



## MEDICAMENTOS

# ANÁLISIS DE LA SOLICITUD DE INCLUSIÓN DE OLAPARIB

*Indicación de uso: monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de grado elevado, cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, recurrentes con sensibilidad al platino que contengan mutación BRCA (germinal y/o somática), que respondan (respuesta completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino.*

Abril, 2018



Análisis de la solicitud de inclusión de olaparib. Medicamentos: Evaluación de tecnologías para la salud. México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2018. <https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud>

Recurso electrónico

Evaluación de Tecnologías para la Salud; olaparib; cáncer de ovario epitelial; cáncer de trompas de Falopio; cáncer peritoneal primario.

Abril, 2018

D.R. Secretaría de Salud

Lieja 7, Col. Juárez

06600, México, Ciudad de México

México. Secretaría de Salud, CENETEC.

Se permite la reproducción total o parcial, sin fines comerciales, citando la fuente.

#### **Sugerencia de cita:**

Análisis de la solicitud de inclusión de olaparib. Medicamentos: Evaluación de tecnologías para la salud. [Recurso electrónico] México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2018. Disponible en <https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud> [Consulta dd/mm/año].

Los análisis de las solicitudes de actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud (CBCISS) son elaborados por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), a solicitud de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud (CICBCISS), en los casos que por su naturaleza resulten convenientes para resolver una solicitud de actualización (inclusión, modificación o exclusión) de insumos para la salud, sin que tenga carácter vinculante.

Estos documentos contienen una evaluación objetiva e imparcial tanto de la información incluida en la solicitud como de la mejor evidencia disponible a nivel nacional e internacional sobre la seguridad, eficacia o efectividad comparativa y eficiencia del insumo propuesto para actualización del CBCISS, a la fecha de la realización de los análisis.

CENETEC no se responsabiliza de la interpretación, opinión, recomendaciones o acciones que pudieran derivarse del uso del presente análisis.

Este documento puede usarse solo con fines académicos y de investigación otorgando los créditos correspondientes; queda prohibido su uso con fines de lucro. La reproducción, copia o distribución en versiones impresas o electrónicas requiere la autorización previa del CENETEC.

Los integrantes de este Centro se declaran libres de conflicto de interés. Este documento se realizó con financiamiento y recursos de la Secretaría de Salud/Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial del ovario (CEO) es la neoplasia que se origina en las superficies epiteliales del ovario. Es una entidad heterogénea que requiere una correlación tanto histológica como molecular para su adecuado tratamiento<sup>1</sup>.

Actualmente, se admite la inclusión del cáncer de trompa de Falopio (CTF) y del cáncer primario de peritoneo (CPP) en la designación del CEO, ya que gran parte de la evidencia apunta a una derivación común del epitelio de Müller y un tratamiento similar de estas tres neoplasias.

Los regímenes de tratamiento para la etapa de mantenimiento en CEO recomendados son: pazopanib, bevacizumab, niraparib, olaparib y rucarabib<sup>2</sup>.

Olaparib es un potente inhibidor de las enzimas polimerasas poli (ADP-ribosa) humanas (PARP-1, PARP-2, y PARP-3), y se demostró que inhibe in vitro el crecimiento de líneas celulares tumorales seleccionadas y de crecimiento tumoral in vivo, ya sea como un tratamiento independiente o en combinación con quimioterapias establecidas<sup>3</sup>.

Olaparib tiene aprobación por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)<sup>4</sup> como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con CEO seroso de grado elevado, CTF, o CPP, recurrentes con sensibilidad al platino que contengan mutación BRCA (germinal y/o somática) que respondan (respuesta completa o parcial) a la quimioterapia. Está aprobado también por la Food and Drug Administration (FDA)<sup>5</sup> y la European Medicines Agency (EMA)<sup>6</sup> con la misma indicación.

## EVIDENCIA CLÍNICA

### EFICACIA

El estudio de Ledermann (2016)<sup>7</sup>, demostró que olaparib como tratamiento de mantenimiento no mejoró la sobrevida global, con 29.8 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%: 26.9 a 35.7) versus 27.8 meses (IC del 95%: 24.9 a 33.7) con placebo (hazard ratio [HR] 0.73; IC del 95%: 0.55 a 0.96; p = .025) para toda la población del estudio, incluyendo pacientes que presentaron mutación BRCA con 34.9 meses (IC del 95%: 29.2 a 54.65) versus 30.2 meses (IC del 95%: 23.1 a 40.7) con placebo (HR 0.62; IC del 95%: 0.41 a 0.94; p = .025).

En cuanto a la sobrevida libre de progresión, el estudio de Ledermann (2014)<sup>8</sup>, demostró que los pacientes con dicha mutación si se beneficiaron con el uso de olaparib 11.2 meses (IC del 95%: 8.3 a no calculable) versus 4.3 meses (IC del 95%: 3.0 a 5.4) con placebo (HR 0.18; IC del 95%: 0.10 a 0.31; p = .001), lo cual fue estadísticamente significativo.

La revisión sistemática Cochrane (2015)<sup>9</sup>, confirmó que olaparib comparado con placebo en terapia de mantenimiento aumenta la sobrevida libre de progresión (HR 0.42; IC del 95%: 0.29 a 0.60), pero no así la sobrevida global (HR 1.05; IC del 95%: 0.79 a 1.39).

### SEGURIDAD

En los estudios de Ledermann (2016)<sup>7</sup> y Ledermann (2014)<sup>8</sup>, los eventos adversos más comúnmente reportados en el grupo de olaparib en comparación con el grupo placebo fueron náuseas (68% versus 35%), fatiga (49% versus 38%), vómito (32% versus 14%) y anemia (17% versus 5%). Nueve pacientes (7 de 136 en el grupo de olaparib y 2 de 128 en el de placebo) discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos. Más pacientes en el grupo olaparib que en el grupo placebo tuvieron interrupciones de la dosis (49 de 136 [36%] frente a 21 de 128 [16%]) o reducciones de la dosis (57 [42%] frente a 28 [22%]). Las causas

más comunes de interrupciones o reducciones de dosis en el grupo olaparib fueron vómitos, náuseas y fatiga.

Los eventos adversos graves se registraron en 25 de 136 (18%) de los pacientes que recibieron olaparib y 11 de 128 pacientes (9%) que recibieron placebo; el evento adverso grave más común fue la obstrucción del intestino delgado, con dos pacientes (1%) en el grupo olaparib y tres (2%) en el grupo placebo.

A la fecha, no hay alertas emitidas por COFEPRIS, la FDA o la EMA.

## CONCLUSIONES DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

Olaparib como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con CEO seroso de grado elevado, CTF o CPP, recurrentes con sensibilidad al platino que contengan mutación BRCA (germinal y/o somática), que respondan (respuesta completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino, demostró ser eficaz en la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, no mostró mejoría en la sobrevida global al compararse con placebo, con un perfil de seguridad aceptable (evidencia de calidad moderada).

## GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

La guía de cáncer de ovario de la “National Comprehensive Cancer Network” (2018)<sup>2</sup>, recomienda olaparib en terapia de mantenimiento como agente único si la enfermedad es sensible a platino con respuesta parcial o completa después de dos o más líneas de terapia basada en platino, o como agente único en terapia recurrente para pacientes con cáncer de ovario avanzado (sensibles o resistentes al platino) que han recibido 3 o más líneas de quimioterapia y quienes tienen mutación BRCA de línea germinal.

## EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS

La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2017)<sup>10</sup>, mencionó que el análisis económico sometido por la empresa compara a la monoterapia con olaparib como tratamiento de mantenimiento en mujeres adultas con CEO de alto grado, CTF y CPP recidivante con mutaciones BRCA 1/2, y que han terminado al menos dos ciclos de quimioterapia basada en platino con respuesta radiológica (respuesta completa o parcial). Los resultados obtenidos fueron: 1.068 años de vida ganados, 1.061 años adicionales de vida ajustados por calidad (QALY) y CAD 258,015 como costo incremental con el uso de olaparib comparado con la alternativa “ver y esperar (observación)”. La razón de costo-efectividad incremental (RCEI) se estimó en CAD 243,249 por QALY. Se autorizó el uso de olaparib en la población objetivo señalada. El tratamiento con este medicamento debe continuar hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El financiamiento debe ser para las pacientes que tiene buen estado de desempeño.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2016)<sup>11</sup>, recomendó olaparib como una opción para el tratamiento de adultas con CEO de alto grado, CTF y CPP recidivante con mutaciones BRCA1/2, sólo si:

- Han tenido al menos tres ciclos de quimioterapia basada en platino.
- El costo del fármaco para las personas que se mantienen en tratamiento después de quince meses sea cubierto por la compañía farmacéutica.

Adicionalmente, la Haute Autorité de Santé (HAS) (2015)<sup>12</sup>, señaló que olaparib provee una mínima mejora en el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CEO de alto grado, CTF y CPP recidivante que son sensibles al platino con mutaciones BRCA1 o BRCA2, y con respuesta a la quimioterapia basada en

platino. Por ello, se recomendó una opinión favorable para su reembolso en el uso hospitalario.

## IMPlicACIONES ECONÓMICAS

La evaluación económica de olaparib a manera de análisis de impacto presupuestal (AIP) responde a la clasificación del insumo como un medicamento huérfano indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con CEO seroso de grado elevado, CTF o CPP, recurrentes con sensibilidad al platino que contengan mutación BRCA (germinal y/o somática), que respondan (respuesta completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino. Dicha evaluación contempla como comparador el “no hacer nada”, desde la perspectiva del sistema público de salud en México. Los costos utilizados para el análisis fueron los costos médicos directos (medicamentos y tratamiento de eventos adversos). El horizonte temporal fue de 5 años con ciclos anuales y con un análisis de sensibilidad determinístico en el costo de olaparib ( $\pm 5\%$ ), tasa de penetración (incremento anual del 3% o 20%), porcentaje de acceso a la prueba genética para la detección de mutaciones de BRCA (-10% y -20%) y costo de prueba para la detección de la mutación BCRA ( $\pm 20\%$ )<sup>13</sup>. El AIP de olaparib señala que su uso representaría un incremento en el gasto del 0.397% sobre el presupuesto asignado a las instituciones públicas del Sistema Nacional de Salud<sup>13</sup>.

Si bien el impacto presupuestal estimado del uso de olaparib no parece significativo, cabe señalar lo siguiente:

- 1) El objetivo principal de este medicamento es prolongar el periodo de la respuesta al platino y retrasar el inicio de una nueva línea de quimioterapia asociada a la progresión de la enfermedad, por lo que, el uso de olaparib representa un incremento en el costo total de tratamiento de las pacientes.
- 2) La evidencia clínica disponible sobre la eficacia de olaparib (sobrevida global y supervivencia libre de progresión de la enfermedad) proviene de un ensayo clínico fase II con diferentes cortes de tiempo, en el que se compara a olaparib contra placebo<sup>7,8,14</sup>.
- 3) Las estimaciones del AIP de olaparib podrían estar subestimadas, ya que se considera que, al cabo de 5 años de análisis, solamente el 25% de las pacientes recibirá dicho tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). [Internet]. [Citado 27 marzo 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/ovario/protratamiento-epitelial-ovario-pdq>
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ovarian cancer including Fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. [Guía de Práctica Clínica]; 2018. [Citado 27 marzo 2018]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf)
3. Información para prescribir amplia (IPP-A) Olaparib. [Dossier del fabricante. Confidencial], Ciudad de México; 2018.
4. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Registro sanitario de olaparib. [Dossier del fabricante. Confidencial], Ciudad de México; 2018.
5. Food and Drug Administration (FDA). [Internet]. Olaparib [Citado 15 marzo 2018]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/208558s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208558s000lbl.pdf)
6. European Medicines Agency (EMA). Lynparza, olaparib. [Internet]. [Citado 15 marzo 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human\\_med\\_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
7. 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 Nov; 17(11):1579-1589.
8. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jul; 15(8):852-861.
  9. Wiggins AJ, Cass GKS, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May; 2015(5):CD007929.
  10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Final economic guidance report- olaparib (Lynparza) for ovarian cancer – resubmission. [Evaluación de Tecnologías Sanitarias]; 2017.
  11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy. [Technology appraisal guidance (TA381)]; 2016.
  12. Haute Autorité de Santé (HAS). Brief summary of the transparency committee opinion: LYNPARZA (olaparib) PARP inhibitor. [Evaluación de Tecnologías Sanitarias]; 2015.
  13. Evaluación económica del uso de olaparib como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer epitelial de alto grado de ovario, de las trompas de Falopio y peritoneal recidivante y sensibles al platino con mutaciones BRCA (de línea germinal o somática) que tienen respuesta (respuesta completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino. [Dossier del fabricante. Confidencial], Ciudad de México; 2018.
  14. 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 Apr; 15(366):1382-1392.



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**

**SALUD**

SECRETARÍA DE SALUD



**CENETEC**

CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA  
TECNOLÓGICA EN SALUD