

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Olaparib en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado/ metastásico Her2 negativo con mutación germinal en BRCA1/2

1. RESUMEN

El cáncer de mama no solo es el cáncer más frecuente en mujeres, sino que sigue siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en la mujer en España. Entre los factores de riesgo que se asocian con la aparición del cáncer de mama destacan factores clásicos hormonales tales como la edad de la menarquia, menopausia, los tratamientos hormonales sustitutorios prolongados, radiaciones ionizantes en la infancia y factores ambientales entre otros. Entre todos estos factores cabe destacar por su mayor relación causal los factores hereditarios. Entre el 20-25% de los cánceres de mama hereditarios aparecen en pacientes con una mutación en línea germinal en los genes BRCA (mut BRCAg) concretamente, un 5-10% de la mujeres que tienen un cáncer de mama son portadoras de una mutación en BRCA1/2, ello implica además un riesgo aumentado de cáncer de mama bilateral, y la aparición del cáncer en edades más tempranas.

BRCA1 se encuentra situado en el cromosoma 17 (q21.31) mientras que BRCA2 se sitúa en el cromosoma 13 (q12.3), ambos son genes supresores de tumores, actúan manteniendo la estabilidad genómica mediante la reparación del daño de ADN de doble cadena por mecanismo de recombinación homóloga. Nos podemos encontrar con mutaciones germinales, aquellas que parecen en los gametos y son heredables, o variantes somáticas, aquellas que afectan a las células somáticas y que por tanto no son heredables. Se han descrito más de 2000 variantes de mutaciones tanto para BRCA1 como para BRCA2

La mutación en BRCA1 germinal (mut BRCA1g) se asocia con el desarrollo de cáncer de mama perfil triple negativo, El 60-80% de los cánceres de mama que se desarrollan en pacientes mut BRCA1g son triple negativos, mientras que las pacientes portadoras de mutación en BRCA2 germinal (mut BRCA2g) desarrollan con más frecuencia cáncer de mama luminal, más del 75% de los cáncer de mama que aparecen en pacientes mut BRAC2g son de perfil luminal.

PARP (Poli ADP-ribosa polimerasa) es una familia de 17 enzimas, PARP1 y PARP2 intervienen en los mecanismos de reparación del ADN, reparando la rotura de cadena simple mediante la escisión de bases (REB), se une directamente al punto de daño de ADN y atrae y ayuda a los efectores que participan en la REB.

La inhibición de PARP impediría la reparación del daño producido en la cadena de ADN, esto colapsaría la horquilla de replicación y produciría una rotura de ADN de doble cadena. Las células que tienen un déficit de recombinación homóloga (DHR), sistema de reparación de roturas de doble cadena de DNA, hallazgo que está presente en los tumores que se desarrollan en los portadores de mutaciones en los genes BRCA, no pueden repararlo y da lugar a la muerte celular. Tendríamos por tanto una diana accionable para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama portadoras de una mutación en BRCA.

Hasta la fecha no disponíamos de evidencia científica que apoyara el uso de los inhibidores de PARP en el tratamiento de las pacientes con CM gBRCA1/2m si bien recientemente se han comunicado datos que demuestran un beneficio en supervivencia libre de progresión del tratamiento con iPARP en las pacientes con CMLA/CMM Her2 - mut BRCAg. Tenemos por tanto en nuestra búsqueda de una medicina de precisión, una nueva diana terapéutica con un fármaco capaz de inhibirla y mejorar la supervivencia libre de progresión de las pacientes BRCAm con CMM HER2-, siendo de gran importancia sobre todo en las pacientes con CMM triple negativo que hasta la fecha carecían de dianas terapéuticas y cuya supervivencia media se sitúa en 13 meses.

2. TÍTULO: Olaparib en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado/metastásico Her2 negativo con mutación germinal en BRCA1/2

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Octubre 2019

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

Según la ficha técnica del Olaparib Lynparza está indicado en:

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para el:

- tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación *BCRA1/2* (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.
- tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de mama

Lynparza está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo, que tiene mutaciones germinales en *BRCA1/2*. Los pacientes deben haber recibido tratamiento previo con una antraciclina y un taxano en (neo)adyuvancia o para la enfermedad metastásica, a menos que no fuesen aptos para estos tratamientos (ver sección 5.1).

Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (HR) positivo también deben haber progresado durante o después de la terapia endocrina previa o ser considerados no aptos para la terapia endocrina.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable. No existen datos de retratamiento con Lynparza tras recaída posterior.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

Según la valoración de beneficio clínico de la ESMO situaríamos a Olaparib en un nivel 2b para terapias no curativas con PFS <6 meses en la rama estándar como un fármaco

con beneficio nivel 4 (con un nivel 3 por beneficio en PFS con $HR \leq 0,65$ y ganancia $\geq 1,5$ meses, pero con un impacto en ganancia en calidad de vida)

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

- a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

El ensayo clínico OlympiAD en el que se basa la indicación y el presente informe es un ensayo clínico fase III randomizado, abierto, con una randomización 2:1 que compara Olaparib comprimidos 300 mg 2 veces al día en monoterapia frente a tratamiento estándar de quimioterapia en monoterapia a elección del investigador (capecitabina, eribulina o vinorelbina) en pacientes con cáncer de mama metastásico Her2 negativas con mutación en BRCA en línea germinal, que hayan recibido no más de dos líneas de quimioterapia para la enfermedad avanzada

De forma resumida revisaremos los aspectos más destacados desde el punto de vista metodológico y de resultados.

Tamaño muestral y población a estudio

Se incluyeron 302 pacientes, 205 recibieron tratamiento con olaparib y 97 tratamiento estándar. La randomización fue estratificada en función del tratamiento previo con quimioterapia (sí vs no), estatus del receptor hormonal (receptor hormonal positivo vs triple negativo) y el uso previo de platinos (sí vs no). El tratamiento asignado se continuaba hasta progresión o toxicidad inaceptable, no se permitía el crossover.

Entre los criterios de inclusión cabe destacar que:

- Las pacientes debían de ser portadoras de mutación germinal en BRCA conocida o tener sospecha de ser portadoras de dicha mutación. La mutación fue detectada a nivel central con BRCAAnalysis (Myriad genetics) en 297 pacientes y por determinación local en 167 pacientes con confirmación central con BRCAAnalysis en todas menos en 5 pacientes.
- Las pacientes no podían haber recibido más de dos líneas de quimioterapia para la enfermedad avanzada y debían haber recibido tratamiento previo con antraciclinas (a menos que estuviesen contraindicadas) y taxanos en enfermedad avanzada o como tratamiento adyuvante o neoadyuvante.
- Las pacientes con receptor hormonal positivo debían haber recibido al menos una terapia endocrina previa, como tratamiento adyuvante o para la enfermedad avanzada y debían haber progresado durante dicho tratamiento hormonal, a menos que tuvieran una situación de enfermedad que contraindicara dicho tratamiento hormonal.
- Se permitía el tratamiento previo con platinos como tratamiento adyuvante o neoadyuvante siempre que hubieran transcurrido más de 12 meses desde el fin de dicho tratamiento y como tratamiento de la enfermedad avanzada siempre que no hubiera progresado durante dicho tratamiento. Se requería enfermedad medible para su inclusión.

Mostramos las características de la población en la siguiente tabla (tabla 1)

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*		
Characteristic	Olaparib Group (N=205)	Standard-Therapy Group (N=97)
Age — yr		
Median	44	45
Range	22–76	24–68
Male sex — no. (%)	5 (2.4)	2 (2.1)
Race or ethnic group — no. (%)†		
White	134 (65.4)	63 (64.9)
Asian	66 (32.2)	28 (28.9)
Other	5 (2.4)	6 (6.2)
ECOG performance status — no. (%)‡		
0	148 (72.2)	62 (63.9)
1	57 (27.8)	35 (36.1)
BRCA mutation type — no. (%)§		
BRCA1	117 (57.1)	51 (52.6)
BRCA2	84 (41.0)	46 (47.4)
BRCA1 and BRCA2	4 (2.0)	0
Hormone-receptor status — no. (%)¶		
Hormone-receptor positive	103 (50.2)	49 (50.5)
Triple negative	102 (49.8)	48 (49.5)
New metastatic breast cancer — no. (%)	26 (12.7)	12 (12.4)
Previous chemotherapy for metastatic breast cancer — no. (%)	146 (71.2)	69 (71.1)
Previous platinum-based therapy for breast cancer — no. (%)	60 (29.3)	26 (26.8)
≥2 Metastatic sites — no. (%)	159 (77.6)	72 (74.2)
Location of the metastasis — no. (%)		
Bone only	16 (7.8)	6 (6.2)
Other‡	189 (92.2)	91 (93.8)
Measurable disease — no. (%)	167 (81.5)	66 (68.0)

Tabla 1: Características de las pacientes.

Principales resultados de eficacia:

Nos centramos en los datos publicados en NEJM en 2017 con un tiempo de seguimiento de 14.5 meses en el grupo de olaparib y de 14.1 en la rama de tratamiento estándar.

El objetivo principal del estudio fue supervivencia libre de progresión (SLP) definido como el tiempo desde la randomización hasta la progresión radiológica según criterios RECIST 1.1 o muerte por cualquier causa. El análisis se realizó por un comité central de revisión, ciego, independiente.

Como objetivos secundarios:

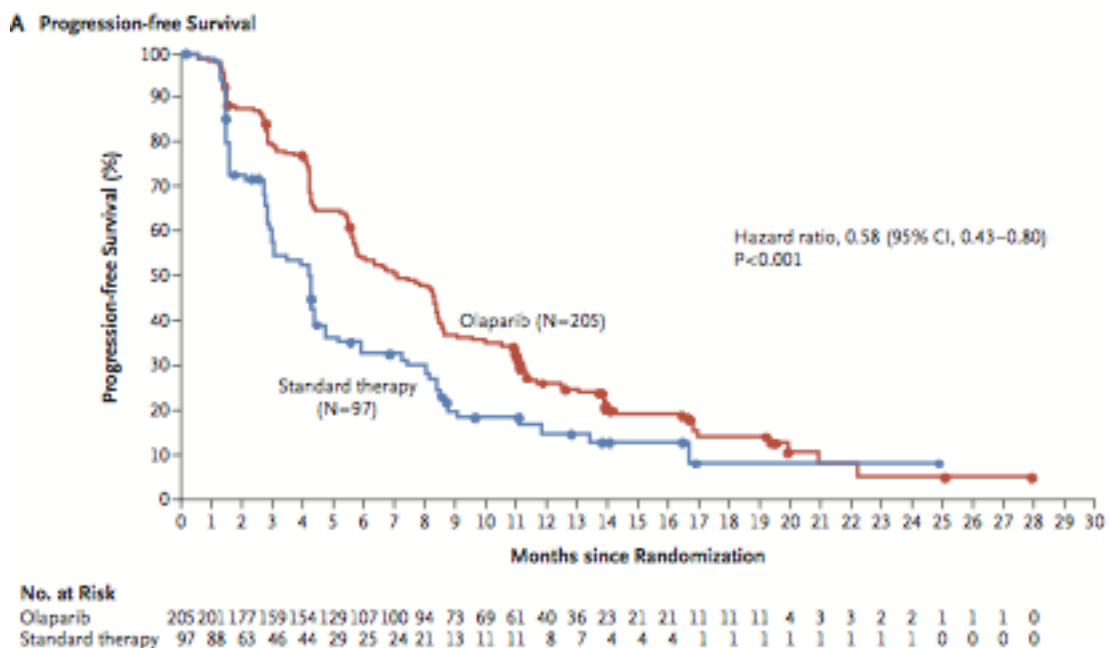
- Seguridad
- Supervivencia global (SG)
- tasa de respuesta objetiva (TRO)
- Tiempo desde la randomización hasta la segunda progresión o muerte tras la primera progresión (criterio del investigador)(SLP2)
- Calidad de vida (CV)

El primer análisis se realizó después de que ocurrieran 230 eventos según estaba predeterminado lo que le daba un 90% de potencia para observar diferencias estadísticamente significativas entre ambas ramas con un HR de 0.635. Concretamente se realizó después de 234 eventos y por un comité de revisión central independiente. En el informe de aprobación de la EMA hay datos con un mayor tiempo de seguimiento

OBJETIVOS PRINCIPALES

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente mayor en la rama de tratamiento con olaparib frente al grupo de tratamiento estándar 7 vs 4,2 meses con HR: 0,58 (95% CI, 0,43-0.80) ; $p < 0.001$. La SLP a criterio del investigador obtuvo unos resultados similares (7,8 vs 3,8 meses) HR:0,50. A los 12 meses, 25,9 % de los pacientes en la rama de olaparib y 15% de los pacientes en la rama de tratamiento estándar seguían vivos y sin progresión de enfermedad (Fig 1).

Fig 1:



Supervivencia Libre de Progresión

El análisis por subgrupos de la SLP se muestra en esta tabla. (Tabla 2)

Subgroup	Olaparib	Standard Therapy	Hazard Ratio (95% CI)	
	no. of patients with events/total no. (%)			
All patients	163/205 (79.5)	71/97 (73.2)		0.58 (0.43–0.80)
Previous chemotherapy for metastatic breast cancer				
Yes	119/146 (81.5)	51/69 (73.9)		0.65 (0.47–0.91)
No	44/59 (74.6)	20/28 (71.4)		0.56 (0.34–0.98)
Hormone-receptor status				
Hormone-receptor positive	82/103 (79.6)	31/49 (63.3)		0.82 (0.55–1.26)
Triple negative	81/102 (79.4)	40/48 (83.3)		0.43 (0.29–0.63)
Previous platinum-based therapy for breast cancer				
Yes	50/60 (83.3)	21/26 (80.8)		0.67 (0.41–1.14)
No	113/145 (77.9)	50/71 (70.4)		0.60 (0.43–0.84)
Measurable disease				
Yes	139/165 (84.2)	56/72 (77.8)		0.58 (0.43–0.80)
No	24/40 (60.0)	15/25 (60.0)		0.57 (0.30–1.12)
Progressive disease at the time of randomization				
Yes	127/159 (79.9)	53/73 (72.6)		0.60 (0.43–0.83)
No	36/46 (78.3)	18/24 (75.0)		0.72 (0.41–1.30)
BRCA mutation type				
BRCA1	94/114 (82.5)	41/50 (82.0)		0.54 (0.37–0.79)
BRCA2	64/84 (76.2)	30/45 (66.7)		0.68 (0.45–1.07)
Age				
<65 yr	154/194 (79.4)	67/93 (72.0)		0.66 (0.49–0.88)
≥65 yr	9/11 (81.8)	4/4 (100.0)		Not calculated
Region				
Asia	46/59 (78.0)	21/28 (75.0)		0.57 (0.34–0.97)
Europe	77/97 (79.4)	34/35 (75.6)		0.71 (0.48–1.08)
North America and South America	40/49 (81.6)	16/24 (66.7)		0.39 (0.22–0.73)
Race				

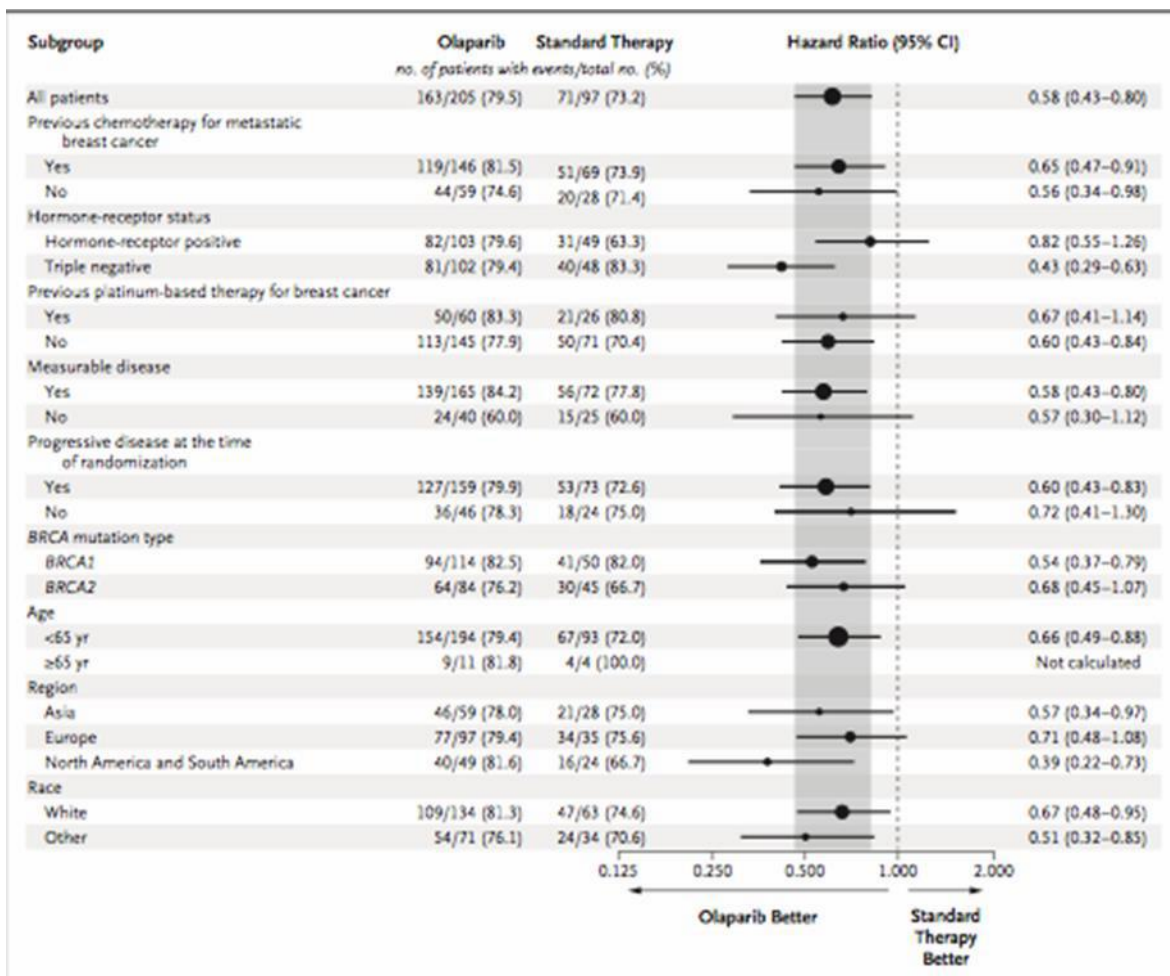


Tabla 2: SLP análisis por subgrupos

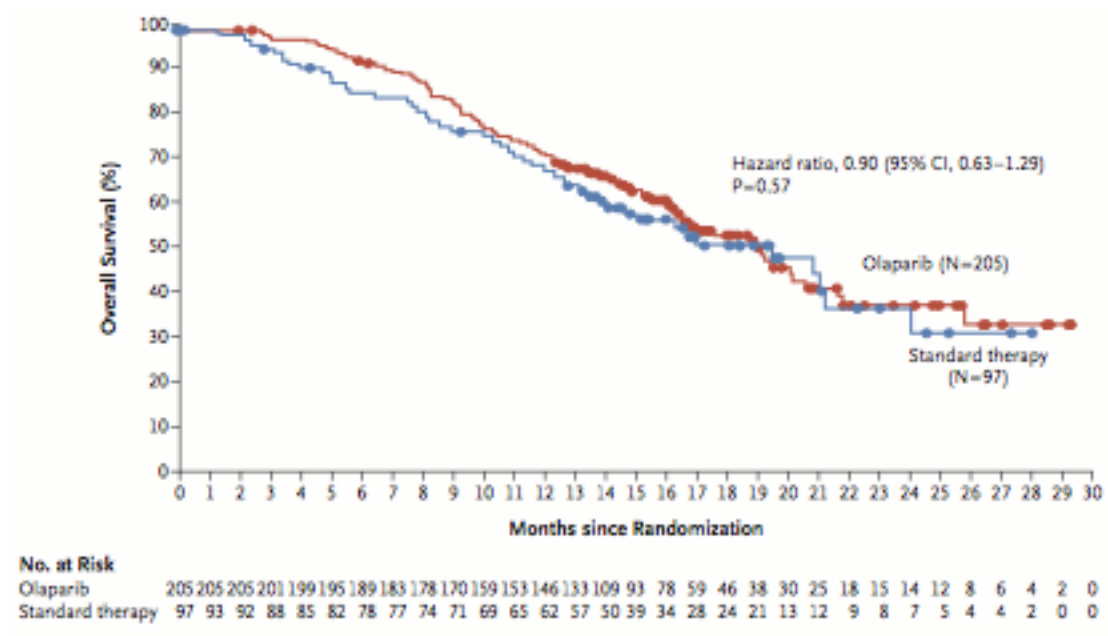
OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Dentro de los objetivos secundarios resaltar:

- 1-En primer lugar, el Tiempo desde la randomización hasta la segunda progresión o muerte tras la primera progresión, SLP2. En el momento del análisis 157 de los 302 pacientes (52%) habían tenido una segunda progresión o habían fallecido tras la primera progresión. La mediana de tiempo hasta la segunda progresión fue mayor en la rama de pacientes que reciben olaparib 13,2 vs 9,3 meses (HR: 0.57; 95% CI 0,4-0,83). En el informe de la EMA con un mayor tiempo de seguimiento se mantiene el beneficio en PFS2 12,8 vs 9,4 meses (HR:0.55; 95% CI 0,39-0,77)
- 2- En la evaluación de la supervivencia global SG, en el momento del análisis inicial habían fallecido 94 pacientes (45,9%) en la rama de olaparib y 46 (47,4%) en la rama de

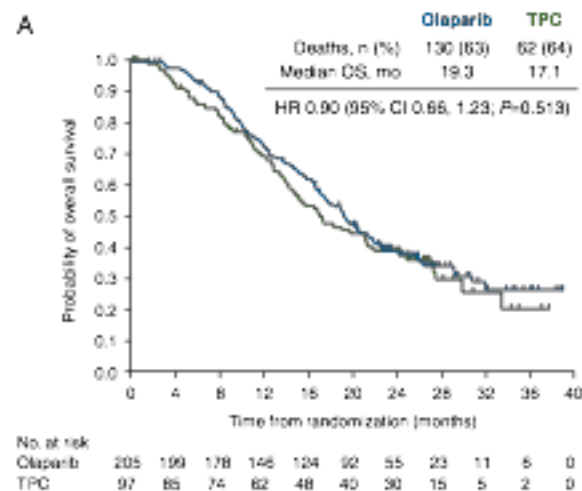
tratamiento estándar. No se observan diferencias en SG entre las dos ramas de tratamiento, la mediana de SG fue de 19,3 m en los pacientes con olaparib vs 19,6 meses en los que reciben tratamiento estándar (HR 0,90; 95%CI 0,63-1,29) Fig 2

Figura 2: Supervivencia global



Con un mayor tiempo de seguimiento, con 192 pacientes fallecidos, tampoco se observan diferencias en supervivencia global, 19,3 meses en la rama de olaparib frente a 17,1 meses en la de tratamiento estándar (HR: 0,90; 95% CI: 0,66-1,23) Fig 3. En el momento de este último corte de datos 26 pacientes permanecían recibiendo Olaparib, mientras que no había ninguna paciente que continuara tratamiento en la rama control. Con respecto al primer tratamiento que reciben las pacientes tras salir del estudio un 1,1% de la rama de olaparib recibe tratamiento con otro inhibidor del PARP frente a un 8,8% en la rama control, el tratamiento con platino es similar entre ambas ramas (43 vs 45,5%).

Fig 3: Supervivencia global del segundo análisis



3- Evaluación de respuesta. Basándonos en la revisión central independiente en los pacientes con enfermedad medible 100 pacientes de los 167 (59,9%) habían respondido en la rama de olaparib y 19 de los 66 (28,8%) en la rama de tratamiento estándar. Respuestas completas en el 9% de pacientes en tratamiento con olaparib y 1,5% en la rama de tratamiento estándar. La mediana de duración de respuesta fue de 6,4 meses en el grupo de olaparib y 7,1 meses en el grupo de tratamiento estándar, con una mediana de tiempo de inicio de respuesta similar en ambos brazos de 47 vs 45 días respectivamente. Se observa por tanto una mayor tasa de respuesta a favor de olaparib y con un tiempo medio de inicio de respuesta similar en ambas ramas.

4-Seguridad: Efectos adversos

La mediana de duración de tratamiento fue de 8,2 meses (0,5-28,7) en el brazo de olaparib, frente a 3,4 meses (0,7- 23) en la rama de tratamiento estándar.

La tabla 3 muestra las toxicidades más frecuentes de cualquier grado que acontecen al menos en el 15% de la población. La tabla 3 muestra las toxicidades más frecuentes de cualquier grado que acontecen al menos en el 15% de la población. Las náuseas es la toxicidad más frecuente en la rama de Olaparib (58%; grado ≥ 3 : 0%) seguido de anemia (40%; grado ≥ 3 : 16,1%), vómitos, fatiga, neutropenia, diarrea y cefalea; mientras que en la rama de tratamiento estándar la neutropenia (49,5%; grado ≥ 3 : 26,4%) es la toxicidad más frecuente, seguido de náuseas (35,2%, grado ≥ 3 : 1,1%) anemia, fatiga, diarrea, eritrodisestesias palmo-plantar y disminución de leucocitos. La mayoría de la toxicidad en la rama de olaparib fue grado 1 y 2, con solo un 33% de toxicidad grado 3 frente a un 50,5% de toxicidad grado 3 en la rama de tratamiento estándar.

Tabla 3: efectos adversos

Variable	Olaparib Group (N = 205)		Standard-Therapy Group (N = 91)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
<i>number (percent)</i>				
Adverse event				
Any	199 (97.1)	75 (36.6)	88 (96.7)	46 (50.5)
Anemia†	82 (40.0)	33 (16.1)	24 (26.4)	4 (4.4)
Neutropenia‡	56 (27.3)	19 (9.3)	45 (49.5)	24 (26.4)
Decreased white-cell count	33 (16.1)	7 (3.4)	19 (20.9)	9 (9.9)
Nausea	119 (58.0)	0	32 (35.2)	1 (1.1)
Vomiting	61 (29.8)	0	14 (15.4)	1 (1.1)
Diarrhea	42 (20.5)	1 (0.5)	20 (22.0)	0
Decreased appetite	33 (16.1)	0	11 (12.1)	0
Fatigue	59 (28.8)	6 (2.9)	21 (23.1)	1 (1.1)
Headache	41 (20.0)	2 (1.0)	14 (15.4)	2 (2.2)
Pyrexia	29 (14.1)	0	16 (17.6)	0
Cough	35 (17.1)	0	6 (6.6)	0
Increased alanine aminotransferase level	23 (11.2)	3 (1.5)	16 (17.6)	1 (1.1)
Increased aspartate aminotransferase level	19 (9.3)	5 (2.4)	15 (16.5)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia	1 (0.5)	0	19 (20.9)	2 (2.2)
Dose reduction owing to adverse event	52 (25.4)	NA	28 (30.8)	NA
Treatment interruption or delay owing to adverse event	72 (35.1)	NA	25 (27.5)	NA
Treatment discontinuation owing to adverse event	10 (4.9)	NA	7 (7.7)	NA

* The table includes adverse events of any grade that occurred in at least 15% of patients in either treatment group and corresponding grade 3 or higher adverse events, which were graded with the use of the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. NA denotes not applicable.

† The anemia category includes anemia, decreased hemoglobin level, decreased hematocrit, decreased red-cell count, and erythropenia.

‡ The neutropenia category includes febrile neutropenia, granulocytopenia, decreased granulocyte count, neutropenia, neutropenic sepsis, decreased neutrophil count, and neutropenic infection.

La principal causa de reducción de dosis fue la anemia (13,7%) de pacientes en la rama de olaparib, frente a la eritrodisestesia palmoplantar en la rama de tratamiento estándar (7,7%), si bien la suspensión de tratamiento debido a la anemia fue similar en ambos brazos (2% frente a 2,2%)

La anemia es una toxicidad que aparece en los tres primeros meses de inicio de tratamiento.

Los datos de toxicidad publicados recientemente (Annals 2019), son consistentes con los del análisis inicial, no existiendo evidencia de toxicidad acumulada con mayor tiempo de tratamiento. La mediana de duración del tratamiento con Olaparib es el doble que en la rama de tratamiento estándar (8,2 vs 3,4 meses), las interrupciones de dosis no tuvieron

impacto significativo en la duración de tratamiento, la tasa de discontinuaron de tratamiento debido a toxicidad fue menor en la rama de olaparib (<5%) mostrando que el tratamiento de soporte, la interrupción y la reducción de dosis permiten mantener el tratamiento con olaparib mientras exista beneficio para el paciente.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida (CV)

La calidad de vida es uno de los objetivos secundarios del estudio OlympiAD, en su valoración se utiliza el cuestionario QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) el cual se realizaba por los pacientes previo a la randomización del tratamiento y posteriormente cada 6 semanas hasta progresión. Se valora con una escala del 0 al 100, siendo el 100 la mejor puntuación en calidad de vida y cada descenso de 10 puntos implica un detrimento en la calidad de vida del paciente. La puntuación en el QLQ-C30 basal es similar en ambas ramas (63,2+/- 22,1). En la mayoría de las visitas la puntuación media fue mayor en la rama de olaparib (71,6 -89,3) frente a la rama de tratamiento estándar (62.5 -77,8). La mayor diferencia entre ambas ramas se observa a los 7,5 meses, existiendo hasta un 33% de pacientes en la rama de olaparib que mejoran su CV respecto a la basal (tabla 4)

Best QoL Response	Number (%) of patients	
	Olaparib 300 mg bd (N=205)	Chemotherapy (N=97)
Improved ^(a)	69 (33.7)	13 (13.4)
No change ^(b)	85 (41.5)	25 (25.8)
Deterioration ^(c)	24 (11.7)	19 (19.6)
Non-evaluable	Cannot demonstrate improvement/deterioration/no change 10 (4.9)	17 (17.5)
Missing	Total	13 (6.3)
	No follow up data	13 (6.3)

The denominator is the full analysis set; however best overall QoL response is only determined for patients who have a baseline global HRQoL score >10.

^(a) Two visit responses of 'improved' a minimum of 21 days apart without an intervening visit response of 'deterioration'.

^(b) Does not qualify for overall score response of 'improved'. Two visit response of either 'no change' or 'improved' and 'no change' a minimum of 21 days apart without an intervening visit response of 'deterioration'.

^(c) Does not qualify for overall score response of 'improved'. A visit response of 'deterioration' without a response of 'improved' or 'no change' within 21 days. Non-evaluable category contains those patients who do not meet criteria for Improved, No change or Deterioration.

Tabla 4: Global HRQoL score - best overall QoL response

Existe también una diferencia estadísticamente significativa a favor de Olaparib en la mediana de tiempo al deterioro de la CV, siendo de 15,3 meses en la rama de tratamiento estándar sin que llegue a alcanzarse en la rama de Olaparib (HR: 0,44; 95% CI: 0,25-0,77) (figura 4)

Group	N	Treatment effect Comparison between groups			
		Number (%) of patients with events ^a	Hazard ratio	95% CI	2-sided p-value
Olaparib 300 mg bd	201	49 (24.4)	0.44	0.25, 0.77	0.0043
Physician's choice chemotherapy	93	25 (26.9)			

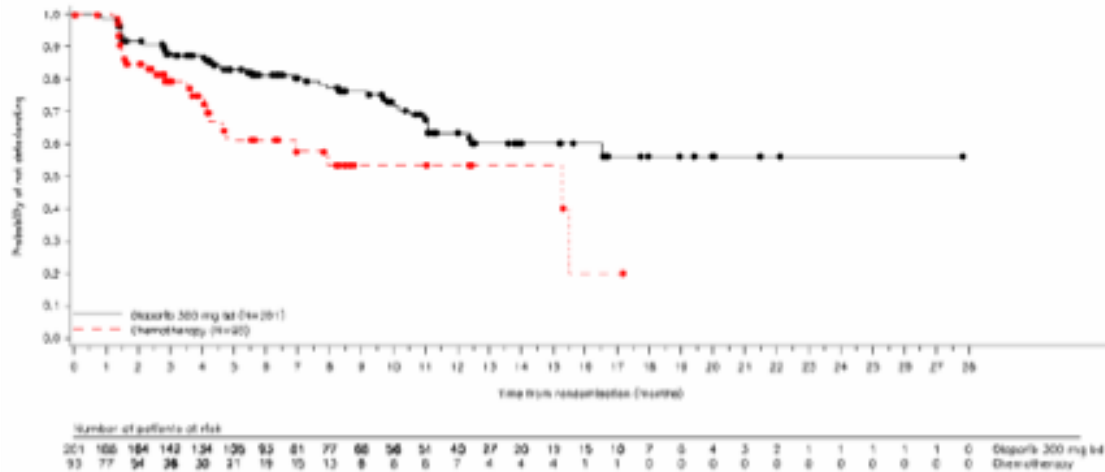


Figura 4: Time to HRQoL deterioration, Kaplan Meier plot (DCO 9 December 2016)

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles:

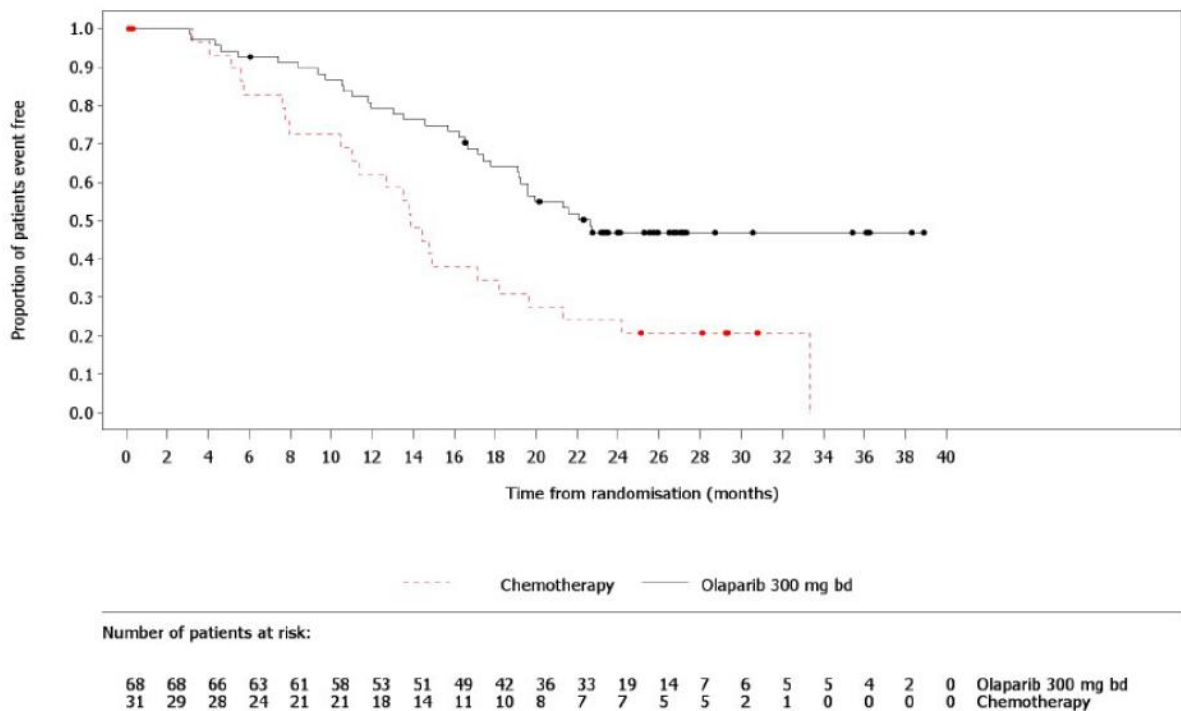
No existen revisiones ni metanálisis respecto al tratamiento con Olaparib en cáncer de mama

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

Hasta la fecha y basándonos en los resultados de los ensayos clínicos, el biomarcador para seleccionar a la población que se beneficia de los inhibidores del PARP en el tratamiento del cáncer de mama es la existencia de mutación en línea germinal de BRCA1/BRCA2, por el momento no tenemos datos que justifique su uso en pacientes con déficit de recombinación homóloga (DRH), ni en los pacientes con mutación somática de BRCA1/BRCA2. Respecto a la definición de subgrupos que podrían obtener mayor beneficio del uso de olaparib, según los datos publicados del segundo análisis, el subgrupo que tiene un mayor beneficio son los pacientes que reciben Olaparib en primera línea de tratamiento con un beneficio en SG frente al tratamiento estándar de 7,9 meses (22 vs 14,7 meses ; HR:0,51;95% IC: 0,29-0,90) (figura 5). Estos datos concuerdan con los ya publicados por Kauffman donde el mayor beneficio se observaba en los pacientes menos pretratados. Este análisis por subgrupos estaba pre-especificado y las dos ramas estaban bien balanceadas, si bien es un número pequeño de pacientes y no podemos

extraer conclusiones definitivas a este respecto, sería deseable poder confirmar estos datos en futuros estudios, al menos con datos de vida real.

Figura 5: Overall survival, Kaplan-Meier plot comparing olaparib to physician's choice of chemotherapy in patients with no prior chemotherapy (i.e. olaparib as 1st line treatment) in metastatic setting (Full analysis set) (DCO 25 septiembre 2017)



5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

Olaparib representa una nueva estrategia dentro de los tratamientos antitumorales, forma parte de una nueva familia de fármacos dirigidos no frente a alteraciones del tumor sino que su indicación es para aquellas pacientes que son portadoras de una mutación germinal en BRCA 1/2, lo cual tiene como consecuencia un déficit en los mecanismos de reparación del ADN. Concretamente representa el primer fármaco de un nuevo grupo terapéutico, los inhibidores de la enzima PARP. Estos fármacos actúan impidiendo uno de los mecanismos de reparación del ADN, y son especialmente eficaces en tumores que tienen alterada otra vía de reparación del ADN (la recombinación homóloga: DRH).

Es la primera indicación en el tratamiento del cáncer de mama, si bien es un fármaco que

está indicado también en el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario.

Concretamente Olaparib ha sido aprobado por la EMA con las siguientes indicaciones:

Cáncer de ovario

- Lynparza está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación *BCRA1/2* (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.
- tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de mama

Lynparza está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo, que tiene mutaciones germinales en *BRCA1/2*. Los pacientes deben haber recibido tratamiento previo con una antraciclina y un taxano en (neo)adyuvancia o para la enfermedad metastásica, a menos que no fuesen aptos para estos tratamientos (ver sección 5.1).

Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (HR) positivo también deben haber progresado durante o después de la terapia endocrina previa o ser considerados no aptos para la terapia endocrina.

Hasta la fecha, estos fármacos se han investigado principalmente en el cáncer de ovario y cáncer de mama, que son los tumores más frecuentemente asociados al síndrome hereditario de mama y ovario, pero también se han comenzado a publicar estudios en otros tumores (próstata, páncreas, sarcoma de Ewing, etc)

La extensión de la indicación para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico HER2 negativo portadores de mutación germinal en BRCA1/2 se basa en los resultados del estudio pivotal fase III, aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico OlympiAD comentado ya previamente.

La selección de la mejor terapia en el CMM es compleja debido a las muchas opciones de tratamiento, la heterogeneidad biológica de la enfermedad y los tratamientos previos recibidos en el entorno neo/adyuvante, y/o metastásico. Además, faltan pruebas sólidas con respecto a los regímenes más apropiados para el tratamiento del CM mutBRCA 1/2 germinal. Esto podría justificar la elección de tratamiento a criterio del investigador en la rama control del estudio OlympiAD. Así mismo los esquemas de quimioterapia combinada se reservan para pacientes con tumores rápidamente progresivos con crisis visceral que requieran una rápida respuesta, siendo el tratamiento secuencial en monoterapia el tratamiento de quimioterapia de elección en el manejo de las pacientes con CMM Her2-

Tenemos que destacar en primer lugar los pacientes con cáncer de mama HER2 positivos fueron excluidos del estudio ya que hay otras opciones terapéuticas que han demostrado un beneficio en supervivencia (SLP y SG) en el contexto de la enfermedad metastásica y la proporción de pacientes con BRCA 1/2 mutado que tienen un CM HER2 positivo se considera muy pequeña. Por tanto la indicación de Olaparib queda relegada para las pacientes con CMM Her2 negativo portadoras de una mutación BRCA1/2 germinal. Basándonos en los datos del estudio OlympiAD, olaparib estaría indicado tanto en primera, como en segunda y tercera línea en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con antraciclinas y taxanos en el escenario neo/adyuvante y/o metastásico a menos que esté contraindicado dicho tratamiento ya que todas esas poblaciones estaban incluidas en dicho estudio mostrando además en el análisis por subgrupos un beneficio mayor en SLP en primera línea de tratamiento. Hay de todas formas que hacer varias consideraciones:

1-Respecto a las pacientes con CMM RH+ en la actualidad y a raíz de los últimos datos comunicados de beneficio en supervivencia (SLP y más recientemente de SG) del tratamiento con inhibidos de cíclicas (iCDK4/6), se considera tratamiento de elección en primera línea la combinación de hormonoterapia con iCDK4/6 para esta población, independientemente de si son o no portadoras de una mutBRCA1/2g, así como el tratamiento posterior en 2º, 3º línea de sucesivas estrategias de tratamiento hormonal a menos que se consideren no adecuadas por criterios de hormorresistencia, por tanto en

los pacientes con CMM HER2-RH+ el tratamiento con olaparib estaría indicado tras fallo a tratamiento hormonal previo

2- En el caso de las pacientes CMTN surge la duda del beneficio de Olaparib frente a un tratamiento con platinos. Una de las críticas al estudio OlympiAD es que no existe en la rama de tratamiento estándar un comparador con platinos. Según las recomendaciones de la ESMO se menciona el tratamiento con carboplatino como una opción en el manejo de las pacientes con CMMTN, basándose en los datos de estudio TNT que demostró una superioridad de carboplatino frente a docetaxel (considerando este como tratamiento estándar) en el subgrupo de pacientes con CMMTN con mutación BRCA1/2g, con un perfil de toxicidad significativamente favorable, si bien los resultados de este estudio no estaban disponibles en el momento del diseño del OlympiAD. Se desconoce también si el tratamiento con platinos sería más eficaz antes o después del tratamiento con iPARP en el manejo de las pacientes con CMMTN mutBRCA1/2 g. Los datos de eficacia tras exposición previa a platinos son limitados, y siempre con pacientes que no han progresado durante dicho tratamiento. En el caso de pacientes con enfermedad sintomática o rápidamente progresiva por tanto una de las opciones a considerar en primera línea, sería un tratamiento con sales de platino, en monoterapia ó en combinación con paclitaxel ó gemcitabina,

No existe por tanto hasta la fecha una estrategia de tratamiento estándar en el manejo de las pacientes con CMM TN aunque cabe esperar la incorporación en primera línea de tratamiento de la combinación de Nabpaclitaxel con Atezolizumab para las pacientes con CMMTN PDL1+ a raíz de los resultados del estudio Impassion 130.

-Por último en el caso de los varones con CMM Her2 negativo con mutación BRCA1/2 g, el tratamiento con Olaparib también sería una opción a tener en cuenta. Sabemos que un 10% de mutaciones en BRCA se observan en varones, la mayoría de ellos son portadores de una mutación en BRCA2, en el estudio OlympiAD se incluyeron 7 varones. Si bien el número de pacientes incluidos es escaso, basándonos en el racional y el mecanismo de acción de Olaparib podemos concluir que es una opción de tratamiento válida para esta población.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

- a. Aprobaciones FDA.

La FDA tiene aprobado el uso de Olaparib en ellas pacientes con CMM Her2 negativo con mutación BRCA1/2 germinal

b. Guías de práctica clínica internacionales

Las NCCN contemplan el uso de iPARP en el manejo de las pacientes con CMMHer2 negativo mutación BRCA1/2g

c. Guía SEOM más reciente contempla también el uso de iPARP en el manejo de las pacientes con CMM Her2negativo muy BRCA1/2 g

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

Es el primer tratamiento dirigido para las pacientes con CMM con mutación germinal en BRCA1/2, al actuar directamente en los mecanismos de reparación del ADN, concretamente en los mecanismos de reparación por recombinación homóloga que son los alterados en las pacientes con dicha mutación. Sabemos que este tratamiento impacta en SLP, y en calidad de vida y en el caso de las pacientes con CMMTN sería la única estrategia de tratamiento que evita el uso de tratamiento quimioterápico, por tanto entendemos que es una estrategia de tratamiento a considerar dado los resultados obtenidos en esta población. Hasta la fecha no se han observado beneficios significativos en SG si bien teniendo en cuenta la heterogeneidad de la población incluida (TN y RH+), así como la inclusión de pacientes en 1ª, 2ª y 3ª línea de tratamiento lo cual influye en el tiempo desde la progresión al tratamiento hasta la muerte, así como también las distintas líneas de tratamiento sucesivas administradas, todo ello hace que sea difícil que encontremos dichas diferencias estadísticas.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

El tratamiento con Olaparib presenta un buen perfil de toxicidad frente a la quimioterapia siendo la anemia el efecto secundarios más prevalente pero manejable con reducciones de dosis y tratamiento de soporte, así mismo el tratamiento con Olaparib mejora la calidad de vida de las pacientes, todo ello hace que exista un balance favorable entre beneficio y toxicidad.

- c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

En el análisis por subgrupos del estudio OlympiAD no hay claros subgrupos que se beneficien más, el mayor beneficio se observa en la primera línea de tratamiento, si bien el número de pacientes incluidos en esa situación es reducido y por tanto no podemos extraer conclusiones definitivas.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

- a. Innovación

Supone como hemos dicho una nueva opción de tratamiento dirigido para los pacientes portadores de una mutación germinal en BRCA1/2, suponiendo además la única estrategia de tratamiento sin quimioterapia que ha demostrado beneficio en el manejo de las pacientes con CMMTN, así mismo en el subgrupo con CMMRH+ supone una línea más tras las terapias hormonales, de tratamiento que impacta en el retraso al inicio de quimioterapia.

- b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

Al ser una medicación por vía oral, supone una mejora con un impacto positivo no solo en la calidad de vida del paciente como hemos visto, sino también en el entorno que rodea al paciente, no requiere administración de tratamiento en H de día, únicamente una visita médica y dado el perfil de toxicidad tampoco se prevén ingresos hospitalarios derivados de la toxicidad del fármaco, todo ello por tanto impacta positivamente no solo en el paciente sino también en su entorno.

- c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

Tal y como hemos comentado en el punto anterior al ser una medicación oral y dado el perfil de toxicidad tendría un impacto positivo en el sistema sanitario y el uso de recursos del mismo, si bien este impacto desde el punto de vista de costes reales no ha sido evaluado en ningún estudio.

- d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

Las pacientes con mutación en BRCA1/2 g representan solamente entre el 5-10% del total de las pacientes con cáncer de mama. Desconocemos con exactitud el número de pacientes con CMM que tienen mutación en BRCA1/2 g, si bien teniendo en cuenta las altas de tasa de curación en la actualidad del cáncer de mama y que solo un 20% de las pacientes diagnosticada de CM en estadio inicial recaen, el número de pacientes candidatas al tratamiento con Olaparib se prevé reducido.

5.8 Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores incluyendo propuestas de estudios observaciones.

Necesitaríamos conocer la eficacia de Olaparib en las pacientes con mutación somática en BRCA o con deficiencia en otros genes relacionados con la recombinación homóloga, en la actualidad hay estudios en marcha como el TAPUR, VIOLETTE o LUCY explorando dicha indicación.

Un aspecto importante que hemos discutido a lo largo de este informe es conocer si existe realmente resistencia cruzada a los tratamientos con platinos y cuál sería la secuencia optima de estos tratamientos, en este sentido sería fundamental dado la dificultad para reclutar pacientes en estos ensayos contar con datos de vida real

Otra de las estrategias planteadas, teniendo en cuenta dichas resistencias, y basándonos en la indicación de Olaparib en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario sería explorar el uso de Olaparib en las pacientes con CMMTN como terapia de mantenimiento tras alcanzar respuesta al tratamiento con platinos.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

Recomendamos olaparib en el tratamiento de pacientes con CMM HER2 negativo con mutación germinal en BRCA1/2 que han progresado a un tratamiento previo con antraciclinas y taxanos, ya sea como tratamiento neo/adyuvante y/o para la enfermedad metastásica (a menos que estén contraindicados), pudiendo haber recibido hasta dos líneas de quimioterapia para la enfermedad metastásica, y no deben tener enfermedad resistente al platino.

-En el caso de las pacientes con CMMRH+ recomendamos el tratamiento con olaparib tras progresión al menos a una primera línea de terapia endocrina estándar para la

enfermedad metastásica pudiendo recibir cualquier número de líneas de terapia endocrina previa.

-Pueden haber recibido tratamiento previo con platinos en el escenario neo/adyuvante si bien tienen que no haber progreso durante dicho tratamiento y haber transcurrido más de 12 meses desde la finalización del mismo, pudiendo también haber recibido tratamiento con platinos para la enfermedad metastásica si no han progresado a dicha terapia.

-En las pacientes con CMMTN no existe una terapia estándar hasta la fecha. Al no existir una comparación directa de Olaparib frente a platinos, no hay evidencia que apoye el uso de un tratamiento frente a otro, por tanto deberemos tener en cuenta la situación de la enfermedad (carga tumoral, sintomatología, necesidad de rápida respuesta) y el perfil de toxicidad de ambos tratamientos, teniendo en cuenta además que los platinos se suelen dar en esquemas combinados de quimioterapia (con gemcitabina o taxanos).

Esta recomendación se basa en un beneficio de Olaparib en SLP, una mayor tasa de respuesta, un buen perfil de efectos secundarios y una mejor calidad de vida con respecto al tratamiento de quimioterapia de elección del investigador (Vinorelbina, Eribulina, Capecitabina) y pese a que es un análisis de subgrupo, el mayor beneficio se obtiene en el tratamiento de primera línea.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Farmer H1, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917-21.
2. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005;434:913-7.
3. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123-34.
- 4- *Las_Cifras_del_cancer_en_España_2018.pdf* [Internet]. [cited 2018 Dec 16]. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
- 5- Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523-533

6- Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delalogue S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):558-566.

7- Robson M, Ruddy KJ, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Li W, Tung N, Armstrong A, Delalogue S, Bannister W, Goessl C, Degboe A, Hettle R, Conte P. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer*. 2019 Oct;120:20-30.

8- Armstrong AC, Clay V. Olaparib in germline-mutated metastatic breast cancer: implications of the OlympiAD trial. *Future Oncol*. 2019 Jul;15(20):2327-2335.

9- Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018 May;24(5):628-637.

10-ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. [cited 2018 Dec 15]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1/Scale-Evaluation-Forms-v1.1>

11- Chacón López-Muñiz JI1,2, de la Cruz Merino L3, Gavilá Gregori J4, Martínez Dueñas E5, Oliveira M6, Seguí Palmer MA7, Álvarez López I8, Antolin Novoa S9, Bellet Ezquerria M10, López-Tarruella Cobo S11. *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):31-45. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018).

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Participación en reuniones de asesoría, ponencias remuneradas y viajes y estancias en congresos de MSD, Roche, Novartis y Pfizer.