AETSA | Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Síntesis de evidencia: medicamentos

Abril 2018

Niraparib en el tratamiento del cáncer de ovario.

Eficacia y Seguridad relativas de niraparib y olaparib:

comparaciones indirectas.

JUNTA DE ANDALUCIA
CONSEJERÍA DE SALUD

evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clínica ayuda a la tom
decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clínica ayu
a toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clí
ayuda a la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guía
práctica clínica ayuda a la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emerge
guías de práctica clínica ayuda a la toma de decisionesevaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnolo

Niraparib en el tratamiento del cáncer de ovario

Eficacia y seguridad relativas de niraparib y olaparib: comparaciones indirectas.

Alfaro Lara, Eva Rocío

Niraparib en el tratamiento del cáncer de ovario. Eficacia y seguridad relativas de niraparib y olaparib: comparaciones indirectas. Eva Rocío Alfaro Lara. – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2018.

31 p; 24 cm. (Serie: Síntesis de evidencia: medicamentos)

ISBN: 978-84-17163-13-6

1. Cáncer de ovario / Farmacoterapia. 2. Inhibidores PARP 3. Síntesis de la evidencia I. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Edita: ***Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía***

www.aetsa.org

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-17163-13-6

Cita sugerida: Alfaro Lara, Eva Rocío. Niraparib en el tratamiento del cáncer de ovario: Eficacia y seguridad relativas de niraparib y olaparib: comparaciones indirectas. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2018.

Autoría

Eva Rocío Alfaro Lara. *Doctora en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Contribución de autores:

ERAL ha llevado a cabo el planteamiento de la pregunta de investigación y la búsqueda bibliográfica. Ha realizado la selección de estudios, la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, extracción de datos, síntesis e interpretación de los resultados, así como el establecimiento de los puntos clave del informe.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

1. Medicamento · Descripción · Indicación autorizada 6
2. Descripción de la enfermedad 7
3. Tratamiento de referencia de la patología 8
4. Evaluación de la eficacia y seguridad 10
4.1. Metodología 10
4.2. Resultados de eficacia y seguridad 12
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia 24
5. Puntos clave 29
6. Referencias 30
7. Anexos 33
Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios 33

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos.

1. Medicamento · Descripción · Indicación autorizada

En septiembre de 2017, niraparib (Zejula®) fue autorizado por la *European Medicines Agency* (EMA)[1] para el tratamiento de mantenimiento de las pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, recidivado, sensible al platino.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado[2]	
Nombre genérico **Nombre comercial** **Código ATC**	Niraparib. Zejula®. L01XX.
Mecanismo de acción	Inhibidor de las enzimas de la poli (ADP ribosa) polimerasa (PARP), PARP1 y PARP2, que cumplen una función en la reparación del ADN. Los estudios *in vitro* han demostrado que la citotoxicidad inducida por niraparib puede suponer la 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.
Indicación aprobada	Tratamiento de mantenimiento de las pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, recidivado, sensible al platino, que están en respuesta (completa o parcial) a la quimioterapia con platino. (*European Medicines Agency*, 26/11/2017)[1].
Posología recomendada	300 mg una vez al día.
Vía de administración	Oral.
Presentación	100 mg cápsulas duras.
Titular de la autorización de comercialización	Tesaro UK Limited.

2. Descripción de la enfermedad

Se estima que la incidencia anual en 2012 del cáncer de ovario fue de 7,7 casos / 100.000 habitantes en España, con 3,7 / 100.000 muertes al año[3]. El cáncer de ovario es el quinto cáncer más común y la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres, tras pulmón, mama y colon. El cáncer de ovario es, predominantemente, una enfermedad que afecta a mujeres postmenopáusicas, con una mayoría de casos (> 80 %) diagnosticados en mujeres que ya han cumplido 50 años[4]. Es la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico y una de las razones de que esto ocurra es que el 70 - 80 % de pacientes se diagnostica en una fase avanzada de la enfermedad. Esto es debido a que no hay métodos de detección precoz ni de prevención en la población general, además no se suele asociar con sintomatología en sus fases iniciales y cuando existe, esta es bastante inespecífica. En fases más avanzadas los síntomas suelen ser gastrointestinales como dolor abdominal y pélvico, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, hemorragias vaginales, ascitis, anorexia, etc[4].

La causa del cáncer de ovario sigue sin conocerse. Algunos estudios indican que una dieta rica en grasa y la exposición al talco son factores de riesgo, sin embargo no se dispone de estudios concluyentes. En cambio sí que se conoce la relación del cáncer de ovario con algunos factores hormonales y factores relacionados con la reproducción. Así, las mujeres que no han tenido hijos tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. En cambio, el riesgo de padecer cáncer de ovario disminuye en aquellas mujeres que han empleado anticonceptivos orales. Alrededor del 20% de los cánceres de ovario son hereditarios, asociados en la mayoría de casos a mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA 2. Una mujer con una mutación en el gen BRCA 1 tiene entre un 15 - 45 % más de probabilidades de sufrir un cáncer de ovario, mientras que este incremento se reduce a un 10 - 20 % en pacientes con mutación del gen BRCA 2. A pesar de ser un factor de riesgo de padecer cáncer, la mutación en estos genes es un factor pronóstico positivo, mejorando la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, especialmente en mutaciones del gen BRCA 2[5].

Más del 90 % de los cánceres de ovario son de origen epitelial, diferenciándose dentro de éste varios subtipos: seroso, endometriode, células claras, mucinoso e indiferenciado. El grado de diferenciación celular es una forma adicional de caracterizar al tumor además de un factor pronóstico importante. Existen tres grados con un orden descendente de diferenciación celular y de buen pronóstico, siendo el de grado 1 o bajo el de mayor diferenciación celular y mejor pronóstico, grado 2 o intermedio con características intermedias y el grado 3 o alto, el más indiferenciado y con peor pronóstico[6]. Los dos factores pronóstico más importantes son el estadio y el tumor residual tras la cirugía. Otros factores a considerar como favorables son: menor edad, buen estado funcional, tipo celular serosopapilar, tumor bien diferenciado, ausencia de líquido abdominal y presencia de mutación de BRCA.

3. Tratamiento de referencia de la patología

Para identificar el tratamiento de referencia del cáncer de ovario, se realizó una búsqueda (18 de diciembre de 2017) de guías de práctica clínica publicadas en los últimos tres años en las bases de datos *National Guideline Clearinghouse* y *Guidelines International Network* (GIN), así como en las *webs* de las principales sociedades científicas implicadas. Se utilizaron términos libres:

- *American Society of Clinical Oncology Clinical Practice (ASCO)* (https://www.asco.org)
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (http://www.esmo.org/)
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (https://www.seom.org)
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (https://www.nccn.org/)
- GuíaSalud (http://portal.guiasalud.es)

La cirugía es el pilar de la estadificación y tratamiento del cáncer de ovario. Tanto en estadios iniciales (I-II) como avanzados (III-IV) de la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstreticia (FIGO), la citorreducción se acompaña, en la mayoría de los casos, de tratamiento adyuvante con quimioterapia basada en paclitaxel y carboplatino. Tan sólo en las pacientes con tumores muy precoces en estadios IA-IB de bajo grado se recomienda exclusivamente hacer seguimiento, pues la cirugía sola es prácticamente curativa. En los estadios avanzados (III-IV), existen además otras alternativas de regímenes de quimioterapia, como los regímenes intraperitoneales, la adición de bevacizumab a la quimioterapia estándar o, en pacientes no candidatos a taxanos, la combinación de carboplatino y doxorrubicina liposomal pegilada[4].

En pacientes con estadios avanzados y alto riesgo de morbimortalidad perioperatoria o baja probabilidad de conseguir una citorreducción inferior a 1 cm, se puede considerar la quimioterapia neoadyuvante (tres ciclos de quimioterapia basada en platino previo a la cirugía, seguido de, al menos, otros tres ciclos posteriores a la misma)[4,7].

En torno al 50 - 90 % de las pacientes con enfermedad avanzada, sufrirán una recaída en los primeros 5 años tras el diagnostico según el estadio FIGO inicial, el empleo de quimioterapia neoadyuvante y la presencia de enfermedad residual tras la cirugía citorreductora. Uno de los factores más importantes en la selección del tratamiento en este punto es la respuesta al tratamiento previo basado en platino. Así, se diferencian cuatro tipos de pacientes: refractarias (recaída durante el tratamiento o en las 4 semanas posteriores a la finalización), resistentes (recaída en 1-6 meses), parcialmente sensibles (recaída en 6-12 meses) y sensibles (recaída en > 12 meses). En los dos primeros casos, se recomienda tratamiento con un agente único como paclitaxel, doxorubicina liposomal o topotecán, con la opción de añadir bevacizumab. En los pacientes parcialmente sensibles y sensibles, el retratamiento con la combinación basada en platino es una de las opciones preferidas[4].

Bevacizumab ha sido autorizado en Europa en primera línea de tratamiento y en pacientes resistentes y sensibles a platino que han recaído[8]. Existe cierta controversia en cuanto a la adición de bevacizumab en los pacientes que recaen sensibles a platino, en Europa ha sido autorizado en combinación con carboplatino y gemcitabina en base a los resultados del estudio OCEANS[9] en los

que demostró aumentar la tasa de respuesta y la supervivencia libre de progresión con respecto a placebo aunque no la supervivencia global. Esta combinación, sin embargo, no ha sido aprobada por la FDA y en Europa no tiene un uso amplio[10-12].

A continuación se describen las principales recomendaciones de tratamiento de mantenimiento en aquellas pacientes con cáncer de ovario epitelial seroso, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, recidivado, sensible al platino, según las guías de práctica clínica identificadas con dicha información:

- ***Cancer Care Ontario. Systemic Therapy for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer* (2017)[13]:**
  - Las mujeres con cáncer de ovario recurrente sensible al platino deben recibir quimioterapia con biológicos según el perfil de seguridad.
  - Terapia dirigida:
    - Se puede considerar bevacizumab añadido a la combinación de quimioterapia y como terapia de mantenimiento.
    - Se puede considerar cediranib administrado durante la quimioterapia y como mantenimiento (*Nota: cediranib retiró su solicitud de comercialización a la EMA y no está aprobado en Europa*).
    - Se recomiendan los inhibidores de poliADP-ribosa polimerasa en pacientes con mutaciones BRCA 1 o 2 conocidas (somáticas y germinales) como tratamiento de mantenimiento después de la quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente.
    - Niraparib se puede considerar en pacientes con BRCA de tipo salvaje como quimioterapia de mantenimiento post-platino para la enfermedad recurrente.
- ***NCCN Guidelines. Ovarian Cancer, including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer, version 4* (2017)[14]:**
  - En aquellas pacientes sensibles a platino, que han completado dos o más líneas de quimioterapia basada en platino, considerar niraparib u olaparib como terapia de mantenimiento, siempre que esté en respuesta completa o parcial. (Categoría 2a).

  ** Categoría 2a: consenso general de que la intervención debe ser aplicada basado en evidencia de calidad baja.*
- ***SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer* (2016)[4]:**
  - En pacientes sensibles a platino, el tratamiento estándar es una combinación de platino, con la consideración de añadir bevacizumab en la primera recaída si los pacientes no han sido tratados con bevacizumab en la primera línea. En pacientes con mutación BRCA, se debe considerar terapia de mantenimiento con olaparib (Categoría IA).

** Categoría IA: evidencia con ≥1 ECA y buena evidencia que apoya la recomendación a favor de su uso.*

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

Para la elaboración de este informe se siguieron las recomendaciones metodológicas descritas en la "Guía para la elaboración de informes de síntesis de evidencia: medicamentos"[15], basada en el documento "*Health Technology Assessment (HTA) Core Model for rapid relative effectiveness assessment of pharmaceuticals*"[16] y en el resto de guías metodológicas de la *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA).

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de niraparib, se realizó una búsqueda manual (fecha de búsqueda: 19 de diciembre de 2017) en el siguiente orden:

En primer lugar, se buscó en la página web de la agencia reguladora europea (EMA) el *European Public Assessment Report* (EPAR) sobre niraparib.

Posteriormente, se realizó una búsqueda manual en los sitios web de las siguientes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Agencia Catalana de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña (AQuAS), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWIG), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assemssment in Health Care* (SBU), *Norwegian Knowledge Center for the Health Services* (NIPHNO), EUnetHTA y *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se explotaron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA*, INAHTA). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

Adicionalmente, se exploró la base de datos *Planned and Ongoing Projects* (POP database) que permite a las agencias de ETS europeas compartir información en relación a los proyectos planeados, en desarrollo y publicados en los tres últimos meses por cada agencia (el acceso está actualmente restringido a las agencias que colaboran en la red europea EUnetHTA).

En último lugar, tras no localizar ningún informe, escrito en inglés o español, para su adopción, se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD)-HTA Database, International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan International Network*), y MEDLINE (a través de Pubmed). Se revisaron los documentos publicados en los últimos dos años. Se utilizaron términos libres: niraparib *AND ovarian cancer*.

Finalmente, se buscó en el registro de estudios en desarrollo según la base de datos del *U.S. National Institutes of Health* (disponible en: http://clinicaltrial.gov/) estudios que pudiesen responder a las lagunas de conocimiento originadas.

Un evaluador realizó la selección de los artículos, y llevó a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane[17].

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultados y los diseños a considerar.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D) (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*)	
Población	Pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, recidivado, sensible al platino.
Intervención	Niraparib en monoterapia.
Comparador/es más apropiado/s	• Olaparib (en pacientes con BRCA 1 o BRCA2 mutado). • Placebo.
Resultados de eficacia	• Supervivencia global. • Supervivencia libre de progresión. • Calidad de vida relacionada con la salud.
Resultados de seguridad	• Eventos adversos (EA) asociados al tratamiento. • Interrupción del tratamiento debido a EA.
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto.

◢ Justificación de la selección del comparador

No se considera bevacizumab un comparador adecuado dado que en Europa no tiene un uso amplio y no ha sido aprobado por la FDA.

Comparaciones indirectas

Al no localizar estudios ni informes con el comparador considerado más adecuado (olaparib), se contempló la posibilidad de realizar estimaciones de la eficacia y seguridad relativas mediante un análisis de comparaciones indirectas (CI) ajustadas, previa evaluación de la homogeneidad y similitud de los estudios a emplear. Para que se considere apropiado el empleo de esta metodología es necesario que las características basales de los pacientes incluidos en los diferentes estudios, el diseño metodológico de los mismos y la terapia de grupo de control sean similares. Por todo ello, se realizó una valoración cualitativa de las características basales de los pacientes incluidos y del diseño de los ECA.

En 2015, AETSA publicó el informe de síntesis de evidencia “Olaparib en cáncer de ovario. Eficacia y seguridad”[18]. En él, se recogen las principales características del ensayo pivotal en el que se basó la autorización de olaparib para el tratamiento del cáncer de ovario, así como sus resultados, análisis del riesgo de sesgo y principales fortalezas y limitaciones. Con el objetivo de actualizar la

búsqueda bibliográfica llevada a cabo entonces, se realizó una búsqueda exploratoria en MEDLINE sobre olaparib en cáncer de ovario.

Se efectuaron comparaciones indirectas ajustadas a partir de la información disponible de cada inhibidor de PARP (niraparib y olaparib) frente a un comparador común (placebo) mediante el método de Bucher *et al.*[19]. Se utilizó la calculadora del *Critical Appraisal Skills Programme* español *(CASPe)*[20] para obtener los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza (IC) del 95 %, así como el software de comparaciones indirectas ajustadas de la CADTH versión 1.0[21]. El método de Bucher *et al.* permite mantener la aleatorización inicial de los pacientes dentro de cada ensayo, con lo que se evitan los sesgos de la comparaciones indirectas *naïve* o no ajustadas (en las que solo se utilizan los resultados del grupo intervención, sin tener en cuenta el grupo control).

4.2. Resultados de eficacia y seguridad

No se ha localizado ningún informe de evaluación para su adopción. NICE ha iniciado su evaluación, pero aún no se dispone del informe final, previsto para finales de junio de 2018.

Se localizaron un total de 50 estudios (19 en *The Cochrane Library*, 1 en CRD y 30 en MEDLINE). Uno de ellos se trata de un informe del *Horizon Scanning Centre* sobre niraparib para el tratamiento del cáncer de ovario e identifica los ensayos en marcha, aunque sin presentar ningún tipo de resultado, por lo que no se ha incluido en este informe. Del resto, únicamente un ECA[22] cumplió con los criterios de inclusión, consistente en el ensayo pivotal de niraparib y es el que se describe a continuación en este informe. La información contenida en el EPAR[1] ha sido empleada para complementar los datos de eficacia y seguridad del fármaco.

Para la descripción de dicho estudio se han elaborado cuatro tablas: la primera de ellas resume las características del ensayo clínico (Tabla 3), la segunda, los resultados para las variables de eficacia consideradas (Tabla 4), y la tercera y cuarta, los resultados de seguridad (Tabla 5 y 6).

ECA pivotal (Mirza *et al.*, 2016)[22]

Tabla 3. Principales características del estudio	
Estudio	Ensayo clínico NOVA. NCT01847274.
Diseño	Fase III, aleatorizado (proporción 2:1), doble ciego, controlado con placebo, con dos cohortes independientes según la presencia o no de mutación BRCA de la línea germinal (cohorte gBRCA y cohorte no g-BRCA). En la cohorte no gBRCA se analizó la deficiencia de recombinación homóloga (DRH) mediante la prueba HRC en tejido tumoral (subgrupo HRDA positivo de la cohorte no gBRCA). Los pacientes se estratificaron según el intervalo entre progresión de la enfermedad y el penúltimo régimen basado en platino (6-12 meses *vs*. ≥ 12 meses), uso de bevacizumab añadido al penúltimo o último régimen de platino y mejor respuesta objetiva al régimen más reciente (respuesta completa *vs*. respuesta parcial).
Duración	Fecha de inicio - fin del estudio: junio 2013 - junio 2016.
Hipótesis	Superioridad.

Tabla 3. Principales características del estudio	
Grupo tratamiento (n = 372)	Niraparib 300 mg una vez al día en ciclos de 28 días (sin descanso) hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte, retirada del consentimiento, o pérdida del seguimiento. Permitidas dos reducciones de dosis (200 mg / día y 100 mg / día) por toxicidad.
Grupo control (n = 181)	Placebo una vez al día en ciclos de 28 días (sin descanso) hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte, retirada del consentimiento, o pérdida del seguimiento.
Variables evaluadas	Variable principal: - Supervivencia libre de progresión (SLP). Variable secundarias: - Intervalo libre de quimioterapia*. - Tiempo hasta el primer tratamiento posterior†. - Supervivencia libre de progresión 2 (SLP2)‡. - Tiempo hasta el segundo tratamiento posterior§. - Supervivencia global (SG). - Calidad de vida relacionada con la salud (según cuestionarios *Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian Symptom Index* –FOSI– y *European Quality of Life-5 Dimensions* –EQ-5D-5L–). - Eventos adversos (EA).
Descripción del tipo de análisis	Se calculó que una inclusión de 180 pacientes en la cohorte gBRCA y 310 pacientes en la cohorte no gBRCA proveería una potencia > 90 % para determinar la significación estadística con un error alfa de 0,025 (test de una cola), asumiendo una mediana de SLP de 9,6 meses en el grupo de niraparib *vs*. 4,8 meses en el de placebo, correspondiente a un HR de 0,50 en el análisis principal de eficacia. Análisis de eficacia por intención de tratar (todos los pacientes aleatorizados en cada una de las dos cohortes). En la cohorte no gBRCA se llevó a cabo el análisis estadístico de forma jerárquica, de forma que primero se analizó el subgrupo DRH positivo, y si en este se encontraban resultados estadísticamente significativos, entonces se analizaba la cohorte no gBRCA global. La seguridad se evaluó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco.
Criterios de inclusión	Pacientes ≥ 18 años, con cáncer de ovario, trompas de Falopio o peritoneal con características histológicas predominantes de alto grado (grado 3) seroso. Las pacientes debían haber completado al menos dos cursos de tratamiento previo de terapia basada en platino y ser platinosensible (progresión de la enfermedad después de seis meses tras la última dosis del platino) en el penúltimo curso de quimioterapia con platino previo a la inclusión, haber recibido al menos 4 ciclos del último régimen basado en platino y presentar respuesta parcial o completa definida por el investigador, con enfermedad residual observable < 2 cm y niveles de CA-125 dentro del rango normal o una disminución > 90 % estable durante al menos 7 días.
Criterios de exclusión	Metástasis cerebrales sintomáticas no controladas, pacientes inmunocomprometidos, enfermedad hepática activa, tratamiento

Tabla 3. Principales características del estudio	
	previo con inhibidor PARP, cáncer invasivo diferente al de ovario en los dos años previos.
Características basales (grupo tratamiento *vs.* control)	Cohorte gBRCA: - Edad mediana (años): 57 *vs.* 58. - ECOG (%): 0: 65,9 *vs.* 73,8; 1: 34,1 *vs.* 26,2. - Estadio (%): I-II: 16,7 *vs*. 15,4; III: 68,8 *vs.* 70,8; IV: 14,5 *vs.* 13,8. - Tiempo hasta progresión desde el penúltimo régimen basado en platino (%): 6-12 meses: 39,1 *vs.* 40,0; ≥12 meses: 60,9 *vs.* 60,0. - Mejor respuesta al régimen más reciente basado en platino (%): completa: 51,4 *vs.* 50,8; parcial: 48,6 *vs.* 49,2. - Uso de bevacizumab previo (%): 23,9 *vs.* 26,2. - Mutación BRCA germinal (%): BRCA1: 61,6 *vs*. 66,2; BRCA2: 37,0 vs. 27,7; reordenamiento BRCA1, BRCA2 o ambos: 6,5 *vs.* 6,2. - Número de líneas previas (%): 2: 50,7 *vs*. 46,2; ≥ 3: 48,6 *vs*. 53,8. Cohorte no gBRCA: - Edad mediana (años): 63 *vs.* 61. - ECOG (%): 0: 68,4 *vs.* 67,2; 1: 31,6 *vs.* 32,8. - Estadio (%): I-II: 9,4 *vs*. 4,3; III: 73,9 *vs.* 74,1; IV: 16,2 *vs.* 20,7. - Tiempo hasta progresión desde el penúltimo régimen basado en platino (%): 6-12 meses: 38,5 *vs.* 37,9; ≥12 meses: 61,5 *vs.* 62,1. - Mejor respuesta al régimen más reciente basado en platino (%): completa: 50,0 *vs.* 51,7; parcial: 50,0 *vs.* 48,3. - Uso de bevacizumab previo (%): 26,5 *vs.* 25,9. - Número de líneas previas (%): 2: 66,2 *vs*. 66,4; ≥ 3: 33,8 *vs*. 32,8.
Seguimiento del tratamiento	Valoración clínica y radiológica de la enfermedad, según criterios RECIST v1.1, de forma ciega, en el momento basal y luego cada 8 semanas hasta el ciclo 14, y luego cada 12 semanas hasta interrupción. A fecha 20 de junio de 2016, fecha de corte para el análisis actual, los pacientes que continuaban en tratamiento fueron: 47/138 pacientes (grupo niraparib de la cohorte gBRCA), 4/65 pacientes (grupo placebo de la cohorte gBRCA), 46/234 (grupo niraparib de la cohorte no gBRCA), y 12/116 (grupo placebo de la cohorte gBRCA). La mediana de duración del seguimiento en la fecha de corte fue 16,9 meses (16,4 meses en la cohorte gBRCA y 17,5 meses en la cohorte no gBRCA).

*Intervalo libre de quimioterapia: tiempo desde la última dosis de platino hasta el inicio de la próxima terapia anticancerosa (excluyendo el tratamiento de mantenimiento).

†Tiempo hasta el primer tratamiento posterior: tiempo desde la aleatorización hasta la primera terapia anticancerosa tras el tratamiento de mantenimiento.

‡SLP2: tiempo desde la aleatorización hasta la progresión durante el tratamiento con la siguiente terapia anticancerosa o muerte.

Tabla 3. Principales características del estudio

§Tiempo hasta el segundo tratamiento posterior: tiempo desde la aleatorización hasta la segunda terapia anticancerosa tras el tratamiento de mantenimiento.

Tabla 4. Principales resultados de eficacia del estudio

Variables	Cohorte gBRCA		Cohorte no gBRCA	
	Niraparib n = 138	**Placebo n = 65**	**Niraparib n = 234**	**Placebo n = 116**
Supervivencia libre de progresión, mediana (meses)	21,0	5,5	9,3	3,9
	HR = 0,27 (0,17 – 0,41) *p* < 0,001		HR = 0,45 (0,34 – 0,61) *p* < 0,001	
Supervivencia global	NA	NA	NA	NA
Intervalo libre de quimioterapia*, mediana (meses)	22,8	9,4	12,7	8,6
	HR = 0,26 (0,17 – 0,41) *p* < 0,001		HR = 0,50 (0,37 – 0,67) *p* < 0,001	
Tiempo hasta el primer tratamiento posterior (TFST)†, mediana (meses)	21,0	8,4	11,8	7,2
	HR = 0,31 (0,21 – 0,48) *p* < 0,001		HR = 0,55 (0,41 – 0,72) *p* < 0,001	
SLP2‡, mediana (meses)	25,8	19,5	18,6	15,6
	HR = 0,48 (0,28 – 0,82) *p* = 0,006		HR = 0,69 (0,49 – 0,96) *p* = 0,03	
Tiempo hasta el segundo tratamiento posterior (TSST)§, mediana (meses)	NA	NA	NA	NA

*Intervalo libre de quimioterapia: tiempo desde la última dosis de platino hasta el inicio del a próxima terapia anticancerosa (excluyendo el tratamiento de mantenimiento).

†Tiempo hasta el primer tratamiento posterior: tiempo desde la aleatorización hasta la primera terapia anticancerosa tras el tratamiento de mantenimiento.

‡SLP2: tiempo desde la aleatorización hasta la progresión durante el tratamiento con la siguiente terapia anticancerosa o muerte. Datos no maduros.

§Tiempo hasta el segundo tratamiento posterior: tiempo desde la aleatorización hasta la segunda terapia anticancerosa tras el tratamiento de mantenimiento.

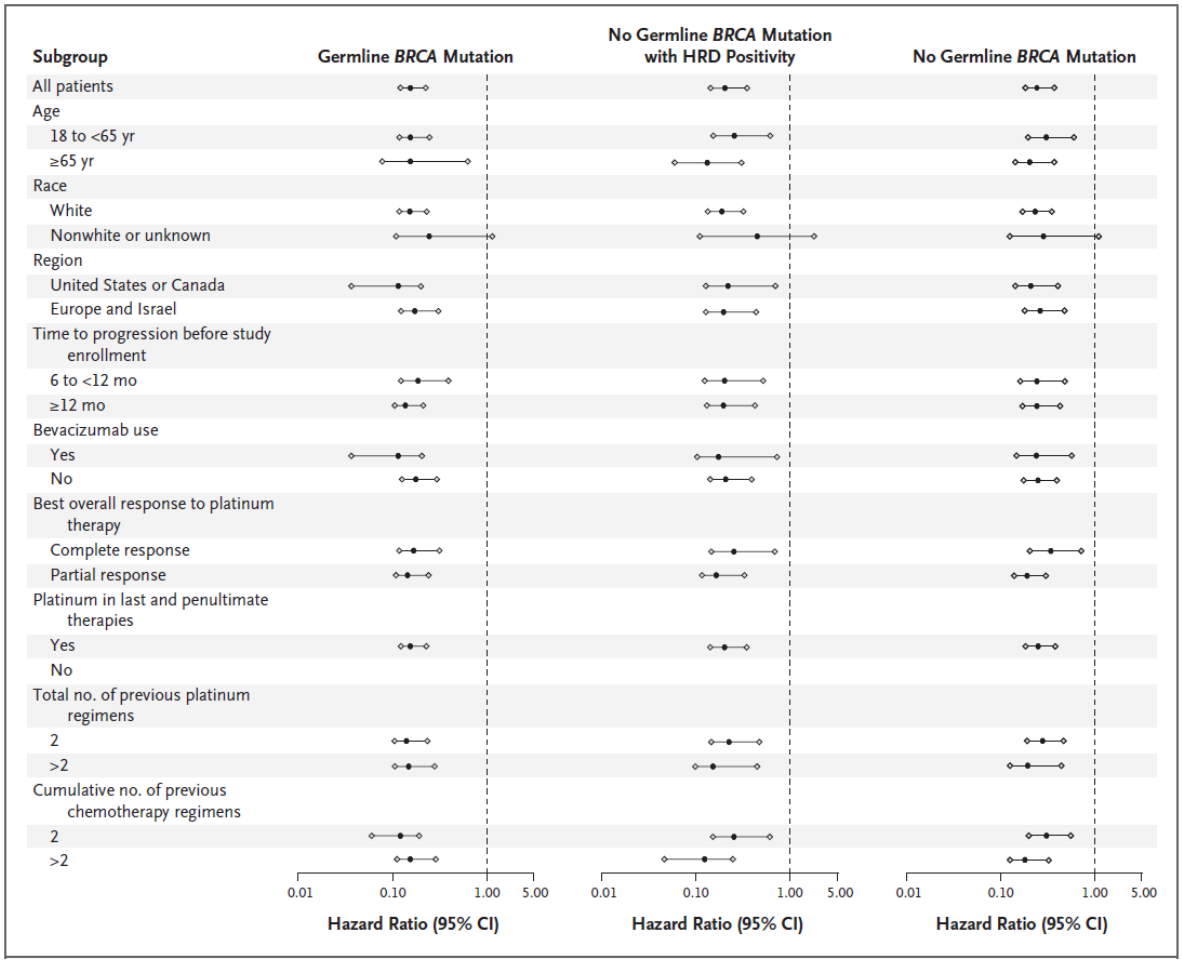
HR: *hazard ratio*; NA: no alcanzado.

La mejora en SLP (diferencia de medianas) de niraparib frente a placebo ha sido de 15,5 meses en la cohorte gBRCA y de 5,4 meses, en la cohorte no gBRCA.

Los resultados obtenidos en calidad de vida relacionada con la salud fueron similares para aquellos pacientes que recibieron niraparib y para los que recibieron placebo. Las tasas de cumplimentación de los cuestionarios FOSI y EQ-5D-5L fueron elevadas y similares entre los grupos.

Los análisis de subgrupos preespecificados muestran la consistencia de la mejora estadísticamente significativa de niraparib *vs*. placebo en términos de SLP en todos los subgrupos estudiados (Figura 1):

Figura 1. Análisis de subgrupos de la variable SLP.



Fuente: Mirza *et al.* 2016[22]

Tabla 5. Principales resultados de seguridad del estudio		
Evento	**Niraparib (n = 367) n (%)**	**Placebo (n = 179) n (%)**
Cualquier TEAE	367 (100,0)	171 (95,5)
Cualquier TEAE relacionado	358 (97,5)	127 (70,9)
Cualquier TEAE grado ≥ 3	272 (74,1)	41 (22,9)
Cualquier TEAE grado ≥ 3 relacionado	237 (64,6)	8 (4,5)
Cualquier TEAE grave	110 (30,0)	27 (15,1)
Cualquier TEAE grave relacionado	62 (16,9)	2 (1,1)
Cualquier TEAE que lleva a interrupción del tratamiento	253 (68,9)	9 (5,0)
Cualquier TEAE que lleva a reducción de dosis	244 (66,5)	26 (14,5)
Cualquier TEAE que lleva a discontinuación del tratamiento	54 (14,7)	4 (2,2)
Cualquier TEAE que lleva a muerte	0	0
TEAE: evento adverso emergente del tratamiento		

Tabla 6. Eventos adversos ocurridos en ≥ 10 % pacientes por grupo				
Evento	**Niraparib (n = 367) n (%)**		**Placebo (n = 179) n (%)**	
	EA de cualquier grado	**EA grado 3 ó 4**	**EA de cualquier grado**	**EA grado 3 ó 4**
Náuseas	270 (73,6)	11 (3,0)	63 (35,2)	2 (1,1)
Trombocitopenia	225 (61,3)	124 (33,8)	10 (5,6)	1 (0,6)
Fatiga	218 (59,4)	30 (8,2)	74 (41,3)	1 (0,6)
Anemia	184 (50,1)	93 (25,3)	12 (6,7)	0
Estreñimiento	146 (39,8)	2 (0,5)	36 (20,1)	1 (0,6)
Vómitos	126 (34,3)	7 (1,9)	29 (16,2)	1 (0,6)
Neutropenia	111 (30,2)	72 (19,6)	11 (6,1)	3 (1,7)
Dolor de cabeza	95 (25,9)	1 (0,3)	17 (9, 5)	0
Disminución de apetito	93 (25,3)	1 (0,3)	26 (14,5)	1 (0,6)
Insomnio	89 (24,3)	1 (0,3)	13 (7,3)	0
Dolor abdominal	83 (22,6)	4 (1,1)	53 (29,6)	3 (1,7)

Tabla 6. Eventos adversos ocurridos en ≥ 10 % pacientes por grupo				
Disnea	71 (19,3)	4 (1,1)	15 (8,4)	2 (1,1)
Hipertensión	71 (19,3)	30 (8,2)	8 (4,5)	4 (2,2)
Diarrea	70 (19,1)	1 (0,3)	37 (20,7)	2 (1,1)
Mareos	61 (16,6)	0	13 (7,3)	0
Tos	55 (15,0)	0	8 (4,5)	0
Dolor de espalda	49 (13,4)	2 (0,5)	21 (11,7)	0
Artralgia	43 (11,7)	1 (0,3)	22 (12,3)	0
Dispepsia	42 (11,4)	0	17 (9,5)	0
Nasofaringitis	41 (11,2)	0	13 (7,3)	0
Infección del tracto urinario	38 (10,4)	3 (0,8)	11 (6,1)	2 (1,1)
Palpitaciones	38 (10,4)	0	3 (1,7)	0
Disgeusia	37 (10,1)	0	7 (3,9)	0
Mialgia	30 (8,2)	1 (0,3)	18 (10,1)	0
Distensión abdominal	28 (7,6)	0	22 (12,3)	1 (0,6)
EA: evento adverso				

Calidad del ensayo

Según la valoración realizada con la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, el estudio NOVA presenta bajo riesgo de sesgo en la mayoría de sus dominios. Ver Anexo I.

Comparación indirecta de niraparib frente a olaparib

No se han localizado ECA que evalúen de forma directa la eficacia y seguridad de niraparib frente a olaparib. Tampoco se han localizado ECAs en desarrollo en *clinicaltrials.gov* que comparen ambos fármacos, por lo que se procedió al análisis de CI ajustadas.

En la actualización de la búsqueda (15 de marzo de 2018) llevada a cabo en el informe de síntesis de evidencia "Olaparib en cáncer de ovario. Eficacia y seguridad"[18], se localizaron un total de 29 estudios, de los cuales, tres se preseleccionaron para su posible utilización en las CI. Aunque lo ideal hubiese evaluar la eficacia relativa a nivel de SG, no se ha podido considerar esta variable en las CI, ya que no se dispone de datos maduros de SG de niraparib *vs.* placebo. Por ello, los dos estudios preseleccionados en la búsqueda exploratoria de olaparib con datos actualizados de SG del ECA pivotal publicado en 2012 sin ajustar[23] y ajustados[24], no han sido empleados en las CI. El tercer estudio preseleccionado en dicha búsqueda se trata de un ECA fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo que evalúa eficacia y seguridad de olaparib en pacientes con BRCA mutado en la misma indicación evaluada en este informe[25]. Sin embargo, la dosis empleada de olaparib fue de 300 mg dos veces al día, mientras que la dosis actualmente aprobada de olaparib por la EMA para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario seroso

recidivante de alto grado, cáncer de la trompa de Falopio o peritoneal primario en recaída, que presentan mutación del BRCA (germinal y/o somática), y que responden (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino, es de 400 mg dos veces al día. Por ello, tampoco se han utilizado los resultados de este estudio, publicado recientemente.

Por tanto, los tres estudios identificados en la actualización fueron excluidos y se han empleado los ECA pivotales, tanto de niraparib (Mirza *et al.*) como de olaparib (Ledermann *et al.*), para realizar una CI ajustada que permita estimar eficacia, a nivel de la variable principal empleada en dichos ECA (supervivencia libre de progresión (SLP)), y seguridad relativas, en aquellas variables de eventos adversos recogidas en ambos estudios.

La validez interna de los estudios pivotales ha sido valorada mediante la herramienta Cochrane, considerándose estudios de bajo riesgo de sesgo en la mayoría de sus dominios[18].

Puesto que olaparib, a diferencia de niraparib, sólo está autorizado en pacientes que presentan mutación del gen BRCA (germinal y/o somática), solo se ha realizado la CI para este subgrupo de pacientes. Por tanto, en el ensayo de Ledermann *et a*l, ECA pivotal de olaparib, los resultados de eficacia proceden del análisis de subgrupos preplanificado de pacientes con BRCA mutado (subgrupo BRCAm), y en el ensayo de Mirza *et al*, de la cohorte independiente con BRCA mutado en la línea germinal (cohorte gBRCA).

A continuación se muestran las preguntas PICO(D) de cada uno de los ECA pivotales de olaparib y niraparib:

Tabla 7. Preguntas PICO(D) de los ECA pivotales de niraparib y olaparib

	Mirza *et al*. 2016	**Ledermann *et al*. 2012**
Población	Criterios de inclusión: - Pacientes ≥ 18 años. - Cáncer de ovario, trompas de Falopio o peritoneal con características histológicas predominantes de alto grado (grado 3) seroso. - Las pacientes debían haber completado al menos dos cursos de tratamiento previo de terapia basada en platino. - Ser platinosensible (progresión de la enfermedad después de seis meses tras la última dosis del platino) en el penúltimo curso de quimioterapia con platino previo a la inclusión, haber recibido al menos 4 ciclos del último régimen basado en platino. - Presentar respuesta parcial o completa definida por el investigador, con enfermedad residual observable < 2 cm	Criterios de inclusión: - Pacientes ≥ 18 años. - Cáncer de alto grado (2 ó 3) recidivante de ovario, trompas de Falopio o peritoneal con componentes o características serosas. - Expectativa de vida ≥ 16 semanas y un estado funcional ECOG ≤ 2. - Las pacientes debían haber completado al menos dos cursos de tratamiento previo de terapia basada en platino, no necesariamente secuenciales. - Ser platino-sensible en el penúltimo curso de quimioterapia con platino previo a la inclusión en el estudio y con respuesta (parcial o completa) en el último régimen de platino antes de la inclusión en el

	y niveles de CA-125 dentro del rango normal o una disminución > 90 % estable durante al menos 7 días. Criterios de exclusión: - Metástasis cerebrales sintomáticas no controladas. - Inmunocomprometidos. - Enfermedad hepática activa. - Tratamiento previo con inhibidor PARP. - Cáncer invasivo diferente al de ovario en los dos años previos.	estudio. Esta respuesta debía ser confirmada por criterios RECIST 1.0 y/o reducción en los niveles del marcador tumoral CA-125 (al menos una reducción del 50 % en los niveles de CA-125 desde el último tratamiento previo, confirmándose 28 días después). Criterios de exclusión: - Tratamiento previo con inhibidores de PARP. - Metástasis cerebral sintomáticas y no controladas, a los que se les haya drenado por ascitis durante los dos últimos ciclos del último régimen de quimioterapia previo a la inclusión en el estudio o que hayan recibido quimioterapia o radioterapia (excepto por razones paliativas) dentro de las dos semanas desde la última dosis antes de la inclusión en el estudio.
Intervención	Niraparib 300 mg una vez al día en ciclos de 28 días (sin descanso) hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte, retirada del consentimiento, o pérdida del seguimiento.	Olaparib 400 mg dos veces al día en ciclos de 28 días (sin descanso) hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte, retirada del consentimiento, o pérdida del seguimiento.
Comparador	Placebo.	Placebo.
Outcome **(variable principal)**	Supervivencia libre de progresión, basada en la evaluación de un comité de revisión independiente mediante criterios RECIST 1.1.	Supervivencia libre de progresión, basada en la evaluación del investigador mediante criterios RECIST 1.0.
Diseño	Fase III, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo, con dos cohortes independientes según la presencia o no de mutación BRCA de la línea germinal. Los pacientes se estratificaron según el intervalo entre progresión de la enfermedad y el penúltimo régimen basado en platino (6-12 meses *vs*. ≥ 12 meses), uso de bevacizumab añadido al penúltimo o último régimen de platino y mejor respuesta	Fase II, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes se estratificaron según el intervalo entre progresión de la enfermedad y el penúltimo régimen basado en platino (6-12 meses *vs.* más de 12 meses), respuesta objetiva al régimen más reciente (respuesta completa *vs.* respuesta parcial) y el linaje (Jewish *vs.* no Jewish) para ayudar

	objetiva al régimen más reciente (respuesta completa *vs*. respuesta parcial).	a una distribución balanceada de las mutaciones BRCA 1/2.

Para comprobar la homogeneidad, a continuación se presentan las características basales de los pacientes con mutación BRCA incluidos en los ECA.

Tabla 8. Características basales de los pacientes con mutación BRCA incluidos en los ECA

	Mirza *et al*. 2016	**Ledermann *et al*. 2012**
Características basales	Cohorte gBRCA [niraparib (n = 138) vs. placebo (n = 65)]: - Edad mediana (años): 57 *vs.* 58. - ECOG (%): 0: 65,9 *vs.* 73,8; 1: 34,1 *vs.* 26,2. - Estadio (%): I-II: 16,7 *vs*. 15,4; III: 68,8 *vs.* 70,8; IV: 14,5 *vs.* 13,8. - Tiempo hasta progresión desde el penúltimo régimen basado en platino (%): 6-12 meses: 39,1 *vs.* 40,0; ≥12 meses: 60,9 *vs.* 60,0. - Mejor respuesta al régimen más reciente basado en platino (%): completa: 51,4 *vs.* 50,8; parcial: 48,6 *vs.* 49,2. - Número de líneas previas (%): 2: 50,7 *vs*. 46,2; ≥ 3: 48,6 *vs*. 53,8.	Subgrupo de pacientes con BRCAm [olaparib (n = 74) *vs.* placebo (n = 62)]*: - Edad mediana (años): 57,5 *vs.* 55,0. - ECOG (%): 0: 83,8 *vs.* 72,6; 1: 14,9 *vs.* 24,2. - Estadio (%)†: I-II: 10,3 *vs*. 9,3; III: 75,7 *vs.* 76,0; IV: 12,5 *vs.* 13,2. - Tiempo hasta progresión desde el penúltimo régimen basado en platino (%): 6-12 meses: 37,8 *vs.* 41,9; ≥12 meses: 62,2 *vs.* 58,1. - Mejor respuesta al régimen más reciente basado en platino (%): completa: 48,6 *vs.* 54,8; parcial: 51,4 *vs.* 45,2. - Número de líneas previas (%)†: 2: 44,1 *vs*. 48,8; ≥ 3: 55,9 *vs*. 51,2.

*El status BRCA se realizó de manera planificada retrospectivamente y se obtuvo en 254 pacientes de los 265 pacientes incluidos, presentando la mutación BRCA un total de 136 pacientes.

†Datos procedentes de la población global, no disponibles en el subgrupo BRCAm.

A continuación se presentan los resultados de la variable principal de eficacia en los pacientes con BRCA mutado, de cada uno de los ensayos y de la CI.

Tabla 9. Resultados de la SLP

	SLP		
	Tratamiento, mediana (meses) (IC 95 %)	**Control, mediana (meses) (IC 95 %)**	**HR (IC 95 %)**
Niraparib *vs.* placebo (Mirza *et al.* 2016)	21 (12,9 - NE)	5,5 (3,8 - 7,2)	0,27 (0,17 – 0,41) *p* < 0,001
Olaparib *vs.* placebo (Ledermann *et al*. 2012)	11,2 (ND)	4,3 (ND)	0,18 (0,10 – 0,31) *p* < 0,00001
Niraparib *vs*. olaparib	Comparación indirecta HR (IC 95 %)		
	1,5 (0,73 – 3,07)		
NE: no estimado; ND: no disponible			

En relación a SLP, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre niraparib 400 mg / día y olaparib 400 mg / dos veces al día, en el tratamiento de mantenimiento de adultas con cáncer de ovario seroso recidivante de alto grado, cáncer de la trompa de Falopio o peritoneal primario en recaída, que presentan mutación del BRCA (germinal y/o somática), y que responden (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

En la siguiente tabla se indican los RR y sus respectivos IC del 95% para las variables de EA comunes a niraparib y olaparib y descritas en ≥ 10 % de pacientes de cada grupo, así como para la tasa de cualquier EA de grado ≥ 3, EA que llevan a interrupción del tratamiento y EA que llevan a reducción de la dosis. Estos resultados proceden de la población total incluida en el ensayo, presentasen BRCA mutado o no. Se evaluaron las variables de seguridad en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre cada inhibidor de PARP y placebo. En la misma tabla, se indican los RR y sus respectivos IC del 95 % calculados de niraparib *vs*. olaparib obtenidos mediante el software de comparaciones indirectas ajustadas de la CADTH.

Tabla 10. Resultados de seguridad

Evento	**Niraparib (n = 367) *vs.* placebo (n = 179) RR (IC 95 %)**	**Olaparib (n = 136) *vs.* placebo (n = 128) RR (IC 95 %)**	**Niraparib *vs.* olaparib RR (IC 95 %) Comparación indirecta**
Náuseas	73,6 % *vs*. 35,2 % 2,09 (1,70 - 2,57)	68,4 % *vs*. 35,2 % 1,95 (1,50 - 2,53)	1,07 (0,77 - 1,50)
Fatiga	59,4 % *vs*. 8,2 %	48,5 % *vs*. 37,5 %	-

	1,44 (1,18 - 1,74)	1,29 (0,98 - 1,72)	
Anemia	50,1 % *vs*. 6,7 % 7,48 (4,29 - 13,04)	16,9 % *vs*. 4,7 % 3,61 (1,52 - 8,57)	2,07 (0,74 - 5,80)
Estreñimiento	39,8 % *vs*. 20,1 % 1,98 (1,44 - 2,72)	12,5 % *vs*. 10,2 % 1,23 (0,62 - 2,43)	-
Vómitos	34,3 % *vs*. 16,2 % 2,12 (1,48 - 3,04)	31,6 % *vs*. 14,1 % 2,25 (1,37 - 3,69)	0,94 (0,51 - 1,74)
Dolor de cabeza	25,9 % *vs*. 9,5 % 2,73 (1,68 - 4,42)	18,4 % *vs*. 11,7 % 1,57 (0,87 - 2,84)	-
Disminución de apetito	25,3 % *vs*. 14,5 % 1,74 (1,17 - 2,59)	18,4 % *vs* 13,3 % 1,38 (0,79 - 2,44)	-
Dolor abdominal	22,6 % *vs*. 29,6 % 0,76 (0,57 - 1,03)	17,6 % *vs*. 25,8 % 0,68 (0,43 - 1,09)	-
Diarrea	19,1 % *vs*. 20,7 % 0,92 (0,65 - 1,32)	22,8 % *vs*. 22,7 % 1,01 (0,64 - 1,57)	-
Mareos	16,6 % *vs*. 7,3 % 2,29 (1,29 - 4,05)	12,5 % *vs*. 7,0 % 1,78 (0,82 - 3,84)	-
Tos	15,0 % *vs*. 4,5 % 3,35 (1,63 - 6,89)	13,2 % *vs*. 9,4 % 1,41 (0,71 - 2,81)	-
Dolor de espalda	13,4 % *vs*. 11,7 % 1,14 (0,70 - 1,84)	11,8 % *vs*. 7,8 % 1,51 (0,71 - 3,20)	-
Artralgia	11,7 % *vs*. 12,3 % 0,95 (0,59 - 1,54)	11,8 % *vs*. 13,3 % 0,89 (0,47 - 1,68)	-
Dispepsia	11,4 % *vs*. 9,5 % 1,21 (0,71 - 2,06)	16,2 % *vs*. 8,6 % 1,88 (0,95 - 3,72)	-
Nasofaringitis	11,2 % *vs*. 7,3 % 1,54 (0,85 - 2,80)	12,5 % *vs*. 10,9 % 1,14 (0,59 - 2,22)	-
Disgeusia	10,1 % *vs*. 3,9 % 2,58 (1,17 - 5,67)	14,0 % *vs*. 6,3 % 2,24 (1,01 - 4,93)	1,15 (0,38 - 3,56)
Distensión abdominal	7,6 % *vs*. 12,3 % 0,62 (0,37 - 1,05)	10,3 % *vs*. 8,6 % 1,20 (0,56 - 2,54)	-
Cualquier EA grado ≥ 3	272 (74,1) *vs*. 41 (22,9)	56 (41,2) *vs*. 28 (21.9)	1,72 (1,08 – 2,76)

	3,24 (2,46 - 4,26)	1,88 (1,28 -2,76)	
EA que llevan a interrupción del tratamiento	253 (68,9) *vs.* 9 (5,0) 13,71 (7,23 - 26,01)	38 (27,9) *vs*. 11 (8,6) 3,25 (1,74 - 6,08)	4,2 (1,7 – 10,32)
EA que llevan a reducción de dosis	244 (66,5) *vs.* 26 (14,5) 4,58 (3,18 - 6,58)	31 (22,8) *vs*. 6 (4,7) 4,86 (2,10 - 11,27)	0,94 (0,37-2,35)

En relación a las náuseas, anemia, vómitos, disgeusia de cualquier grado y EA que conllevaron a reducción de dosis, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre niraparib 400 mg / día y olaparib 400 mg / dos veces al día, en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario seroso recidivante de alto grado, cáncer de la trompa de Falopio o peritoneal primario en recaída, y que responden (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino, según las comparaciones indirectas ajustadas. Sin embargo, niraparib 400 mg / día comparado con olaparib 400 mg / dos veces al día, aumenta significativamente el riesgo de sufrir cualquier EA grado ≥ 3 y EA que llevan a interrupción del tratamiento.

4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia

El diseño del ensayo clínico pivotal de niraparib es adecuado, presentando bajo riesgo de sesgo en la estimación de resultados. Lo ideal es que la cohorte de pacientes con mutación BRCA hubiese sido comparada con olaparib, otro inhibidor de la poli ADP-ribosa polimerasa humana autorizado en el tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario seroso recidivante de alto grado, cáncer de la trompa de Falopio o peritoneal primario en recaída, y mutación del BRCA (germinal y/o somática), que responden (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino. No obstante, su autorización fue posterior al inicio del ensayo NOVA, lo que justifica que no se haya empleado como comparador.

El ensayo NOVA ha empleado como variable principal la SLP. La *Society of Gynecologic Oncology* americana ha publicado en 2014 un documento sobre variables clínicas aceptables en los ensayos clínicos pivotales de cáncer de ovario, concluyendo como tales[27]: SG en cualquier estado de la enfermedad, SLP apoyada por resultados positivos en calidad de vida, SLP con una magnitud de efecto especialmente relevante en casos de elevada supervivencia post-progresión (como es el caso de pacientes sensibles a platino) y tasa de respuesta o beneficio clínico en situaciones con pocas alternativas (como en pacientes resistentes a platino). Según los autores, el empleo de la SG como variable principal en estudios de cáncer de ovario está comprometido por la necesidad de un tamaño muestral elevado, un seguimiento prolongado hasta el análisis final y el potencial sesgo en el efecto por las terapias post-progresión. De aquí, que en muchos estudios se emplee la SLP como variable principal, en lugar de SG. La evidencia respecto a la relación entre SLP y SG en cáncer de ovario es limitada. Según modelos estadísticos, un ensayo clínico que consigue beneficio estadísticamente significativo en SLP pero no en SG, no implica la ausencia de beneficio sobre SG, sobre todo en enfermedades con más de 12 meses entre la progresión y la muerte (como es el cáncer de ovario)[28]. De aquí, que se empleen variables clínicas intermedias como la SLP2 o el TSST en estos casos, para la valoración de la SLP y la SG[29].

Los resultados obtenidos muestran una diferencia de medianas en SLP de niraparib *vs*. placebo de 15,5 meses en la cohorte gBRCA [HR = 0,27 (0,17 – 0,41), $p < 0,001$] y de 5,4 meses [HR = 0,45

(0,34 – 0,61), *p* <0,001] en la cohorte no gBRCA, lo que puede considerarse de relevancia clínica. Según la escala de magnitud de beneficio clínico de la ESMO[30], el fármaco obtendría un grado 3 ajustado por toxicidad y calidad de vida (sobre una puntuación máxima ajustada de 4). Sin embargo, aún no se disponen de resultados finales ni intermedios de SG, ni de la variable secundaria, TSST. La tasa de respuesta no ha sido estudiada y los resultados de las variables intermedias SLP2 y TFST, aunque consistentes con los resultados obtenidos en SLP, y libres del sesgo que hubiese ocasionado el *crossover* (no permitido en este ensayo), tienen una interpretación confusa, ya que no se disponen de datos de las terapias post-progresión.

El análisis de subgrupos y las conclusiones que se derivan del mismo presentan validez metodológica, dado que los pacientes fueron divididos previamente según la presencia o no de mutación BRCA y el análisis fue preespecificado, demostrando un beneficio consistente de niraparib *vs.* placebo en todos los subgrupos estudiados.

Las características basales estuvieron bien balanceadas entre las cohortes y los brazos de tratamiento. La edad en la cohorte gBRCA fue ligeramente menor que en la cohorte no gBRCA. Además, en la cohorte gBRCA hay un ligero desequilibrio entre los dos grupos para la mutación BRCA2, con un 10 % más de pacientes asignados al grupo de niraparib *vs*. placebo, lo que podría originar un ligero aumento sesgado de la SLP en esta cohorte, ya que estos pacientes tienen mejor supervivencia y respuesta terapéutica. Los grupos de tratamiento también estuvieron generalmente bien equilibrados en las dos cohortes con respecto al número total de líneas previas, aunque los pacientes de la cohorte gBRCA estuvieron más pretratados, con un 50 % aproximadamente de pacientes en la cohorte gBRCA que fue tratada con 3 o más líneas previas, frente al 33 % de pacientes en la cohorte no gBRCA.

A continuación se resume el análisis de la validez externa del ensayo NOVA con niraparib:

Tabla 11. Aplicabilidad de la evidencia

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de ovario seroso recurrente, incluyendo cáncer primario peritoneal y cáncer de trompa de Falopio, de alto grado, completado al menos dos cursos de tratamiento previo basado en platino, platino-sensibles, con ECOG 0-1. Se excluyeron aquellos con metástasis cerebral sintomáticas y no controladas y con enfermedad hepática activa, entre otros.
Intervención	La dosis y la posología empleada (niraparib 300 mg una vez al día) es la autorizada y aprobada en ficha técnica.
Comparadores	En pacientes con mutación BRCA1/2, lo ideal hubiese sido emplear olaparib como comparador, sin embargo, en el momento en el que empezó el estudio, aún no estaba disponible esta molécula. En pacientes sin mutación, el empleo de placebo se puede considerar adecuado como grupo control.
Resultados	Niraparib mejora significativamente la variable principal del ECA pivotal, SLP. Sin embargo, no se dispone aún de resultados en SG. La calidad de vida relacionada con la salud no se afecta durante el tratamiento con niraparib frente a placebo.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

A continuación, en la tabla 12 se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia

con bajo nivel de confianza). Para ello, en primer lugar se refleja la pregunta de investigación planteada, según el modelo PICOD (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*), para la evaluación de eficacia y seguridad de niraparib en la indicación evaluada. En segundo lugar, se refleja el número y el diseño de los estudios identificados que responden a dicha pregunta, según variable resultado ("estado actual de la evidencia disponible"). En último lugar, se describen los *gaps* de evidencia obtenidos al contrastar y analizar los resultados del informe frente a la pregunta de investigación inicialmente planteada. La ausencia de estudios o falta de evidencia en alguno de los elementos de la pregunta PICOD indican la existencia de lagunas de conocimiento.

Tabla 12. *Gaps* de evidencia

Pregunta de investigación		
Justificación para el uso del fármaco Aunque el tratamiento estándar para el cáncer de ovario obtiene una alta tasa de respuesta en las pacientes afectadas, su efectividad disminuye con el tiempo y la mayoría presentan una recaída. Aquellas que fueron sensibles a platino generalmente son retratadas con platino, pero con una menor efectividad y una toxicidad acumulativa. El tratamiento de mantenimiento con niraparib prolongaría la supervivencia libre de progresión, evitando o retrasando así el empleo de esta quimioterapia.		
Población	**Intervención**	**Comparador/es**
Pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, recidivado, sensible al platino.	Niraparib en monoterapia 300 mg / día por vía oral.	- Olaparib (en pacientes con BRCA 1 o BRCA2 mutado). - Placebo.
Diseños de los estudios		
Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto.		

Variable Resultado - 1	**Variable Resultado - 2**	**Variable Resultado - 3**	**Variable Resultado - 4**	**Variable Resultado - 5**
Supervivencia global.	Supervivencia libre de progresión.	Calidad de vida relacionada con la salud.	Eventos adversos (EA) asociados al tratamiento.	Interrupción del tratamiento debido a EA.
Estado actual de la evidencia disponible				
Variable Resultado - 1	**Variable Resultado - 2**	**Variable Resultado - 3**	**Variable Resultado - 4**	**Variable Resultado - 5**
-	1 ECA	1 ECA	1 ECA	1 ECA
Gaps de evidencia				
Población	**Intervención**	**Comparador**	**Resultados**	**Diseño**
Pacientes con ECOG ≥ 2, con metástasis cerebral sintomáticas y no controladas y con enfermedad hepática activa.	-	Olaparib.	Supervivencia global.	-

Con el objetivo de valorar posibles *gaps* que vayan a ser resueltos por los estudios en marcha, se ha consultado la página web https://clinicaltrials.gov/. Actualmente no hay ningún ensayo clínico en marcha que responda a la pregunta de investigación planteada, aunque sí se está recogiendo en el ensayo NOVA los datos de SG como variable secundaria, que una vez maduros, permitirán extraer conclusiones en este sentido.

Las comparaciones indirectas deben ser tomadas con cautela hasta disponer de datos comparativos directos. La validez de las comparaciones indirectas está determinada por la similitud de los estudios a nivel metodológico, de forma que diferencias en las poblaciones evaluadas y las intervenciones realizadas son fuentes potenciales de sesgos o errores a tener en cuenta.

Los criterios de selección de los pacientes incluidos en los ensayos utilizados en las CI, así como la variable principal empleada y el diseño de los mismos son, en general, bastante similares. Una diferencia ha sido la forma de evaluar la variable principal en cada estudio (SLP valorada por un comité de revisión independiente en el caso de niraparib y SLP valorada por los investigadores en el caso de olaparib). No obstante, el análisis de sensibilidad llevado a cabo en el ensayo de Ledermann *et al.* evaluando SLP mediante un comité independiente, fue consistente con los resultados obtenidos en el análisis principal (HR 0,22; IC 95 % 0,12 - 0,40; $p < 0,00001$; mediana NA *vs.* 4,8 meses).

El tamaño muestral de cada ensayo también ha sido diferente (n = 553 en el ensayo de Mirza *et al.*; n = 265 en el ensayo de Ledermann *et al.*). No obstante, los grupos BRCA mutado analizados en las CI se aproximan más en tamaño, salvando la diferente proporción de aleatorización de cada ensayo (2:1 en el caso de niraparib:placebo, con 138:65 pacientes analizados y 1:1 en el caso de olaparib:placebo, con 74:62 pacientes analizados).

Por otro lado, el hecho de que en el ensayo de Mirza *et al.* los pacientes se distribuyeran de forma independiente según presentasen la mutación BRCA o no previamente a la aleatorización, así como que en el de Ledermann *et al.*, se preespecificase el análisis de subgrupos para evaluar SLP según los pacientes presentaran la mutación BRCA o no, ha permitido que dichos resultados se puedan considerar obtenidos de forma metodológicamente adecuada y, por tanto, emplearlos en las CI.

A pesar de tratarse de subgrupos, sus características basales pueden considerarse bastante similares comparativamente entre ambos ensayos, con ligeras diferencias en cuanto a estado funcional, con un ECOG 0-1 en torno al 70 - 30 % de pacientes en el ensayo Mirza *et al.* y del 78 - 19 % en el de Ledermann *et al*.

En cuanto a las CI en seguridad, hay que tener en cuenta que ciertos EA altamente frecuentes en el ensayo de Mirza *et al.* (trombocitopenia, alcanzada en más del 60 % de pacientes tratados con niraparib y neutropenia, en más del 30 % de los mismos) no han sido analizados en dichas CI por haber sido descritos en ≤ 10 % de pacientes de los grupos del ensayo de Ledermann *et al.*, lo que pone de manifiesto otras diferencias en sus perfiles de seguridad, además de las derivadas de las CI. Respecto a los resultados obtenidos en las CI de seguridad, hay que tener en cuenta que dichas variables no fueron variables principales en ninguno de los estudios, y por tanto, la interpretación de sus resultados debe realizarse con cautela.

Por último, señalar que recientemente olaparib, a una dosis menor a la actualmente autorizada (300 mg dos veces al día), ha recibido la opinión positiva[31] por parte de la EMA para una extensión de indicación que incluye a todas los pacientes, presenten o no mutación BRCA. Dicha opinión positiva se basa en los resultados del ensayo fase III recientemente publicado y previamente

comentado[25], aún pendiente de evaluación por parte de la EMA. Por lo que, tras su autorización y comercialización dicha evidencia deberá ser tenida en cuenta a la hora de evaluar la eficacia y seguridad relativas de niraparib y olaparib.

5. Puntos clave

La terapia de mantenimiento con niraparib en monoterapia, a dosis de 300 mg al día, mejora significativamente la supervivencia libre de progresión respecto a placebo en pacientes con cáncer de ovario sensible a platino recidivante. Sin embargo, aún no se dispone de datos de supervivencia global. Aquellas pacientes que presentan cáncer de ovario BRCA mutado son las que obtienen mayor magnitud de beneficio clínico, aunque se ha demostrado el beneficio en ambas cohortes (gBRCA mutado y no mutado). Los resultados en calidad de vida no muestran diferencias entre el grupo niraparib y el grupo placebo.

Los EA descritos más frecuentemente con niraparib fueron náuseas, trombocitopenia, fatiga, anemia, estreñimiento, vómitos y neutropenia, siendo los principales EA de grado 3 ó 4: trombocitopenia (34 %), anemia (25 %) y neutropenia (20 %). Las tasas de interrupciones, reducciones de dosis y discontinuaciones del tratamiento fueron del 70 %, 67 % y 15 %, respectivamente. Por tanto, se requiere una monitorización estrecha del paciente y un adecuado manejo del fármaco.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad de niraparib frente a olaparib en ensayos directos. Según la CI y en relación a SLP, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre niraparib 400 mg / día y olaparib 400 mg / dos veces al día, en el tratamiento de mantenimiento de adultas con cáncer de ovario seroso recidivante de alto grado, cáncer de la trompa de Falopio o peritoneal primario en recaída, que presentan mutación del BRCA (germinal y/o somática), y que responden (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino. Respecto a seguridad, niraparib 400 mg / día comparado con olaparib 400 mg / dos veces al día, aumenta significativamente el riesgo de sufrir cualquier EA grado ≥ 3 y EA que llevan a interrupción del tratamiento.

6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Zejula® (niraparib) [Internet]. Londres: EMA; sep 2017 [consultado 12.12.2017]. Procedure number: EMEA/H/C/004249/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004249/human_med_002192.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
2. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Zejula® (niraparib). [Internet] Londres: EMA; [consultado 12.12.2017] URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004249/human_med_002192.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Globocan 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase no. 11 [Internet]. Lyon, France: International agency for research on cancer; 2013 [consultado 14.12.2017]. URL: http://www.globocan.iarc.fr
4. Santaballa A, Barretina P, Casado A, García Y, González-Martín A, Guerra E, et al. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). Clin Transl Oncol. 2016;18(12):1206-12.
5. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, DeFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA Mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2012;30(21):2654–63.
6. Kurman RJ, Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol. 2010;34(3):433–43.
7. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Gynecol Oncol. 2016;143(1):3-15.
8. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Avastin® (Bevacizumab) [Internet]. Londres, EMA; sept 2009 [consultado 27.12.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
9. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. J Clin Oncol. 2012;30(17):2039-45.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin for treating the first recurrence for platinun-sensitive advanced ovarian cancer [Internet]. Londres: NICE; 2013 [consultado 27.12.2017]. (NICE technology appraisal guidance, 285) URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ta285
11. Scottish Medicines Consortium (SMC). Bevacizumab, 25mg/mL, concentrate for solution for infusion (Avastin®) SMC No. (806/12) [Internet]. Glasgow: SMC; 2012 [consultado 27.12.2017]. URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bevacizumab_Avastin.pdf

12. Consell Assessor de la Medicació hospitalària (CAMH). CatSalut. Servei Català de la Salut. Bevacizumab (CO 2L plati sensibles) [Internet]. Barcelona: CAHM; 2015 [consultado 27.12.2017]. URL: http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/bevacizumab-CO-2L-plati-sensibles

13. Francis J, Coakley N, Elit L, Kennedy EB, Mackay H, Systemic Therapy for Recurrent Ovarian Cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2017. Program in Evidence-Based Care Guideline. Nº: 4-3 Version 4

14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Ovarian Cancer, including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 4. 2017 [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2017 [consultado 19.12.2017]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#ovarian

15. Ubago Pérez R, Castillo Muñoz MA, Galván Banqueri M, Vega Coca MD, García Estepa R, Alfaro Lara ER, et al. Guía para la elaboración de Informes de Síntesis de Evidencia: medicamentos. Documento Metodológico. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2016.

16. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). The HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessments. Final version 4.2. [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Noviembre 2015. [consultado 14/11/2017]. URL http://meka.thl.fi/htacore/model/HTACoreModel_ForRapidREAs4.2.pdf

17. Centro Cochrane Iberoamericano (trad). Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [actualizado 03.2011, consultado 20.09.17]. URL: http://www.cochrane.es/?q=es/node/269.

18. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Olaparib en cáncer de ovario. Eficacia y seguridad. Sevilla: AETSA; 2015

19. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683-91.

20. Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe). Calculadora tratamiento. [Internet]. Alicante: CASPe. [consultado 15.03.2018]. URL: http://www.redcaspe.org/herramientas/calculadoras.

21. Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADTH). Indirect Treatment Comparison Software Application. [Internet]. Ottawa: CADTH; 2009 [consultado 15.03.2018]. URL: https://www.cadth.ca/resources/itc-user-guide

22. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2016;375:2154-64.

23. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(11):1579-89.

24. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. Cancer. 2016;122(12):1844-52.

25. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(9):1274-84.

26. European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Lynparza® (olaparib) [Internet]. Londres: EMA; oct 2014 [consultado 15.03.2018]. Procedure number: EMA/CHMP/338526/2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003726/WC500180154.pdf

27. Herzog TJ, Armstrong DK, Brady MF, Coleman RL, Einstein MH, Monk BJ, et al. Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper. Gynecol Oncol. 2014;132(1):8-17.

28. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. J Natl Cancer Inst. 2009;101(23):1642-9.

29. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. Cancer. 2015;121(11):1737-46.

30. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1.Ann Oncol. 2017;28(10):2340-66.

31. European Medicine Agency (EMA). Summary of opinion (post authorisation). Lynparza® (olaparib) [Internet]. Londres: EMA; feb 2018 [consultado 19.03.2018]. Procedure number: EMA/CHMP/86143/2018. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/smops/Positive/human_smop_001270.jsp&mid=WC0b01ac058001d127

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

◢ Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane[17]

Dominios	Mirza *et al*. 2016[22]
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los pacientes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo poco claro*
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo

*El perfil de seguridad del grupo experimental *vs*. grupo control (placebo) podría haber comprometido el ciego y afectar a la valoración de EA.

Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones[17].