

Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada	2
2. Descripción de la enfermedad.....	3
3. Tratamiento de referencia de la patología	4
4. Evaluación de la eficacia y seguridad	5
5. Puntos clave.....	13
6. Referencias	14
7. Anexos	16

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 Diciembre de 2014, olaparib (Lynparza®) recibió la autorización de la *European Medicine Agency* (EMA) para el tratamiento de mantenimiento de adultos con cáncer de ovario seroso recidivante sensible a platino con mutaciones en los genes *BRCA*¹.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.	Olaparib. Lynparza®. L01XX46.
Mecanismo de acción	Inhibidor de la poli ADP-ribosa polimerasa humana (PARP-1, PARP-2 y PARP-3), enzima responsable de la reparación de la cadena sencilla de ADN, y que es particularmente importante para la replicación de las células cancerosas en pacientes con mutaciones <i>BRCA-1</i> o <i>BRCA-2</i> .
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento de mantenimiento de adultos con cáncer de ovario seroso recidivante de alto grado, cáncer de la trompa de Falopio o peritoneal primario en recaída, que presentan mutación del <i>BRCA</i> (germinal y/o somática), y que responden (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino. (EMA, 16/12/14 ¹).
Posología recomendada	400 mg dos veces al día.
Vía de administración	Vía oral.
Presentación	Cápsulas 50 mg.
Titular de la autorización de comercialización	Astrazeneca.

2. Descripción de la enfermedad

Se estima que la incidencia anual en 2012 del cáncer de ovario era de 12,6 y 10,3 casos/100.000 habitantes en Europa y España respectivamente con 7,4 y 5,3 muertes al año. El cáncer de ovario es actualmente el cáncer ginecológico que más muertes provoca en el mundo, es el quinto cáncer más común y la cuarta causa de muerte por cáncer en las mujeres². Una de las razones de que esto ocurra es que más de un 60 % de los casos se diagnostican en fases avanzadas 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, ésta 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, etc³.

El cáncer de ovario ya no se cataloga como una única patología sino que es más bien un conjunto de tumores que pueden ser clasificados en función de sus características histológicas o moleculares. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce ocho subtipos histológicos de cáncer, siendo el seroso el más común de ellos con, aproximadamente, un 80 % del total. 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 pronóstico⁴.

La mutación de los genes *BRCA-1* y *2* incrementa el riesgo de padecer varios tipos de tumores entre ellos el cáncer de ovario. 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*. Aproximadamente un 17 % de los casos de cáncer de ovario serosos de alto grado tienen mutaciones en los genes *BRCA-1* o *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.

3. Tratamiento de referencia de la patología

El tratamiento del cáncer de ovario habitualmente tiene un manejo quirúrgico y farmacológico. Tanto en fases tempranas de la enfermedad como en fases avanzadas se recomienda la cirugía y, salvo en estadios muy precoces [IA/B de la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)], quimioterapia adyuvante que se basa fundamentalmente en la utilización de carboplatino en monoterapia, en fases iniciales de la enfermedad, o combinado con paclitaxel, que actualmente es el *gold standard* en primera línea de tratamiento. Además en pacientes con estadio avanzado de la enfermedad (IIIB, IIIC o IV) existe la posibilidad de añadir bevacizumab. En pacientes que por alguna razón no puedan recibir paclitaxel o carboplatino, existen otras alternativas como la sustitución de carboplatino por cisplatino o la combinación de carboplatino con gemcitabina, doxorubicina liposomal o topotecán.^{3, 5-10}

Tras una primera línea de tratamiento aproximadamente el 70-80 % de los pacientes recaerá en los primeros tres años. El tratamiento de estos pacientes dependerá de la respuesta al tratamiento previo basado en platino. Se diferencian entonces cuatro tipos de pacientes en función de su sensibilidad al platino, los refractarios (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 cuanto a su manejo, en los dos primeros se recomienda la entrada en un ensayo clínico o tratamiento paliativo con un agente único como gemcitabina, paclitaxel, doxorubicina liposomal o topotecán, con la opción de añadir bevacizumab, y en los pacientes parcialmente sensibles y sensibles la primera opción es el retratamiento con carboplatino-paclitaxel^{3, 5-10}.

Bevacizumab ha sido autorizado en Europa en primera línea de tratamiento y en pacientes resistentes y sensibles a platino que han recaído¹¹. 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 OCEANS¹¹ 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 amplio¹²⁻¹⁴.

Se realizó una búsqueda (enero 2015) de guías de práctica clínica (GPCs) de los últimos tres años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network (GIN)* y en las páginas webs de las principales sociedades científicas implicadas. Se utilizaron términos libres. Las guías identificadas no recogen recomendaciones sobre tratamientos de mantenimiento^{3, 6-9, 13,15}.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

Metodología

Se realizó una búsqueda (enero 2015) en las siguientes bases de datos para los documentos publicados en los últimos tres años: *The Cochrane Library*, las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* y *MEDLINE* (a través de *Pubmed*). Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA (para localización del EPAR en el caso de que ya estuviera publicado) y FDA (en su defecto) y en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*.

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

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁶.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, el comparador/es óptimos, las variables de resultado y los diseños a considerar.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)
(*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

Población	Tratamiento de mantenimiento de adultos con cáncer de ovario seroso recidivante de alto grado sensible a platino con mutaciones en los genes <i>BRCA</i> .
Intervención	Olaparib en monoterapia
Comparador (es) más apropiado (s)	Placebo
Resultados de eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Calidad de vida. • Supervivencia libre de progresión • Tasa de respuesta • Tasa de control de la enfermedad • Cambio en el tamaño del tumor en las semanas 12 y 24
Resultados de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos y eventos adversos graves
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotaes [ensayos controlados aleatorizados (ECA) fase III].

Comentarios:

- **Comparadores:**

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

Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron (fecha de la búsqueda: enero 2015) un total de 18 artículos (4 en *The Cochrane Library*, 1 en *CRD* y 13 en *MEDLINE*).

Se identificaron los siguientes informes de evaluación de tecnologías sanitarias:

- NICE está elaborando una guía “*Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (BRCA 1 or 2, mutated, relapsed, platinum-sensitive) - olaparib (maintenance)*” cuya publicación se prevé para septiembre de 2015¹⁷.
- *Horizon Scanning in Oncology “Olaparib for relapsed platinum-sensitive ovarian cancer”*¹⁸. Mayo 2013. Dicho informe es anterior a la publicación del EPAR (enero 2015). Se concluye que olaparib tiene impacto en la reducción de la mortalidad y en el uso de recursos, implicando un incremento de costes.

No se han localizado revisiones sistemáticas o metaanálisis que evalúen olaparib en la indicación señalada anteriormente.

Así, para el análisis de la eficacia y seguridad se exponen a continuación los datos del ECA pivotal de olaparib¹⁹. En la primera tabla se muestran las características del estudio (tabla 3) y a continuación se describen los resultados de eficacia (figura 1 y tabla 4). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en la tabla 5.

ECA pivotal (Ledermann et al. 2012)^{1,19}

Tabla 3. Características del ECA pivotal.

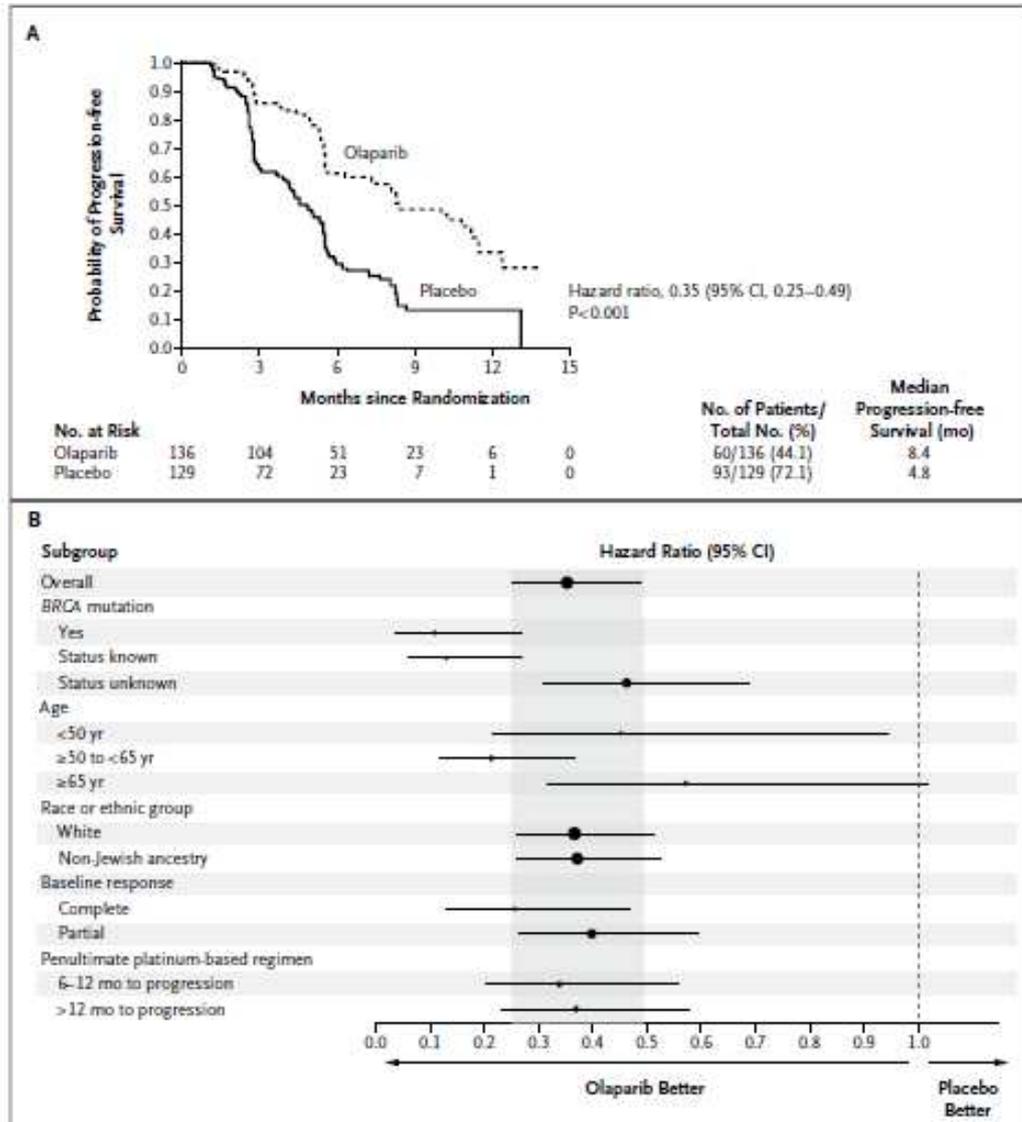
Estudio	Tratamiento de mantenimiento con olaparib en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible a platino.
Diseño	Fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes se estratificaron según el intervalo entre progresión de la enfermedad y el penúltimo régimen basado en 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 a una distribución balanceada de las mutaciones BRCA 1/2.
Duración	Reclutamiento de pacientes: agosto 2008- febrero 2010. Se siguieron los pacientes hasta progresión de la enfermedad.
Hipótesis	Superioridad. La supervivencia libre de progresión será un 33 % mayor en los pacientes en tratamiento con olaparib.
Grupo tratamiento	Olaparib 400 mg dos veces al día transcurridas ocho semanas después de la finalización de la última dosis del régimen que contiene platino.

Grupo control	Placebo dos veces al día transcurridas ocho semanas después de la finalización de la última dosis del régimen que contiene platino.
VARIABLES EVALUADAS	<p><u>Variable principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia Libre de Progresión (SLP) basada en la evaluación del investigador mediante criterios RECIST 1.0. <p><u>VARIABLES SECUNDARIAS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia global. - Calidad de vida relacionada con la salud. - Tiempo hasta progresión (de acuerdo a los criterios RECIST 1.0 o al nivel de CA-125). - Tasa objetiva de respuesta (de acuerdo a los criterios RECIST 1.0 o al nivel de CA-125). - Tasa de control de la enfermedad (de acuerdo a los criterios RECIST 1.0). - Cambio en el tamaño del tumor en las semanas 12 y 24. - Síntomas relacionados con la enfermedad. <p>NOTA: Se realizaron análisis exploratorios del tiempo hasta la suspensión de olaparib/placebo (TDT), el tiempo hasta la primera terapia siguiente o muerte (TFST) y el tiempo hasta la segunda terapia siguiente o muerte (TSST- una aproximación de SLP2).</p>
Descripción del análisis	<p>Se planeó una inclusión de 250 pacientes, y el análisis primario cuando hubieran ocurrido al menos 137 eventos de progresión. Asumiendo que el verdadero hazard ratio (HR) para progresión o muerte con olaparib vs. placebo fuera de 0,75 y que el error tipo uno fuera del 20 % (test de una cola), se calculó que el análisis tendría una potencia del 80 % para mostrar una diferencia significativa a favor de olaparib.</p> <p>El análisis de eficacia fue por intención de tratar, y el de seguridad, en todos los pacientes que recibieran al menos una dosis del fármaco.</p>
Criterios de Inclusión	<p>Pacientes ≥ 18 años, con 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 según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2. Las pacientes debían haber completado al menos dos cursos de tratamiento previo de terapia basada en platino, no necesariamente secuenciales. Las pacientes tuvieron que ser platino-sensible (ausencia de progresión en los primeros seis meses tras la última dosis del platino) 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 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).</p>
Criterios de Exclusión	<p>Pacientes en tratamiento previo con inhibidores de la poli ADP-ribosa polimerasa (incluyendo olaparib), con carcinoma de ovario de bajo grado, con 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</p>

	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 (o un período más largo dependiendo de las características del agente).
Características basales (grupo tratamiento vs. grupo control)	<p>Edad media: 58 vs. 59 años.</p> <p>Linaje: no Jewish 85,3 % vs. 86,8 % y Jewish 14,7 % vs. 13,2 %.</p> <p>ECOG: 0; 80,9 % vs. 73,6 %, 1; 16,9 % vs. 23,3 %, 2; 0,7 % vs. 1,6 %.</p> <p>Localización primaria del tumor: ovario; 87,5 % vs. 84,5 %, trompas de Falopio; 2,2 % vs. 3,1 %, peritoneal; 10,3 % vs. 12,4 %.</p> <p>Tiempo hasta progresión desde el penúltimo régimen basado en platino: > 6-12 meses; 39 % vs. 41,9 %, > 12 meses; 61 % vs. 58,1 %.</p> <p>Respuesta objetiva al régimen más reciente basado en platino: completa; 41,9 % vs. 48,8 %, parcial; 58,1 % vs. 51,2 %.</p> <p>Mutación BRCA1 o BRCA2: 22,8 % vs. 21,7 %.</p> <p>Nº de regímenes previos: 3 vs. 3.</p> <p>Nº de regímenes previos basados en platino: 2 vs. 2.</p> <p><i>NOTA: Para el subgrupo de pacientes BRCAm las características basales siguen el mismo patrón que el descrito anteriormente para el total de la población.</i></p>
Tratamiento	<p>En el momento del análisis de los datos, la duración media de exposición al tratamiento fue de 206,5 (rango 3-469) días para olaparib y 141 (rango 34-413) para placebo. La tasa media de adherencia al tratamiento fue del 85 y del 96 % respectivamente. Más pacientes del grupo olaparib tuvieron reducción de dosis o interrupción del tratamiento (27,9 y 22,8% respectivamente) por eventos adversos que del grupo placebo (8,6 y 4,7 %).</p> <p>Las pacientes del grupo olaparib siguieron recibiendo tratamiento más tiempo que las del grupo placebo. Un total de 54 (39,7 %) pacientes recibieron tratamiento durante > 12 meses en el grupo de olaparib en comparación con 14 (10,9 %) pacientes en el grupo de placebo.</p>

El estudio alcanzó su objetivo principal de mejora estadísticamente significativa de la SLP para la monoterapia de mantenimiento con olaparib en comparación con placebo en la población global (HR 0,35; IC al 95 % 0,25-0,49; $p < 0,00001$), además, el análisis de subgrupo preplanificado por estado de mutación BRCA, identificó a las pacientes con cáncer de ovario BRCA mutado ($n=136$, 51,3 %) como el subgrupo que obtuvo el mayor beneficio clínico de la monoterapia de mantenimiento con olaparib (Figura 1).

Figura 1. Estimación de Kaplan-Meier y análisis de subgrupos de la SLP.



Fuente: Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G *et al.* Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine* 2012; 366:1382-1292.

Los principales resultados de eficacia tanto para la población global como para el subgrupo de pacientes BRCA mutadas se muestran en la siguiente tabla (Tabla 4).

Tabla 4. Principales resultados de eficacia tanto para la población global como para el subgrupo de pacientes BRCA mutadas.

	Población total			Subgrupo BRCAm		
	Olaparib (n=136)	Placebo (n=129)	HR (IC 95%)	Olaparib (n=74)	Placebo (n=72)	HR (IC 95%)
SLP, mediana (meses)	8,4	4,8	0,35 (0,25- 0,49)	11,2	4,3	0,18 (0,10- 0,31)
SG (análisis intermedio*), mediana (meses)	29,8	27,8	0,88 (0,64- 1,21)	34,9	31,9	0,73 (0,45- 1,17)
TDT, mediana (meses)	8,6	4,6	0,39 (0,30- 0,52)	11	4,6	0,36 (0,24- 0,53)
TFST, mediana (meses)	13,4	6,7	0,40 (0,30- 0,52)	15,6	6,2	0,33 (0,22- 0,50)
TSST, mediana (meses)	19,1	14,8	0,53 (0,40- 0,71)	23,8	15,2	0,44 (0,29- 0,67)

n: número de pacientes, HR: Hazard ratio, SLP: supervivencia libre de progresión, TDT: tiempo hasta la suspensión de olaparib/placebo, TFST: tiempo hasta la primera terapia siguiente o muerte, TSST: tiempo hasta la segunda terapia siguiente o muerte.

*Madurez al 58% para la población total y al 52% para el subgrupo BRCAm.

Respecto al resto de variables secundarias (para la población total), el tiempo hasta progresión fue significativamente mayor en el grupo olaparib (8,3 vs. 3,7 meses; HR 0,35; IC al 95 % 0,25-0,47, $p < 0,001$). Las variables secundarias cambio en el tamaño del tumor, tasa de respuesta combinada de acuerdo a los criterios RECIST y a la medida CA-125, y tasa de control de la enfermedad no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos para los síntomas relacionados con la enfermedad o la mejoría en la calidad de vida.

Tabla 5. Resultados de seguridad del ECA pivotal.

Evento	Olaparib (n=136)		Placebo (n=128)	
	Cualquier grado	Grado 3 ó 4	Cualquier grado	Grado 3 ó 4
Náusea, n (%)	93 (68,4)	3 (2,2)	45 (35,2)	0
Fatiga, n (%)	66 (48,5)	9 (6,6)	48 (37,5)	4 (3,1)
Vómito, n (%)	43 (31,6)	3 (2,2)	18 (14,1)	1 (0,8)
Diarrea, n (%)	31 (22,8)	3 (2,2)	29 (22,7)	3 (2,3)
Dolor de cabeza, n (%)	25 (18,4)	0	15 (11,7)	1 (0,8)
Disminución del apetito, n (%)	25 (18,4)	0	17 (13,3)	0
Dolor abdominal, n (%)	24 (17,6)	2 (1,5)	33 (25,8)	4 (3,1)
Anemia, n (%)	23 (16,9)	7 (5,1)	6 (4,7)	1 (0,8)
Dispepsia, n (%)	22 (16,2)	0	11 (8,6)	0
Disgeusia, n (%)	19 (14,0)	0	8 (6,3)	0
Tos, n (%)	18 (13,2)	0	12 (9,4)	0

Dolor abdominal superior, n (%)	18 (13,2)	0	10 (7,8)	1 (0,8)
Artralgia, n (%)	16 (11,8)	0	17 (13,3)	0
Nasofaringitis, n (%)	17 (12,5)	0	14 (10,9)	0
Estreñimiento, n (%)	17 (12,5)	0	13 (10,2)	0
Mareo, n (%)	17 (12,5)	0	9 (7,0)	0
Astenia, n (%)	16 (11,8)	1 (0,7)	12 (9,4)	0
Dolor de espalda, n (%)	16 (11,8)	3 (2,2)	10 (7,8)	0
Sofocos, n (%)	5 (3,7)	0	15 (11,7)	0
Distensión abdominal, n (%)	14 (10,3)	0	11 (8,6)	0

La mayoría de los pacientes (246 de 264) tuvieron uno o más eventos adversos, gran parte de ellos de grado 1 ó 2. Los eventos adversos que tuvieron una incidencia de al menos un 10 % superior en el grupo olaparib que en el grupo placebo fueron náusea, fatiga, vómito y anemia. La incidencia de eventos adversos grado 3-4 fue del 35,3 % en el grupo olaparib y del 20,3 % en el grupo placebo. Se produjeron un total de siete (5,1 %) eventos grado 4 en el grupo olaparib y dos (1,6 %) en el grupo placebo.

Un porcentaje numéricamente mayor de pacientes en el grupo olaparib interrumpieron el tratamiento fundamentalmente por acontecimientos adversos (34,6 %) o se redujo la dosis (25 %) o se discontinuó el tratamiento (5,1 %) en comparación con el grupo placebo (9,4 %, 4,7 % y 1,6 % respectivamente). Los eventos adversos que más frecuentemente llevaron a la interrupción/reducción de dosis del tratamiento con olaparib fueron vómito, náusea y fatiga. En tres casos se suspendió el tratamiento con olaparib (uno por palpitations y mialgias, otro por rash eritematoso y otro por náusea y obstrucción del intestino delgado) y en un caso, el tratamiento con placebo (por náusea).

Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó bajo riesgos de sesgos para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ver Anexo I.

Fortalezas y limitaciones de la evidencia

El diseño del estudio y su tamaño muestral son adecuados. A priori, el que se haya establecido placebo como comparador parece una limitación, no obstante, dado que actualmente no existen en la práctica clínica habitual alternativas terapéuticas a olaparib para el tratamiento de mantenimiento, se considera placebo un comparador adecuado.

La variable principal del ECA pivotal es la SLP. Más adecuado sería establecer como principal la variable SG, ya que la SLP es una variable subrogada de la misma. No obstante, la SLP se considera una variable potente. Los resultados del ECA ponen de manifiesto un aumento en la SLP para el grupo olaparib, sin embargo, esto no se traduce en un aumento de la SG en el análisis intermedio (no existen aún datos maduros de la misma).

El análisis de subgrupos y las conclusiones que se derivan del mismo, fundamentalmente para la población BRCAm, presentan validez metodológica, dado que los

pacientes fueron estratificados previamente según el linaje (Jewish vs. no Jewish; para ayudar a una distribución balanceada de las mutaciones BRCA 1/2).

Tabla 6. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de ovario seroso o seroso recurrente, incluyendo cáncer primario peritoneal y cáncer de trompa de Falopio, expectativa de vida ≥ 16 semanas y ECOG ≤ 2 y tuvieron que ser platino-sensibles. Quedan excluidos aquéllos con carcinoma de ovario de bajo grado y con metástasis cerebral sintomáticas y no controladas entre otros.
Intervención	La dosis y la posología empleada (olaparib 400 mg dos veces al día) es la autorizada y aprobada en ficha técnica.
Comparadores	Dado que no existen en la práctica clínica habitual alternativas terapéuticas a olaparib para el tratamiento de mantenimiento, se considera placebo un comparador adecuado.
Resultados	Olaparib mejora significativamente la variable principal del ECA pivotal, SLP. Sin embargo, no se ha observado impacto en la SG, aunque los resultados del estudio no están aún maduros y habrá que esperar a un tener un seguimiento más prolongado.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

5. Puntos clave

La terapia de mantenimiento con olaparib en monoterapia, a dosis de 400 mg dos veces al día, mejora significativamente la supervivencia libre de progresión respecto a placebo en pacientes con cáncer de ovario sensible a platino recidivante. Sin embargo, esto no se traduce en el análisis intermedio en un aumento de la supervivencia global, y no se dispone aún de datos maduros de la misma. Aquellas pacientes que presentan cáncer de ovario BRCA mutado son las que obtienen el mayor beneficio clínico, de ahí la indicación aprobada (nivel de evidencia científica 1+).

Olaparib presenta un perfil de seguridad aceptable, siendo los eventos adversos más frecuentes náusea, fatiga, vómito y anemia. La mayoría de dichos eventos fueron grado 1 o 2 y, pese a que las modificaciones de dosis en el grupo olaparib fueron frecuentes, la suspensión del tratamiento fue ocasional y la adherencia al tratamiento alta (nivel de evidencia científica 1+).

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*²⁰ (Anexo II).

6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Lynparza® (olaparib) [Internet]. Londres: EMA; oct 2014 [consultado 12.01.2015]. 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
2. EUCAN Cancer Factsheets: Ovary [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2012 [consultado 12.01.2015]. URL: <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=27&Gender=2>
3. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24:vi24-32.
4. Kurman RJ, Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:433-43.
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;30:2654-63.
6. Gonzalez-Martín A, Bover I, Del Campo JM, Redondo A, Vidal L. SEOM guideline in ovarian cancer 2014. *Clin Transl Oncol.* 2014;16:1067-71.
7. NCCN Clinical Guidelines Practice in Oncology (NCCN Guidelines). Ovarian cancer Version 3. 2014 [Internet]. [consultado 12.01.2015]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
8. González Martín A, Redondo A, Jurado M, De Juan A, Romero I, Bover I, et al. GEICO (Spanish Group for Investigation on Ovarian Cancer) treatment guidelines in ovarian cancer 2012. *Clin Transl Oncol.* 2013; 15:509-25.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of epithelial ovarian cancer [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 135). [consultado 12.01.2015]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign135.pdf>
10. Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. Edmonton (AB): CancerControl Alberta; 2013.
11. 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;30:2039-45.
12. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Avastin® (Bevacizumab) [Internet]. Londres, EMA; sept 2009 [consultado 12.01.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin for treating the first recurrence for platinum-sensitive advanced ovarian cancer [Internet]. Londres: NICE; 2013 [consultado 12.01.2015].

- (NICE technology appraisal guidance, 285). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta285/resources/guidance-bevacizumab-in-combination-with-gemcitabine-and-carboplatin-for-treating-the-first-recurrence-of-platinumsensitive-advanced-ovarian-cancer-pdf>
14. Scottish Medicines Consortium (SMC). Bevacizumab, 25mg/mL, concentrate for solution for infusion (Avastin[®]) SMC No. (806/12) [Internet]. Glasgow: SMC; 2012 [consultado 12.01.2015]. URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bevacizumab_Avastin.pdf
 15. Alberta Provincial Gynecologic Oncology Tumour Team. Epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer [Internet]. Edmonton (Alberta): CancerControl Alberta; 2013. (Clinical practice guideline; no. GYNE-005) [consultado 12.01.2015]. URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47835&search=ovarian+cancer+and+ovarian+cancer+and+treatment>
 16. Higgins JPT, Green S (ed). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011] [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011 [consultado 13.02.2015]. URL: www.cochrane-handbook.org
 17. NICE. Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (BRCA 1 or 2, mutated, relapsed, platinum-sensitive) - olaparib (maintenance) [Internet]. Londres: NICE; 2014 [consultado 12.01.2015]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG481>
 18. Horizon Scanning Centre. Olaparib for relapsed platinum-sensitive ovarian cancer [Internet]. Birmingham: Horizon Scanning Centre; 2013 [consultado 20.01.2015]. URL: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/olaparib-for-relapsed-platinum-sensitive-ovarian-c/>
 19. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, *et al.* Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1382-92.
 20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013. Section 7: Forming guideline recommendations; 2011 [consultado 12.01.2015]. [2 p.]. URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section7.html>

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁶

Dominios	Referencia: Ledermann et al. 2012 ¹⁹
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo poco claro
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
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 ¹⁶ .	

Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN²⁰.

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.