan un pronóstico diferente, sin embargo, se permitió la participación de pacientes en estadio III sometidas a quimioterapia neoadyuvante que no presentaron evidencia de enfermedad residual visible tras la cirugía de citoreductora, para esta población se realizó un análisis donde se observa beneficio en el grupo de niraparib (n=128) respecto al grupo placebo (n=62), SLP 19,3 meses vs 11,0 meses respectivamente, HR = 0,58 (IC95%: 0,374-0,902). La población estadio III sin enfermedad residual visible tras cirugía citoreductora primaria si fue estudiada en el ensayo SOLO1 de tratamiento con olaparib, en este estudio se observó un claro beneficio de olaparib vs placebo para esta población HR= 0,32 (IC95%: 0,20-0,51). Es conocido que el mecanismo de acción de olaparib y niraparib es similar, y, por tanto, no sería precipitado pensar en un posible beneficio de niraparib en esta población, considerándose el riesgo beneficio de niraparib positivo para toda la población estadio III (17).

PAOLA-1/ENGOT es un ensayo fase III aleatorizado para tratamiento de primera línea de bevacizumab en combinación con olaparib tras tratamiento con cirugía y quimioterapia con platino-taxanos y que habían recibido tres o más ciclos de bevacizumab. Se aleatorizaron 806 pacientes 2:1 a recibir terapia de mantenimiento con bevacizumab más olaparib o placebo. La mediana de SLP fue de 22,1 vs 16,6 meses HR= 0,59 IC95%: 0,49-0,72; $p < 0,001$ para el brazo bevacizumab más olaparib vs placebo. El análisis por subgrupo demostró que la población HRD positiva presentaban mayor beneficio en SLP comparado con placebo de 37,2 vs 17,7 meses HR = 0,33 (25). Sin embargo, los resultados sobre la SG no se han podido obtener dada la inmadurez de los datos, a pesar de lo prometedores datos aportados en SLP que puedan traducirse en un beneficio en la SG, actualmente es incierto (26). El efecto adverso más frecuente fue la fatiga (53%, 5% grado 3-4), náuseas (53%, 2% grado 3-4) y anemia (41% de pacientes, 23% grado 3-4). La incidencia de cardiotoxicidad o nefrotoxicidad observada frecuentemente en el tratamiento con bevacizumab no fue superior en el brazo bevacizumab más olaparib. Seis pacientes en el brazo de olaparib sufrieron síndrome mielodisplásico agudo/aplasia medular (1% de la población tratada). No se observaron diferencias significativas en términos de calidad de vida entre ambos brazos (27).

CONCLUSIÓN

Niraparib ha mostrado un aumento significativo de la SLP frente a placebo: HR 0,62 (IC95% 0,502-0,755; medianas de 13,8 y 8,2 meses) en la población global, HR 0,43 (IC95% 0,310-0,588; medianas de 21,9 y 10,4 meses) en la población HRD positiva y HR 0,68 (IC95% 0,492-0,944; medianas de 8,1 y 5,4 meses) en la población HRD negativa.

Se carece de datos comparativos con otras alternativas para valorar el beneficio clínico de este tratamiento frente a las mismas. Los datos de SG son aún inmaduros, con HR 0,70 (IC95% 0,442-1,106) en la población global y HR 0,61 (IC95% 0,265-1,388) en la población HRD positivo y HR de 0,51 (95% CI 0,27-0,97) en HRD negativo, e impiden asimismo la comparación con las demás opciones.

Teniendo en cuenta los resultados de eficacia presentados en este informe y los datos de seguridad, niraparib sería una alternativa para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino (17) y presentan buen estado funcional, con PS(ECOG) 0-1. Pendientes de un análisis maduro de supervivencia global, el beneficio en SLP parece de mayor relevancia en pacientes con BRCA mutado o HRD positivo.

Así contemplando las alternativas disponibles actualmente y según los ensayos clínicos pivotales:

En el grupo de pacientes con mutación BRCA1/2 germinal o somática, de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino se recomendaría niraparib u olaparib. El mantenimiento con la combinación de olaparib más bevacizumab sería una opción en esta situación pendiente de que se evalúe en el IPT.

En el grupo de pacientes sin mutación BRCA1/2 germinal o somática y HRD positivos, 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, se recomendaría en este caso como opción de tratamiento niraparib. Al igual que lo dicho para pacientes con mutación BRCA, el mantenimiento con la combinación de olaparib más bevacizumab sería una opción en esta situación pendiente de que se evalúe en el IPT.

Y finalmente, en el grupo de pacientes sin mutación BRCA1/2 germinal o somática y HRD negativos, 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, se recomendaría en este caso como opciones de tratamiento el mantenimiento con niraparib o bevacizumab.

No existe suficiente evidencia para avalar el uso secuencial de los iPARP en diferentes líneas de tratamiento en cáncer de ovario avanzado.

El perfil de mielotoxicidad, náuseas, vómitos y fatiga de niraparib limitaron la tolerabilidad de las pacientes y motivan la reducción de dosis en el 74% de los casos de la población general (DII+DIF), hecho que sucede en la mayoría de las ocasiones en los primeros dos meses de tratamiento, sugiriendo que la tolerancia de la dosis de inicio de niraparib es pobre. Estos datos consistentes con los presentados por el estudio NOVA, mejoraron tras la implementación de la segunda enmienda al protocolo y los cambios en la pauta de tratamiento. En general, se considera que la totalidad de la evidencia basada en datos de eficacia y seguridad con el régimen de dosificación modificado apoyan una reducción de dosis en el conjunto de pacientes seleccionados (17).

A pesar de los resultados anteriormente descritos y de acuerdo con la información disponible no se puede afirmar que con una dosis inicial de 200 mg la eficacia del tratamiento se mantenga en la población global y la HDR positiva. Sin embargo, aunque con la dosis de 200 mg no se puede descartar una posible pérdida de eficacia, esta se considera que sería discreta, y los datos tampoco son suficientemente robustos para afirmar con total seguridad una disminución de eficacia con esta dosis. A la hora de valorar esta nueva pauta individualizada de tratamiento, debe valorarse adecuadamente el riesgo/beneficio derivado de la mayor presencia de efectos adversos en la dosis 300mg (ver sección seguridad). El estudio PRIMA no ha sido inicialmente diseñado para alcanzar diferencias entre distintas dosis. El beneficio respecto a placebo se mantiene para el grupo de 200mg.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de ZEPJULA® (niraparib), como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino.

La elección entre ZEPJULA® y las posibles alternativas en las distintas condiciones clínicas deberá tener en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. ECIS – European Cancer Information System. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>.
2. Las cifras del cáncer en España, 2021. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf (Acceso: abril 2021)
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin [Internet]. 2018;68(1):7–30. Disponible en: <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. Disponible en: <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). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
9. 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 arbeitgemeinschaftgynaekologischeonkologiestudiengrupp eovarialkarzin. *Cancer*. 2009;115(6):1234–44.

10. 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. Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdt333>

AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del product: Avastin® (bevacizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_es.pdf

12. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ BR, Al 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, *NatureReviewsClinicalOncology*. 2013. p. 211–24.

14. Informe de posicionamiento terapéutico de Olaparib (Lynparza®) para mantenimiento en primera línea de cáncer de ovario. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_22-2021-Lynparza2.pdf?x88630

15. Informe de posicionamiento terapéutico de niraparib (Zejula®) en cáncer de ovario. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-niraparib-Zejula.pdf?x90995>

16. Ficha técnica niraparib (Zejula®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_es.pdf

17. European Public Assessment Report (EPAR) de Zejula® (niraparib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zejula-h-c-003943-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf

18. Primo J. Calculadora de análisis por subgrupos [Web] GENESIS. Utilidades: calculadoras y programas. 2016 [acceso 8/7/2021]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php/enlacs-de-interes/utilidades>.

19. Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: The difference between two estimates. *BMJ*. 2003;326(7382):219. DOI: 10.1136/bmj.326.7382.219

20. NICE, Technology appraisal guidance. Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy, Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta673/resources/niraparib-for-maintenance-treatment-of-advanced-ovarian-fallopian-tube-and-peritoneal-cancer-after-response-to->

[firstline-platinumbased-chemotherapy-pdf-82609317907909](#)

21. Chery NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2340–66.

22. González-Martín A. et al (2019) – Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (NEJM); Material suplementario: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1910962/suppl_file/nejmoa1910962_appendix.pdf

23. 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.

24. 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 ClinOncol* [Internet]. 2019;JCO.19.01009. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.01009>

25. Foo T, George A, Banerjee S. PARP inhibitors in ovarian cancer: An overview of the practice-changing trials. *Genes Chromosomes Cancer*. 2021 May;60(5):385–397. doi: 10.1002/gcc.22935. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33382149.

26. Olaparib plus bevacizumab for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta693/resources/olaparib-plus-bevacizumab-for-maintenance-treatment-of-advanced-ovarian-fallopian-tube-or-primary-peritoneal-cancer-pdf-82609438840261>

27. Pignata S, Cecere SC. How to sequence treatment in relapsed ovarian cancer. *FutureOncol*. 2021 Jan;17(3s):1-8. doi: 10.2217/fo-2020-1122. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33355013.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Ginecología y Mama.

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 Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de laREvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES			
Nombre	Niraparib	Olaparib	Olaparib+bevacizumab
Presentación	Niraparib se presenta en cápsula dura que contiene tosilato de niraparibmonohidrato equivalente a 100 mg de niraparib. Cada cápsula dura contiene 254,5 mg de lactosa monohidrato	Olaparib se presenta en comprimido recubierto con película contiene 100mg/150mg.	Olaparib se presenta en comprimido recubierto con película contiene 100mg/150mg. Bevacizumab se presenta en viales de 4ml y 16ml concentrado 25 mg/ml para solución para perfusión. Se dispone de biosimilar
Posología	Niraparib 200mg al día. Para persona con peso ≥ 77 kg y tienen un recuento de plaquetas al inicio del tratamiento $\geq 150.000/\mu\text{l}$, 300mg al día	Olaparib se administra 2 veces al día 300mg	Olaparib se administra 2 veces al día 300mg; la dosis de bevacizumab es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas
Indicación aprobada en FT	Como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino. Como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, las trompas de Falopio o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino	Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación BRCA1/2 (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino. Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.	Olaparib en combinación con bevacizumab está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer está asociado con resultado positivo para deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1/2 y/o inestabilidad genómica.
Efectos adversos	Trombocitopenia, anemia, neutropenia, hipertensión arterial, infección del tracto urinario, insomnio, cefalea, mareo, disminución del apetito, disnea, tos, diarrea, dispepsia, fotosensibilidad, dolor de espalda, artralgia, fatiga, epistaxis, dolor abdominal, astenia,	Trombocitopenia, anemia, neutropenia, exantema, disminución del apetito, mareo, cefalea, disgeusia, vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia, eritema nodoso, fatiga	Trombocitopenia, anemia, neutropenia, exantema, disminución del apetito, cefalea, disgeusia, diarrea, náuseas, dispepsia, eritema nodoso, fatiga, anorexia, hipomagnesemia, hiponatremia, neuropatía sensorial periférica, disgeusia, lagrimeo, hipertensión arterial, tromboembolismo arterial, epistaxis, tos, hemorragia rectal, estreñimiento, náuseas, vómitos, dermatitis exfoliativa, infección del tracto urinario, celulitis, síndrome TVP,
Utilización de recursos*	Dispensación en farmacia hospitalaria	Dispensación en farmacia hospitalaria	Administración en Hospital de Día y dispensación en farmacia hospitalaria
Conveniencia**		Administración por vía oral	Administración intravenosa. El

	Administración por vía oral		paciente tiene que ir al hospital cada 3 semanas.
Otras características diferenciales	<p>Administración oral Una vez al día</p> <p>Dado que niraparib se metaboliza a través de las carboxilesterasas (CEs), no se requiere ajuste de dosis cuando se administra concomitantemente con medicamentos que induzcan o inhiban las enzimas de los CYPs (itraconazol, ritonavir, claritromicina, rifampicina, carbamazepina, fenitoína).</p>	<p>Administración oral Dos veces al día</p> <p>Puesto que olaparib se metaboliza por las CYPs, se recomienda evitar su administración concomitante con inhibidores potentes o moderados de las CYPs.</p>	<p>Administración oral dos veces al día+ administración intravenosa (cada 3 semanas)</p> <p>Puesto que olaparib se metaboliza por las CYPs, se recomienda evitar su administración concomitante con inhibidores potentes o moderados de las CYPs.</p>
<p>* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc. ** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.</p>			

Tabla 2. Opciones terapéuticas según ensayos clínicos pivotaes

	Con Mutación BRCA	Con Mutación HRD	BRCA wild type sin HRD o desconocida
Bevacizumab	-	-	SI
Olaparib	SI	-	-
Niraparib	SI	SI	SI
Olaparib+Bevacizumab^o	SI	SI	-

^oPendiente de evaluación

Tabla 3. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia					
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado Niraparib N (487)	Tratamiento control Placebo N (246)	HR (IC 95%)	p	NNT (IC95)
SLP por RCIE (población ITT)					
Eventos, n (%)	232(47,6%)	155(63,0%)		,	
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	13,8 (IC95% 11,5-14,9)	8,2 (IC95% 7,3 y 8,5)	0,62 (IC95% 0,502-0,755)	p<0,0001	6 (4 a 12)
SLP por RCIE (población HRDpos)	N(247)	N (126)			
Eventos, n (%)	81 (32,8%)	73 (57,9%)		,	
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	21,9 (IC95%: 19,3-NA)	10,4 (IC95%: 8,1-12,1)	0,43 (IC95% 0,310-0,588)	p<0,0001	4 (3 a 7)
SG	N (484)	N (244)			
Eventos censurados, n (%)	439 (90,1%)	215 (87,4%)			
Mediana de SG, meses (IC 95%)	30,3 (30,3-NA)	NA (25,0-NA)	0 NA (NA-NA)	NA	NA (NA-NA)
Tiempo hasta la primera terapia posterior	N (487)	N (246)			
Mediana de THTP, meses (IC 95%)	18,6 (15,8-24,7)	12,0 (10,3-13,9)	0,65 (IC95% 0,521-0,802)	p<0,0001	
<p>Nota: fecha de corte de datos: 17-MAYO-2019 SLP por RCIE : tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de evaluación de progresión por revisión central independiente enmascarada (RCIE) determinada por criterios RECIST (version1.1) o muerte por cualquier causa en ausencia de progresión SG: tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. THTP: tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera terapia anticancerosa posterior al estudio o muerte, lo que ocurra primero Abreviaturas: SLP: supervivencia libre de progresión; RCIE: revisión central independiente enmascarada; HR: hazard ratio; NNT: número necesario a tratar; SG: supervivencia global; (*) (*) Probabilidades acumuladas. (**)Indicar si hay datos de medias</p>					