PERÚ | Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo | Seguro Social de Salud EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 019-DETS-IETSI-2022
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OLAPARIB COMO TERAPIA DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO, DE TROMPAS DE FALOPIO, O PERITONEAL PRIMARIO, RECURRENTE, SENSIBLE A LA QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Abril, 2022

EsSalud Perú saludable

IETSI EsSalud | INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Matilde Noemí Corante Zambrano - equipo técnico revisor, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Sally Corrales Sequeiros – médica oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

La consultora en aspectos clínicos y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de olaparib como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario, de trompas de Falopio, o peritoneal primario, recurrente, sensible a la quimioterapia basado en platino. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 019-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de olaparib como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario, de trompas de Falopio, o peritoneal primario, recurrente, sensible a la quimioterapia basada en platino. Así, el Dr. Miguel Ángel Ticona Castro, médico especialista en oncología del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio del producto farmacéutico olaparib.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Sally Corrales Sequeiros, médica especialista en oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial, de trompas de Falopio, o peritoneal primario, con o sin mutación BRCA, recurrente, sensible a la quimioterapia basada en platino*, que hayan recibido al menos 2 líneas previas de quimioterapia basada en platino, con respuesta completa o parcial a su régimen más reciente.
I	Terapia de mantenimiento con olaparib (tableta recubierta o cápsula**)
C	Observación/Mejor terapia de soporte
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

* Definido como progresión de la enfermedad que ocurre a los 6 meses o más después de completar la línea previa (penúltima) de quimioterapia basada en platino (Pujade-lauraine et al. 2017; Ledermann et al. 2012).
** La presentación en cápsula solo está autorizada para pacientes con mutación BRCA.

La eficacia y seguridad de olaparib como terapia de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario, de trompas de Falopio, o peritoneal primario, recurrente, sensible

a la quimioterapia basada en platino, con mutación BRCA han sido evaluadas previamente por el IETSI, según el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 "Eficacia y seguridad del uso de olaparib como terapia de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de alto grado, platino sensible y con mutación BRCA" (IETSI-EsSalud 2019). El presente documento evalúa una población más amplia de pacientes con y sin mutación BRCA.

II. ASPECTOS GENERALES

En el 2019, en Perú se diagnosticaron aproximadamente 1237 nuevos casos de cáncer de ovario, con 771 muertes atribuidas a la enfermedad (Institute for Health Metrics and Evaluation 2022). El cáncer de ovario epitelial seroso es la histología que se encuentra con más frecuencia en los cánceres de ovario avanzados, y entre 20 % y 30 % de los cánceres de ovario serosos de alto grado tienen la mutación del gen del cáncer de mama 1 o 2 (BRCA 1/2). El tratamiento estándar para el cáncer de ovario, de trompas de Falopio, o peritoneal primario (en lo sucesivo denominados colectivamente como cáncer de ovario) incluye la cirugía y la quimioterapia basada en platino. A pesar de las altas tasas de respuesta esperadas (75 % al 85 %), la recurrencia es probable en la mayoría de las mujeres. Si esta recurrencia ocurre seis meses o más después de la última quimioterapia basada en platino, los pacientes se clasifican como sensibles al platino. Tras la respuesta a la quimioterapia basada en platino, la estrategia de tratamiento estándar actual a nivel internacional es "observar y esperar" si se vuelve a dar una progresión de la enfermedad (CADTH 2017; Ray-coquard et al. 2020).

En EsSalud, el estándar de tratamiento de las mujeres con cáncer de ovario, recurrente, sensible a la quimioterapia basada en platino, que están en respuesta (completa o parcial) a su régimen más reciente de quimioterapia basada en platino es la observación o la mejor terapia de soporte. Sin embargo, el IETSI recibió una solicitud de evaluación de uso de olaparib como opción de tratamiento de mantenimiento. Al respecto, se argumenta que la terapia de mantenimiento con olaparib retrasaría la recurrencia o progresión de la enfermedad, con lo que se mejoraría la sobrevida global (SG) y/o la calidad de vida de los pacientes con respecto a la observación o la mejor terapia de soporte.

Olaparib es un inhibidor de las enzimas poli-(ADP-ribosa)-polimerasa 1, 2 y 3 (PARP-1, PARP-2, y PARP-3) humanas. En el Perú, actualmente está disponible tanto en tabletas (150 mg [registro sanitario EE07568] y 100 mg [EE07569]) como en cápsulas (50 mg [EE04843]) (DIGEMID - MINSA 2022). Sin embargo, la formulación en cápsula solo está autorizada para personas con mutación BRCA, mientras que las tabletas cuentan con autorización para pacientes con o sin la mutación. La dosis de tabletas de olaparib es de 300 mg (2 tabletas de 150 mg) dos veces al día (600 mg por día) y la dosis de cápsulas es de 400 mg (8 cápsulas de 50 mg) dos veces al día (800 mg por día). Según

la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), los datos farmacocinéticos disponibles (estudio 24 (Mateo et al. 2016)) apoyan la noción de que las formulaciones de tabletas y cápsulas, a las dosis recomendadas, tienen una eficacia y tolerabilidad similares (EMA 2018). Olaparib es producido por AstraZeneca.

En la Tabla 2 se muestran los costos estimados del tratamiento con olaparib por paciente, contemplando únicamente el costo del medicamento.

Tabla 2. Costos del tratamiento con olaparib por paciente

Tratamiento	Precio/unidad	Dosis recomendada	Costo del tratamiento mensual (30 días)	Costo del tratamiento anual (365 días)
Olaparib 150 mg	S/ 281.65[a]	600 mg por día (4 tabletas de 150 mg)	S/ 33,798.00	S/ 411,209.00

[a] Sistema Informático SAP - EsSalud, 2022 (Sistema SAP - EsSalud 2022)

Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de olaparib como terapia de mantenimiento para pacientes con cáncer de ovario, con o sin mutación BRCA, recurrente, sensible a la quimioterapia basada en platino, que hayan recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia basada en platino, con respuesta completa o parcial a su régimen más reciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros. Asimismo, se revisó la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en el manejo del cáncer como la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la European Society for Medical Oncology (ESMO), la American Society of Clinical Oncology (ASCO), y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Adicionalmente, se hizo una búsqueda en las páginas web

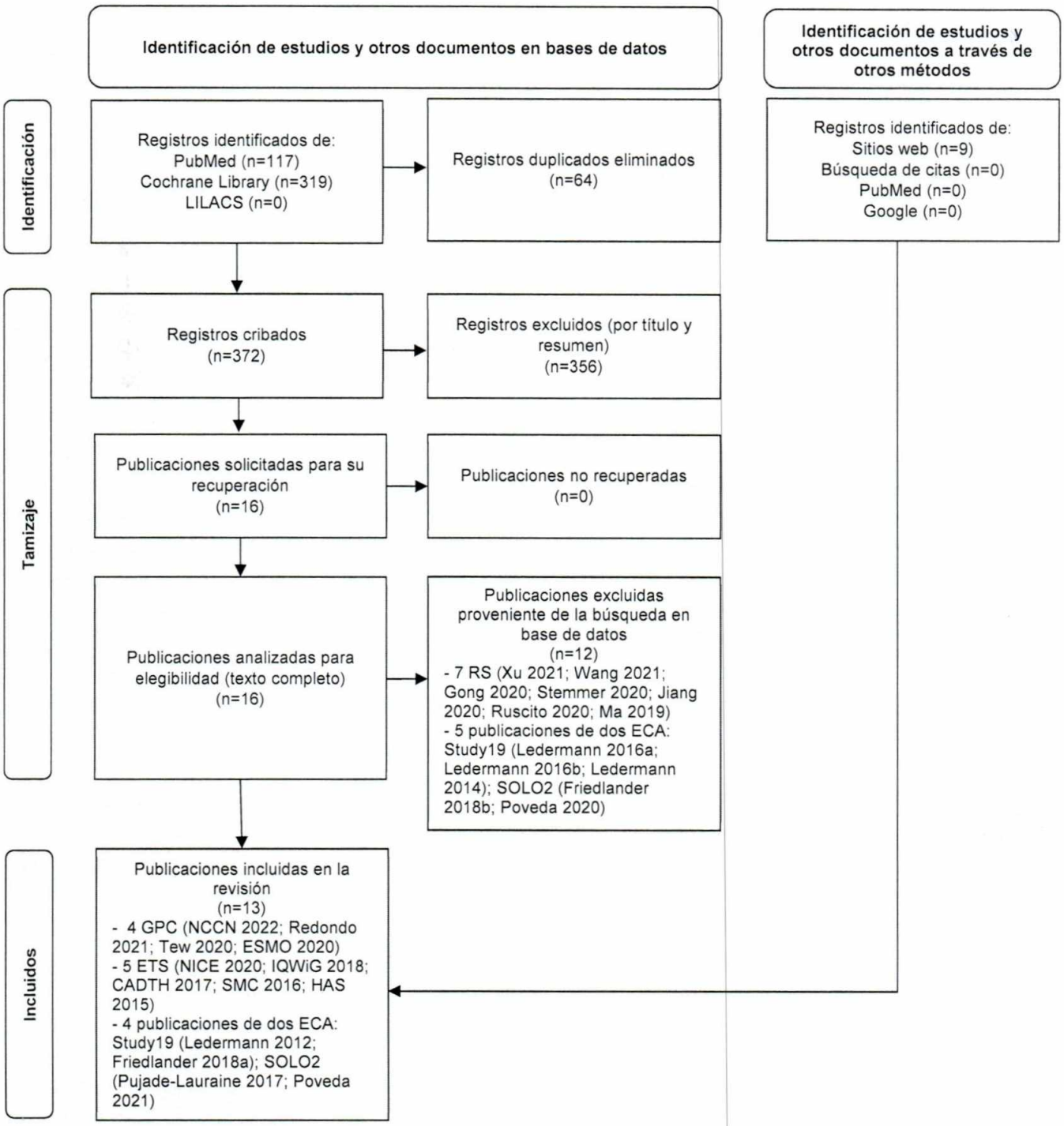
del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (https://clinicaltrials.gov/) y de la International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (https://apps.who.int/trialsearch/), para identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados. Las estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario.

La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas con meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. Teniendo en cuenta que los datos finales de los estudios SOLO2 y Study19 (estudios pivotales de olaparib en cáncer de ovario recurrente) se publicaron recientemente, en marzo de 2021 y octubre de 2018, respectivamente, solo se incluyeron las revisiones sistemáticas con meta-análisis si incluían los datos finales de ambos estudios. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (https://rayyan.qcri.org), que permitió preseleccionar los estudios por título y resumen. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



GPC, guía de práctica clínica; ETS, evaluación de tecnología sanitaria; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

La búsqueda de literatura permitió identificar 13 publicaciones que aportan información de relevancia para fines de la presente actualización: cuatro GPC realizadas por la NCCN (NCCN 2022), la SEOM (Redondo et al. 2021), la ASCO (Tew et al. 2020), y la ESMO (ESMO 2020); cinco ETS elaboradas por el NICE de Inglaterra y Gales (NICE 2020), el IQWiG de Alemania (IQWiG 2018), la CADTH de Canadá (CADTH 2017), el SMC de Escocia (SMC 2016), y la HAS de Francia (HAS 2015); y cuatro publicaciones de ECA: dos publicaciones del ECA de fase II Study19 (Ledermann et al. 2012; Friedlander et al. 2018) y dos publicaciones del ECA de fase III SOLO2 (Pujade-lauraine et al. 2017; Poveda et al. 2021).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Todas las GPC (NCCN, SEOM, ASCO, y ESMO) recomiendan la terapia de mantenimiento con olaparib, en pacientes con cáncer de ovario, recurrente, sensible a la quimioterapia basada en platino, independientemente del estado de mutación BRCA. De manera adicional, la NCCN emite una recomendación con categoría más alta para el subgrupo de pacientes con mutación BRCA. De todas las guías, solo la NCCN realiza una recomendación con respecto a la observación para la población de interés, la que es catalogada con el mismo nivel de recomendación de olaparib para la población objetivo del dictamen. El resto no hace ninguna mención al respecto. Todas las guías respaldan su recomendación en la evidencia del ECA de fase III SOLO2, sin embargo, solo la SEOM y la ASCO utilizan los datos finales del estudio. Además, la ASCO y la ESMO también citan el ECA de fase II Study19, pero solo la ESMO utiliza los datos finales del estudio. La NCCN, a pesar de encontrarse actualizada, cita únicamente las publicaciones de los resultados interinos del ensayo SOLO2.

Sobre la evidencia, todas las GPC manifiestan que el beneficio de olaparib, en comparación con placebo, se demostró en términos de sobrevida libre de progresión (SLP), observándose un efecto mayor en el subgrupo de pacientes con mutación BRCA. Sobre los datos finales de SG de SOLO2, la ASCO menciona que, si bien se observó una diferencia numérica, los resultados no fueron estadísticamente significativos. De manera similar, en cuanto a los datos finales de SG de Study19, la ESMO menciona que, si bien olaparib prolongó la SG frente al placebo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Ninguna guía describe las fortalezas y limitaciones de la evidencia. De manera similar, ninguna guía sustenta el uso de la SLP como subrogado o sustituto de desenlaces clínicos relevantes desde la perspectiva del paciente, como la SG y la calidad de vida, en el cáncer de ovario recurrente. En consecuencia, no es claro por qué se atribuye un beneficio clínico directo basado en los resultados de SLP. Sobre la seguridad, la NCCN menciona que olaparib se asocia con una mayor tasa de eventos adversos (EA) serios en comparación con el placebo. Las demás guías no se pronuncian sobre la seguridad.

En cuanto a las ETS, es importante mencionar que tres de las cinco ETS (CADTH, SMC y HAS) evaluaron el uso de olaparib como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario, recurrente, sensible a la quimioterapia basada en platino, específicamente en el subgrupo con mutación BRCA; mientras que las dos ETS restantes (NICE e IQWiG) evaluaron la población general de pacientes con o sin mutación BRCA. Las ETS que limitaron su evaluación a pacientes con mutación BRCA, lo hicieron así porque sus evaluaciones se realizaron bajo un contexto donde sólo la formulación de cápsula estaba autorizada en su país (cuya indicación autorizada se limita a pacientes con mutación BRCA). Las tres ETS que evaluaron olaparib en pacientes con mutación BRCA recomendaron su uso para esta población. Dos de estas tres ETS (CADTH y SMC) condicionaron su recomendación a un descuento en el precio del medicamento para mejorar su nivel de costo-efectividad, mientras que la HAS no consideró una valoración económica en la decisión.

Por otro lado, de las dos ETS que evaluaron el uso de olaparib en la población general de pacientes con o sin mutación BRCA, solo el IQWiG concluyó a favor de su uso para la población general, mientras que el NICE restringió su recomendación al subgrupo de pacientes con mutación BRCA que habían recibido tres o más líneas previas de quimioterapia basada en platino. Esta recomendación de NICE se apoyó en el hecho de que, en este grupo de pacientes, olaparib cumplía con los criterios de medicamentos utilizados al final de la vida (lo que flexibiliza el umbral de costo-efectividad) y ser costo-efectivo (considerando el descuento de carácter confidencial en el precio del medicamento). Además, el NICE condicionó su recomendación a un descuento en el precio del medicamento, mientras que el IQWiG no consideró una valoración económica en la decisión.

Todas las ETS respaldaron sus recomendaciones en la evidencia del ECA Study 19, sin embargo, solo el NICE y el IQWiG evaluaron los datos finales del estudio. De manera adicional, el NICE, el IQWiG y la CADTH (las ETS más recientes) también revisaron la evidencia del ECA SOLO2, pero, ninguna evaluó los datos finales del estudio, ya que estos fueron publicados en una fecha posterior al desarrollo de las ETS. Sobre la evidencia descrita en las ETS, todas midieron el beneficio de olaparib en términos de una prolongación en la SLP con respecto a placebo, con excepción del IQWiG, quienes midieron el beneficio de olaparib en términos de SG. Específicamente, el IQWiG realizó un meta-análisis con los datos de Study19 y SOLO2 y encontró un aumento estadísticamente significativo en la SG con olaparib (hazard ratio [HR] 0.75, intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %] 0.59 a 0.95, p=0.016, I^2=0 %). Sin embargo, la confianza en la estimación del efecto se ve limitada porque uno de los estudios incluidos en el meta-análisis se clasificó como evidencia con alto riesgo de sesgo: Study19. Tal como lo describe el IQWiG, en Study19, un alto porcentaje de pacientes en ambos brazos de tratamiento se clasificaron erróneamente en la aleatorización por bloques estratificados (olaparib: 35.3 %, placebo: 24.0 %). Al respecto, se describe que, si bien los errores fueron descubiertos y corregidos como parte de los controles de calidad, no se puede descartar que exista un desequilibrio en los factores pronósticos por una incorrecta aleatorización. En consecuencia, no es claro por qué el IQWiG incluyó en el meta-

análisis los datos de ambos estudios, y no consideró preferentemente los datos de SOLO2, clasificado como evidencia con bajo riesgo de sesgo. En cuanto a la seguridad del medicamento, todas las ETS indicaron que olaparib tuvo un perfil de seguridad desfavorable con respecto al placebo, con una mayor tasa de EA serios y/o EA de grado 3 o 4. Con respecto a la calidad de vida de los pacientes tratados con olaparib, todas las ETS mencionaron que no hubo diferencias significativas entre olaparib y el placebo. Teniendo en cuenta que las ETS dependen del contexto en el que se realizan, es claro que las recomendaciones de estas ETS internacionales no pueden extrapolarse al contexto de EsSalud, por tratarse de contextos sanitarios, económicos, regulatorios y epidemiológicos diferentes.

El estudio Study 19 (n=265) es un ECA de fase II, doble ciego que comparó la eficacia y seguridad de olaparib (cápsula) versus el placebo como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario seroso, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, de alto grado, recurrente, sensible al platino que habían recibido dos o más líneas previas de quimioterapia basada en platino, y habían tenido una respuesta parcial o completa a su régimen más reciente a base de platino. El desenlace primario fue la SLP. El estudio fue financiado por AstraZeneca. Aunque este estudio inicialmente no cumplió con los criterios de elegibilidad de la evidencia (por tratarse de un ensayo de fase II y siendo que se cuenta con resultados del ECA de fase III, SOLO2), tras una evaluación consensuada, se concluyó que Study 19 proporcionaba información relevante para los fines de este dictamen. Esto considerando que la población de Study 19 incluye pacientes sin mutación de BRCA, grupo que también forma parte de la población objeto de este dictamen y que no está presente en SOLO2.

Los resultados de Study19 con un seguimiento mínimo de aproximadamente 5 meses (Ledermann et al. 2012) muestran una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de progresión o muerte con olaparib, en comparación con el placebo (HR 0.35; IC95 % 0.25 a 0.49; p<0.001). La mediana de SLP fue de 8.4 meses en el grupo de olaparib frente a 4.8 meses en el grupo de placebo. La incidencia de EA de grado 3 o 4 fue del 35.3 % (48/136) en el grupo de olaparib y del 20.3 % (26/128) en el grupo de placebo. Los EA que llevaron a la descontinuación del tratamiento ocurrieron en el 2.2 % (3/136) y 0.8 % (1/128), respectivamente. No se reportaron resultados de EA serios en este punto del análisis. La medida de análisis principal de calidad de vida, la tasa de mejoría en la calidad de vida (cambio ≥7 puntos desde el inicio en el TOI [Trial Outcome Index] del cuestionario FACT-O [Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer] sostenido durante al menos 21días), fue similar en ambos grupos (p=0.707). Además, los resultados con un seguimiento mínimo de aproximadamente 21 meses (resultados interinos) muestran ausencia de diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de muerte entre olaparib y el placebo (HR 0.94; IC95 % 0.63 a 1.39; p=0.75). La mediana de SG fue similar en los dos grupos de estudio (29.7 vs. 29.9 meses) [madurez de los datos: 38 %, lo que significa que el 38 % de los pacientes aleatorizados había muerto].

Los resultados finales de Study19 con un seguimiento mínimo de aproximadamente 75 meses (Friedlander et al. 2018) no muestran un beneficio estadísticamente significativo en la SG con olaparib frente a placebo (HR 0.73; IC95 % 055 a 0.95; p=0.02138), siendo que no se alcanzó el umbral de significación estadística predefinido por los investigadores (p<0.0095, ajustado por multiplicidad). La mediana de SG fue de 29.8 meses (IC95 % 26.9 a 35.7) en el grupo olaparib vs. 27.8 meses (IC95 % 24.9 a 33.7) en el grupo placebo [madurez de los datos: 79 %]. La incidencia de EA de grado 3 o 4 fue del 43 % (59/136) en el grupo de olaparib y del 22 % (28/128) en el grupo de placebo. Los EA que llevaron a la descontinuación del tratamiento ocurrieron en el 5.9 % (8/136) y 1.6 % (2/128), respectivamente. Desde que comenzó el estudio, dos pacientes, ambos en el brazo de olaparib y ambos con mutación BRCA, experimentaron EA que resultaron en la muerte. Además, en la página web ClinicalTrials.gov se reportó una tasa de EA serios de 22.8 % (31/136) con olaparib y 8.6 % (11/128) con el placebo.

Los resultados de Study19 deben ser tomados como exploratorios por tratarse de un estudio de fase temprana cuyo diseño no permite evaluar la superioridad de olaparib versus placebo. De hecho, el tamaño de muestra para el análisis principal de SLP se calculó utilizando un nivel de alfa unilateral de 0.2 cuando lo usual es que el nivel de alfa sea de 0.05. En otras palabras, se cuadriplicó la probabilidad de cometer error tipo I (rechazar erróneamente la hipótesis nula de que la SLP con olaparib es igual o menor a la observada con placebo). En cuanto a la evaluación de la SG, cabe señalar que los autores no realizaron un cálculo de tamaño de muestra formal que permitiera evaluar este desenlace.

Otras limitaciones que afectan la calidad de la evidencia de Study19 tienen que ver con las posibles fuentes de sesgo asociadas con el diseño y/o conducción del estudio. Al respecto, se identificaron las siguientes: a) Hubo un riesgo de sesgo de selección debido a los desbalances observados en las características basales entre ambos grupos. Por ejemplo, hubo una tasa más alta de pacientes con ECOG 0 en el grupo de olaparib que en el grupo de placebo (81 % versus 74 %), lo que podría conducir a un mejor pronóstico en los pacientes tratados con olaparib. b) Hubo riesgo de sesgo de realización debido a una potencial pérdida del cegamiento del estudio asociado a EA específicos o en mayor medida con olaparib (e.g., náuseas, vómitos, anemia). Esto puede llevar a que los comportamientos relacionados con la salud de los participantes y/o la administración de intervenciones sin protocolo por parte de los investigadores difieran entre los grupos de estudio, favoreciendo sistemáticamente a olaparib sobre el placebo, particularmente en los desenlaces blandos o subjetivos, como la SLP, la calidad de vida y la seguridad (Wood et al. 2008). c) Para la evaluación de la calidad de vida, hubo riesgo de sesgo de desgaste debido a que el análisis no se realizó en la población inicial de intención a tratar (ITT), sino en 115 de 136 (85 %) pacientes en el grupo de olaparib y en 111 de 129 (86 %) pacientes en el grupo de placebo. Los autores no explican la razón de la exclusión de los datos, ni si se trata de pérdidas consideradas aleatorias. Así, considerando la pérdida de la aleatorización inicial, no se puede descartar que exista un desequilibrio en los factores pronósticos de los participantes entre ambos grupos, lo que podría conducir a resultados sesgados. d) El patrocinio del estudio por parte de la

compañía farmacéutica que produce olaparib, AstraZeneca, lo que aumenta el riesgo de reportar resultados favorables para olaparib (Lundh et al. 2017).

Una de las fortalezas de Study19 fue que, en el análisis final de SG, los autores emplearon un valor de umbral de significación estadística predefinido ajustando por multiplicidad, lo que aumenta la confianza en los resultados estadísticos. Los autores utilizaron este ajuste porque realizaron múltiples comparaciones en diferentes puntos de tiempo, tanto en la población general como en diferentes subgrupos. Estos análisis, cuando no se corrigen por multiplicidad, pueden conducir al hallazgo de diferencias estadísticas solo por casualidad.

El estudio SOLO2 (n=295) es un ECA de fase III, doble ciego que comparó la eficacia y seguridad de olaparib (tableta recubierta) versus placebo como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario seroso, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, de alto grado, recurrente, sensible al platino, con mutación BRCA, que habían recibido dos o más líneas previas de quimioterapia basada en platino, y habían tenido una respuesta parcial o completa a su régimen más reciente a base de platino. El desenlace primario fue la SLP. El estudio fue financiado por AstraZeneca.

Los resultados de SOLO2 con un seguimiento mínimo de aproximadamente 22 meses (Pujade-lauraine et al. 2017) muestran una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de progresión o muerte con olaparib en comparación con placebo (HR 0.30; IC95 % 0.22 a 0.41; p<0.0001). La mediana de SLP fue de 19.1 meses en el grupo de olaparib frente a 5.5 meses en el grupo de placebo. No se observaron diferencias significativas en la SG (HR 0.80; IC95 % 0.50 a 1.31; p=0.43). La mediana de SG no se alcanzó en ningún grupo [madurez de los datos: 24 %]. La tasa de EA que llevaron a la descontinuación del tratamiento fue de 11 % (21/195) en el grupo de olaparib y 2 % (2/99) en el grupo de placebo. La tasa de EA serios fue de 18 % (35/195) vs. 8 % (8/99), respectivamente. La medida de análisis principal de calidad de vida, el cambio medio desde el inicio en TOI de FACT-O, fue similar en ambos grupos (p=0.98).

Los resultados finales de SOLO2 con un seguimiento mínimo de aproximadamente 62 meses (Poveda et al. 2021) muestran ausencia de diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de muerte entre olaparib y placebo (HR 0.74; IC95 % 0.54 a 1.00; p=0.054). Los autores indicaron que no se cumplió el umbral de significación estadística predefinido, sin embargo, no se reportó dicho valor. La mediana de SG fue de 51.7 meses (IC95 % 41.5 a 59.1) con olaparib y 38.8 meses (IC95 % 31.4 a 48.6) con placebo [madurez de los datos: 61 %]. Dado que, en el estudio, el 10 % (20/196) de los pacientes en el grupo de olaparib y el 38 % (38/99) de los pacientes en el grupo de placebo habían recibido terapia subsecuente con inhibidores de PARP, los autores realizaron un análisis exploratorio pre-especificado para ajustar por este factor. Los resultados muestran un HR ajustado de 0.56 (IC95 % 0.35 – 0.97), siendo el intervalo de confianza bastante similar al estimado sin el ajuste, con el límite superior casi sobre el valor nulo. En cuanto a la seguridad, la tasa de EA que llevaron a la descontinuación del tratamiento fue de 17 % (33/195) con olaparib y 3 % (3/99) con placebo, y la tasa de

EA serios fue de 26 % (50/195) vs. 8 % (8/99), respectivamente. Además, la tasa de EA que resultaron en muerte fue de 4 % (8/195) vs 0 % (0/99), respectivamente.

Las principales limitaciones que reducen la confianza en las estimaciones reportadas en SOLO2 son las siguientes: a) Los resultados de SG ajustados por la terapia subsecuente con inhibidores de PARP son de naturaleza exploratoria, se muestran muy similares a los resultados sin el ajuste, y están sujetos a una imprecisión considerable (amplio intervalo de confianza, con un límite superior cercano a 1 o valor de no diferencia); b) Hubo una potencial pérdida del cegamiento debido a los EA que eran específicos o que ocurrían con mayor frecuencia en el grupo olaparib, lo que aumenta el riesgo de sesgo de realización por parte de los participantes y/o investigadores c) En el análisis de calidad de vida, hubo riesgo de sesgo de desgaste debido a que este no se realizó en la población inicial de ITT, sino que excluyó un porcentaje de pacientes en ambos grupos (6 % en el grupo de olaparib y 5 % en el grupo de placebo), donde no se sabe si la pérdida de información fue aleatoria. Estas exclusiones correspondieron a pacientes con formularios no evaluables, según el criterio de los investigadores. d) El patrocinio del estudio por AstraZeneca, lo que aumenta las posibilidades de que los autores informen resultados a favor de olaparib (Lundh et al. 2017).

Los resultados finales de Study19 y SOLO2 son consistentes en encontrar ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la SG entre olaparib y placebo en la población objetivo de la presente evaluación. En ese sentido, se observa que el efecto de olaparib en la SLP no se tradujo en un beneficio clínico medido en términos de SG a largo plazo o calidad de vida. Si bien algunas ETS (NICE, CADTH, SMC) argumentan que los efectos en la SG podrían estar confundidos por el mayor uso de terapias subsecuentes del tipo inhibidores de PARP en el grupo placebo (10 % olaparib vs. 38 % placebo en SOLO2; 0 % olaparib vs. 13 % placebo en Study19) disminuyendo el tamaño del efecto de olaparib, se reitera que el análisis que ajustó por este factor mostró resultados similares a los reportados sin el ajuste, con un límite superior del intervalo de confianza cercano a 1 o valor de no diferencia.

Con respecto a la SLP, el desenlace principal de Study 19 y SOLO2, en el momento actual, la evidencia científica no respalda el uso de la SLP como sustituto o subrogado válido de desenlaces clínicos relevantes desde la perspectiva del paciente, como la SG o la calidad de vida. De hecho, tras una búsqueda exhaustiva de literatura, no se encontraron estudios que evaluaran la capacidad predictiva de la SLP en la SG en el cáncer de ovario recurrente. Además, en un contexto de primera línea, los estudios son consistentes en demostrar una baja asociación entre ambos desenlaces (Sjoquist et al. 2018; Paoletti et al. 2020; Colloca and Venturino 2017). Así, tal como se concluyó en el Dictamen Metodológico N° 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 "Validez de la sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en pacientes con cáncer de ovario metastásico" (IETSI-EsSalud 2018), en la fecha actual no hay evidencia científica que valide la capacidad predictiva de la SLP sobre la SG o la calidad de vida en pacientes con cáncer de ovario. En

consecuencia, no es posible establecer que la SLP sea un subrogado de la SG o la calidad de vida en estos pacientes.

Finalmente, el perfil de seguridad de olaparib es desfavorable, en comparación con placebo, ya que los datos de seguridad a largo plazo muestran que este medicamento está asociado a una mayor tasa de EA serios, descontinuación debido a EA y muertes debido a EA en comparación con placebo. Así, frente a la ausencia de beneficio clínico en SG y calidad de vida, la evaluación final del cuerpo de la evidencia indica un balance de riesgo-beneficio desfavorable para olaparib.

Con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) las GPC y ETS recomiendan o concluyen a favor de olaparib en base a la evidencia de los estudios Study19 y SOLO2 y, en su mayor parte, midiendo el beneficio de olaparib en términos de SLP; ii) la evidencia de ambos estudios no demuestra que olaparib mejore los desenlaces relevantes desde la perspectiva del paciente, como la SG o la calidad de vida, iii) los resultados finales de SG de Study19 y SOLO2 mostraron ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la SG entre olaparib y el placebo; iv) la SLP (desenlace principal de ambos estudios) no ha demostrado ser un subrogado válido de la SG ni la calidad de vida; v) los datos de seguridad a largo plazo muestran que olaparib presenta un perfil de seguridad desfavorable, en comparación con placebo, lo cual se ve reflejado en la mayor tasa de EA serios, descontinuación debido a EA, y muertes debido a EA, asociados con el uso del medicamento; vi) la observación, la estrategia de tratamiento estándar empleada en EsSalud para la población de interés, es recomendada en la GPC más reciente de la NCCN; vii) con la evidencia disponible a la fecha no se cuenta con sustento técnico de un beneficio cínico de olaparib que justifique su financiamiento; viii) el costo de oportunidad de financiar olaparib en EsSalud sería desventajoso ya que implicaría dejar de financiar intervenciones de salud eficaces y seguras disponibles en la institución, para que en su lugar se financie un medicamento cuya relación riesgo-beneficio es desfavorable.

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de olaparib como terapia de mantenimiento para pacientes con cáncer de ovario, con o sin mutación BRCA, recurrente, sensible a la quimioterapia basada en platino, que hayan recibido al menos 2 líneas previas de quimioterapia basada en platino, con respuesta completa o parcial a su régimen más reciente.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CADTH. 2017. "Final Recommendation for Olaparib (Lynparza) for Ovarian Cancer Resubmission." https://www.cadth.ca/lynparza-ovarian-cancer-resubmission-details.

Colloca, Giuseppe, and Antonella Venturino. 2017. "Trial-Level Analysis of Progression-Free Survival and Response Rate as End Points of Trials of First-Line Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer." *Medical Oncology* 34 (87). Springer US. doi:10.1007/s12032-017-0939-9.

DIGEMID - MINSA. 2022. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed March 14. http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx.

EMA. 2018. "CHMP Assessment Report on Extension of Marketing Authorisation Grouped with a Variation. Lynparza. Procedure No. EMEA/H/C/003726/X/0016/G." https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

ESMO. 2020. "EUpdate - Ovarian Cancer Treatment Recommendations." https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatment-recommendations.

Friedlander, Michael, Ursula Matulonis, Charlie Gourley, Andreas Bois, Ignace Vergote, Gordon Rustin, and Clare Scott. 2018. "Long-Term Efficacy , Tolerability and Overall Survival in Patients with Platinum-Sensitive, Recurrent High-Grade Serous Ovarian Cancer Treated with Maintenance Olaparib Capsules Following Response to Chemotherapy." *British Journal of Cancer* 119. Springer US: 1075–1085. doi:10.1038/s41416-018-0271-y.

HAS. 2015. "Brief Summary of the Transparency Committee Opinion: LYNPARZA (Olaparib), PARP Inhibitor." https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038097/en/lynparza-olaparib-parp-inhibitor.

IETSI-EsSalud. 2018. "Validez de La Sobrevida Libre de Progresión Como Desenlace Subrogado de La Sobrevida Global o Calidad de Vida En Pacientes Con Cáncer de Ovario Metastásico." *Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 002-SDEPFyOTS- DETS-IETS1-2018.* https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-002-sdepfyots-dets-ietsi-2018/.

IETSI-EsSalud. 2019. "Eficacia y Seguridad Del Uso de Olaparib Como Terapia de Mantenimiento de Pacientes Adultas Con Cáncer de Ovario Epitelial de Alto Grado, Platino Sensible y Con Mutación BRCA." *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 007–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019.* https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2019/02/DICT_007_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2019.pdf.

Institute for Health Metrics and Evaluation. 2022. "Global Burden of Disease. Data Visualizations." *University of Washington.* Accessed January 24. http://www.healthdata.org/results/data-visualizations.

IQWiG. 2018. "IQWiG Reports - Commision No. A18-36: Olaparib (Ovarian Cancer)." https://www.iqwig.de/en/projects/a18-36.html.

Ledermann, Jonathan, Philipp Harter, Charlie Gourley, Michael Friedlander, Ignace Vergote, and Gordon Rustin. 2012. "Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer." *N Engl J Med* 366: 1382–92. doi:10.1056/NEJMoa1105535.

Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. "Industry Sponsorship and Research Outcome (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.www.cochranelibrary.com.

Mateo, J, V Moreno, A Gupta, S B Kaye, E Dean, M R Middleton, M Friedlander, et al. 2016. "An Adaptive Study to Determine the Optimal Dose of the Tablet Formulation of the PARP Inhibitor Olaparib." *Target Oncol* 11 (3): 401–15. doi:10.1007/s11523-016-0435-8.

NCCN. 2022. "NCCN Guidelines: Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2022 - January 18, 2022." https://www.nccn.org/.

NICE. 2020. "Olaparib for Maintenance Treatment of Relapsed Platinum-Sensitive Ovarian , Fallopian Tube or Peritoneal Cancer [TA620]." https://www.nice.org.uk/guidance/ta620.

Paoletti, Xavier, Liz-anne Lewsley, Gennaro Daniele, Adrian Cook, Nozomu Yanaihara, and Anna Tinker. 2020. "Assessment of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point of Overall Survival in First-Line Treatment of Ovarian Cancer A Systematic Review and Meta-Analysis." *JAMA Network Open* 3 (1): e1918939. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.18939.

Poveda, Andrés, Anne Floquet, Jonathan A Ledermann, Rebecca Asher, Richard T Penson, Amit M Oza, Jacob Korach, et al. 2021. "Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a BRCA1/2 Mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A Final Analysis of a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled , Phase 3 Trial." *Lancet Oncol* 22: 620–31. doi:10.1016/S1470-2045(21)00073-5.

Pujade-lauraine, Eric, Jonathan A Ledermann, Frédéric Selle, Val Gebski, Richard T Penson, Amit M Oza, Jacob Korach, and Tomasz Huzarski. 2017. "Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients with Platinum-Sensitive, Relapsed Ovarian Cancer and a BRCA1/2 Mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial." *Lancet Oncology* 18 (9): 1274–84. doi:10.1016/S1470-2045(17)30469-2.

Ray-coquard, Isabelle, Mansoor Raza, Sandro Pignata, Axel Walther, and Ignacio Romero. 2020. "Therapeutic Options Following Second-Line Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Recurrent Ovarian Cancer: Comparison of Active Surveillance and Maintenance Treatment." *Cancer Treatment Reviews* 90. Elsevier Ltd: 102107. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102107.

Redondo, A, E Guerra, L Manso, C Martin-Lorente, J Martinez-Garcia, J A Perez-Fidalgo, M Q Varela, M J Rubio, M P Barretina-Ginesta, and A Gonzalez-Martin. 2021. "SEOM Clinical Guideline in Ovarian Cancer (2020)." *Clinical and Translational Oncology* 23 (5). Springer International Publishing: 961–68. doi:10.1007/s12094-020-02545-x.

Sistema SAP - EsSalud. 2022. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

Sjoquist, Katrin M, Sarah J Lord, Michael L Friedlander, Robert John Simes, Ian C Marschner, and Chee Khoon Lee. 2018. "Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Modern Ovarian Cancer Trials: A Meta-Analysis." *Ther Adv Med Oncol* 10: 1–16. doi:10.1177/1758835918788500.

SMC. 2016. "Olaparib, 50mg, Hard Capsules (Lynparza®). SMC No. (1047/15)." https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/olaparib-lynparza-resubmission-104715/.

Tew, William P, Christina Lacchetti, Annie Ellis, Kathleen Maxian, Susana Banerjee, and Michael Bookman. 2020. "PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline." *Journal of Clinical Oncology* 38 (30): 3468–93. doi:https://doi.org/10.1200/JCO.20. 01924.

Wood, Lesley, Matthias Egger, Lise Lotte Gluud, Kenneth F. Schulz, Peter Jüni, Douglas G. Altman, Christian Gluud, Richard M. Martin, Anthony J G Wood, and Jonathan A C Sterne. 2008. "Empirical Evidence of Bias in Treatment Effect Estimates in Controlled Trials with Different Interventions and Outcomes: Meta-Epidemiological Study." *BMJ* 336 (7644): 601–5. doi:10.1136/bmj.39465.451748.AD.

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Fecha de búsqueda: 11 de marzo de 2022		**Resultado**
#1	(Ovarian Neoplasms[Mesh] OR Ovarian Neop*[tiab] OR Ovarian Tumo*[tiab] OR Ovarian Cancer[tiab] OR Ovarian Carcinom*[tiab] OR Ovary Neop*[tiab] OR Ovary Tumo*[tiab] OR Ovary Cancer[tiab] OR Ovary Carcinom*[tiab]) AND (Olaparib[Supplementary Concept] OR Olaparib*[tiab] OR Lynparza[tiab] OR AZD2281[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Clinical Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	117

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 11 de marzo de 2022		**Resultado**
#1	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	2140
#2	(Ovarian NEAR/3 Neop*):ti,ab,kw	2141
#3	(Ovarian NEAR/3 Tumo*):ti,ab,kw	322
#4	(Ovarian NEAR/3 Cancer):ti,ab,kw	6006
#5	(Ovarian NEAR/3 Carcinom*):ti,ab,kw	1168
#6	(Ovary NEAR/3 Neop*):ti,ab,kw	98
#7	(Ovary NEAR/3 Tumo*):ti,ab,kw	200
#8	(Ovary NEAR/3 Cancer):ti,ab,kw	2157
#9	(Ovary NEAR/3 Carcinom*):ti,ab,kw	715
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	7563
#11	Olaparib*:ti,ab,kw	678
#12	Lynparza:ti,ab,kw	54
#13	AZD2281:ti,ab,kw	68
#14	#11 OR #12 OR #13	681
#15	#10 AND #14	319

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Fecha de búsqueda: 11 de marzo de 2022		**Resultado**
#1	Olaparib$ OR Lynparza OR AZD2281 [Words]	0