

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaparib (Lynparza®) en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER-2 negativo con mutaciones BRCA 1/2

IPT, 60/2021. V1

Fecha de publicación: 10 de enero de 2022[†]

El cáncer de mama es el tercer tumor más frecuentemente diagnosticado en España, el primero en incidencia en mujeres. De acuerdo con los datos de la Red Española de Registros de Cáncer, se estiman para el año 2019 32.536 casos nuevos en España (1). A pesar de que su mortalidad ha ido en descenso desde los años 90 (2, 3), constituye la primera causa de muerte por tumores en mujeres en España (6.489 casos en 2017) (1,4).

Sin embargo, tan solo aproximadamente un 6% de estos tumores se asocian a mutaciones germinales de los genes BRCA (5, 6). Tanto BRCA1 como BRCA2 codifican proteínas relacionadas con la supresión de tumores. El gen BRCA1, localizado en el cromosoma 17, parece estar implicado en la reparación del ADN y en la regulación de los puntos de control del ciclo celular en respuesta al daño del ADN (7). BRCA2, localizado en el cromosoma 13, está implicado en la reparación de las roturas de doble cadena del ADN producidas durante la replicación (8). Aunque existen diferencias fenotípicas en los tumores de mama resultantes de las mutaciones germinales de BRCA1 o 2, la característica común más importante es que ambas podrían dar lugar a tumores con deficiencia de recombinación homóloga.

Presentar una mutación en BRCA1 o en BRCA2 aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama, con un riesgo acumulado de entre 46-72% en pacientes portadores de mutación en BRCA1; y de un 52- 69% en pacientes portadores de mutaciones en BRCA2 (9, 10). Estas mutaciones se relacionan con un aumento de la probabilidad de padecer cáncer de mama bilateral, cáncer de mama en el varón, cáncer de ovario u otros tumores (11). Además, las mutaciones de BRCA se asocian a tumores de mama diagnosticados a edades más precoces (mediana de 39 años) en pacientes con mutación de BRCA1 (12, 13); en comparación con una mediana de 61 años en población sin seleccionar, con una baja frecuencia en mujeres menores de 59 años (13, 14).

En cuanto a las características biológicas del tumor, hasta el 70% de las pacientes con mutación de BRCA1 tienen cáncer de mama triple negativo (CMTN), es decir receptores hormonales (RH) negativos y HER-2 negativo (15,16), en comparación con el 15% de las mujeres con CMTN en la población general (17). La incidencia de mutaciones en BRCA2 es también superior a la de la población normal en pacientes con CMTN (aproximadamente un 20%), aunque la probabilidad de presentar cáncer de mama con RH positivos es mayor en este subgrupo (fundamentalmente receptores de estrógenos) (18, 19, 20).

En general, el CMTN es un tumor de crecimiento rápido y se asocia a una peor supervivencia en comparación con el cáncer de mama con RH positivos (21, 22, 23). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) con los tratamientos actuales, en contexto metastásico, es de 3 a 5 meses y la supervivencia global (SG) es inferior a 12 meses, mientras que la SG en la población general con cáncer de mama es superior a 3 años (24).

La evidencia de que las mutaciones de BRCA1/2 en sí mismas se asocian a un peor pronóstico no es homogénea, ya que este peor pronóstico podría deberse a otros factores como la mayor presencia de tumores triple negativos (TN) en esta población, la aparición de otros tumores etc.

La selección del tratamiento adecuado para el cáncer de mama avanzado es compleja debido a la amplia variedad de opciones y la heterogeneidad biológica de la enfermedad. Las opciones de tratamiento en el cáncer de mama metastásico pueden estar influenciadas por la terapia adyuvante utilizada, el tiempo en recaer tras la terapia adyuvante y las localizaciones de las metástasis. Hasta el momento actual, la presencia de mutaciones BRCA no tenía claras implicaciones terapéuticas (excepto tal vez por el uso de platinos en CMTN con mutación BRCA) (25) y el tratamiento de la enfermedad avanzada dependía del resto de factores predictivos como los receptores hormonales y la sobre-expresión de HER-2.

El tratamiento de la enfermedad avanzada con RH positivos, HER-2 negativo se basa en la combinación de tratamiento hormonal junto con inhibidores de ciclinas CDK4/6 o inhibidores de mTOR, ya que estos tratamientos pueden controlar la enfermedad con un perfil de efectos secundarios favorable en comparación con la quimioterapia. Cuando la enfermedad se encuentra en progresión a estos tratamientos y se valora resistencia endocrina, o en caso de alta carga tumoral visceral, está indicado el tratamiento con quimioterapia.

En cuanto a la enfermedad TN independientemente del estatus de BRCA, el tratamiento estándar en primera línea para enfermedad localmente avanzada no resecable o metastásica es la quimioterapia basada en antraciclinas o taxanos, en pacientes aún no refractarios. Nab-paclitaxel-atezolizumab (en pacientes PD-L1 \geq 1%) se ha autorizado recientemente en TN (26).

En pacientes que ya no son candidatos a antraciclinas ni taxanos, se recomiendan regímenes basados en platino (27,28), o la monoterapia con agentes como capecitabina, vinorelbina o eribulina. Esta última no ha mostrado ventajas relevantes frente al resto y se ha posicionado en una línea posterior a capecitabina.

Recientemente se ha aprobado también talazoparib para la misma indicación que olaparib en pacientes con mutación BRCA 1/2.

Es frecuente, además, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (29).

OLAPARIB (LYNPARZA®)

Olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER-2 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.

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

La dosis recomendada es de 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día.

Se presenta en forma de comprimidos que contienen 150 mg o 100 mg de olaparib, con el fin de permitir ajustes de dosis por toxicidad o interacciones farmacocinéticas.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 14 de abril de 2020.

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta que se produzca progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

El tratamiento con olaparib se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Para el tratamiento del cáncer de mama con olaparib se debe seleccionar a los pacientes en función de la presencia de mutaciones BRCA germinales deletéreas o sospechosas de ser deletéreas determinadas por un laboratorio con experiencia que utilice un método de análisis validado.

El asesoramiento genético para pacientes con mutaciones BRCA debe realizarse de acuerdo con la normativa local.

Olaparib se encuentra además autorizado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario con mutación BRCA1/2 germinal o somática en respuesta a platinos tras haber completado la primera línea de tratamiento, y en el tratamiento de mantenimiento en recaída sensible a platino.

Farmacología

Olaparib es un inhibidor de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1, PARP-2 y PARP-3). Las PARPs son necesarias para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN. Un aspecto importante de la reparación inducida del PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, el PARP se automodifique y se disocie del ADN para facilitar el acceso de las enzimas de reparación por escisión de bases (BER, de sus siglas en inglés). Cuando olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. Durante la replicación de células, esto produce roturas bicatenarias (DSBs, de sus siglas en inglés) del ADN cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (HRR, de sus siglas en inglés) es eficaz a la hora de reparar estas DSBs del ADN. En cánceres en los que hay ausencia de componentes de HRR, tales como BRCA1 ó 2 funcionales, las DSBs del ADN no se pueden reparar de forma efectiva. En su lugar, se activan vías alternativas y propensas a los errores, como la unión de extremos no homólogos (NHEJ, de sus siglas en inglés), que ocasiona una mayor inestabilidad genómica. Tras varias rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar niveles no tolerables y dar como resultado la muerte de las células cancerosas, ya que presentan una elevada carga de daños del ADN con respecto a las células normales.

Eficacia (30,31,32)

La presente indicación se fundamenta en el ensayo clínico OlympiAD. Se trata de un ensayo fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado (2:1), de olaparib frente a quimioterapia (capecitabina, vinorelbina o eribulina; a elección del investigador) en pacientes con cáncer de mama metastásico con mutaciones BRCA germinales HER2 negativo que hubiesen recibido tratamiento previo con quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Entre los criterios de inclusión del estudio destacan que los pacientes debían haber recibido tratamiento con una antraciclina y un taxano en el ámbito neoadyuvante/adyuvante o metastásico a menos que estuviesen contraindicados; pero no debían haber recibido más de 2 líneas de quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Los pacientes con tumores RH+ (ER y/o PgR positivo) debían haber recibido y progresado al menos a una terapia endocrina (adyuvante o metastásica) o haber presentado una enfermedad para la que dicha terapia endocrina no se considerase apropiado. Se permitió la terapia previa con platino para el tratamiento metastásico, siempre y cuando no hubiese evidencia de progresión de la enfermedad durante el tratamiento, y para el tratamiento (neo)adyuvante si la última dosis fue recibida al menos 12 meses

antes de la aleatorización. Los pacientes tenían un estado funcional ECOG 0-1.

No se permitió tratamiento previo con un inhibidor de PARP, incluido olaparib. No existía límite de líneas previas de tratamiento hormonal.

Se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales tratadas, siempre que estuviesen estables en las últimas 2 semanas de tratamiento y no requirieran corticoides para el control de los síntomas cerebrales.

El resto de los criterios de inclusión/exclusión fueron los habituales para este tipo de estudios.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir olaparib o quimioterapia, ésta última a elección del investigador. Los esquemas de quimioterapia comprendían: capecitabina (oral 2500 mg/m² diarios divididos en 2 dosis durante 14 días, repetido cada 21 días), eribulina (intravenosa 1,4 mg/m² de eribulina mesilato o 1,23 mg/m² de eribulina los días 1 y 8, cada 21 días) y vinorelbina (intravenosa 30 mg/m² los días 1 y 8, cada 21 días).

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de olaparib en monoterapia frente a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado y mutación germinal de BRCA, HER-2 negativo en progresión a quimioterapia mediante la utilización como variable primaria de la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité central de revisión ciego, independiente. Como variables secundarias se utilizaron la supervivencia global (SG), tiempo hasta la segunda progresión o muerte tras la primera progresión (SLP-2), tasa de respuesta objetiva (TRO) y calidad de vida mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30. La obtención de los resultados de eficacia se utilizó análisis por intención de tratar (ITT).

Se estratificó a los pacientes en función de: quimioterapia previa para la enfermedad metastásica (sí o no), estatus del receptor hormonal (enfermedad TN o RH positivo) y tratamiento previo con platinos (sí o no).

Un total de 302 pacientes fueron aleatorizados a recibir olaparib 300 mg dos veces al día o quimioterapia a dosis estándar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. 205 pacientes fueron aleatorizados al grupo de olaparib y 97 al grupo de quimioterapia. En general las características basales de los pacientes estuvieron bien balanceadas entre ambos grupos. No se permitió el cruce de pacientes al brazo de olaparib.

La mayoría de los pacientes presentaban menos de 50 años (67,3% y 64,9% en los brazos de olaparib y quimioterapia respectivamente, frente a un 5,4 y un 4,1 % \geq 65 años), con una mediana de edad de 44-45 años. Este patrón es habitual en la enfermedad con mutación de BRCA.

La mayoría de los pacientes eran mujeres, aunque se incluyeron 5 varones en el grupo de olaparib y 2 en el de quimioterapia (aproximadamente 2%). Un gran porcentaje de pacientes presentaron un ECOG de 0 (72% y 64% en los brazos de olaparib y quimioterapia, respectivamente). Un 78% de pacientes del brazo olaparib presentaban metástasis en 2 o más localizaciones frente al 74% del brazo de quimioterapia.

Un 50,3% presentaban enfermedad RH+/HER2- y un 49,7% CMTN.

Un 55,6 % en el brazo de olaparib y un 51,5 % en el brazo de quimioterapia presentaban mutación en BRCA1, frente a un 41,0 % y un 46,4% con mutación de BRCA2 en los brazos de olaparib y quimioterapia respectivamente (un 2,0% en el brazo de olaparib presentaban mutación de BRCA 1 y 2).

La mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento previo con quimioterapia -fundamentalmente antraciclina y taxanos-

(71,2% en el grupo de olaparib y 71,1% en el grupo de quimioterapia) y con hormonoterapia (en caso de pacientes RH positivo) para la enfermedad metastásica. Un 29% en el grupo olaparib y un 27% en el grupo control habían recibido tratamiento previo con platinos (ya fuese en enfermedad metastásica o (neo)adyuvancia). En la tabla 1 se muestran las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos que recibieron terapia endocrina previa.

Tabla 1: Ensayo OlympiAD: terapia endocrina previa en pacientes con cáncer de mama RH+

	Olaparib (300 mg 2 veces al día) N=205	Quimioterapia (a elección del investigador) N=97
Pacientes RH positivo, n (%)	103 (50,2)	49 (50,5)
Pacientes que recibieron terapia endocrina en tratamiento adyuvante, n (%)	71 (68,9 ^a)	36 (73,5 ^a)
Pacientes que recibieron terapia endocrina en tratamiento metastásico, n (%)	66 (64,1 ^a)	28 (57,1 ^a)

^aPorcentajes calculados sobre el número de pacientes con RH positivo

Datos no excluyentes, los pacientes podían haber recibido terapia endocrina en el tratamiento adyuvante y metastásico

El 1% y el 8,2% de los pacientes en el brazo de tratamiento y en el comparador, respectivamente, recibieron un inhibidor del PARP como tratamiento posterior; el 37,6% y el 45,4% de los pacientes, respectivamente, recibieron tratamiento posterior con platino (Tabla 2).

Los principales resultados de eficacia quedan recogidos en la tabla 3. El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para olaparib en comparación con quimioterapia con una mediana de 7,0 meses vs 4,2 meses y un HR 0,58 (IC 95% 0,43; 0,80, $p=0,0009$). El análisis de SG se realizó con el 64% del número total de acontecimientos previstos con una mediana de seguimiento de 25,3 y 26,3 meses, respectivamente, no detectándose diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global, mediana 19,3 meses vs 17,1 meses, HR 0,90 (IC 95% 0,66-1,23), $p=0,5131$.

Tabla 2: Terapias posteriores

	Número (%) de pacientes	
	Olaparib (N=205)	Quimioterapia a elección del investigador (N=97)
Continúan en tratamiento de estudio a fecha de corte	26 (12,7)	0
Ninguna terapia posterior	32 (15,6)	18 (18,6)
Inhibidores PARP	2 (1,0)	8 (8,2)
Quimioterapia con platino	77 (37,6)	44 (45,4)
Quimioterapia con otros citotóxicos	125 (61,0)	70 (72,2)
Terapia hormonal	33 (16,1)	24 (24,7)
Terapia dirigida/Biológicos	30 (14,6)	19 (19,6)
Otros	8 (3,9)	2 (2,1)

Fecha de corte: 25 de Septiembre de 2017

Tabla 3. Principales resultados de eficacia del estudio OlympiAD

	Olaparib 300 mg dos veces al día (N=205)	Quimioterapia (N=97)
SLP (77,5% madurez) – Fecha de corte 09 diciembre 2016		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
HR (IC 95%)	0,58 (0,43-0,80)	
Valor p (bilateral)	$p=0,0009$	
SLP2 (65% madurez) – Fecha de corte 25 septiembre 2017^b		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
HR (IC 95%)	0,55 (0,39-0,77)	
Valor p (bilateral)	$p=0,0005$	
SG (64% madurez) – Fecha de corte 25 septiembre 2017		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	19,3 (17,2-21,6) ^c	17,1 (13,9-21,9)
HR (IC 95%)	0,90 (0,66-1,23)	
Valor p (bilateral) ^a	$p=0,5131$	
TRO confirmada - Fecha de corte 09 diciembre 2016		
Número de pacientes con respuesta:	87:167(52)	15:66 (23)
Número total de pacientes con enfermedad medible (%)		
IC 95%	44,2-59,9	13,3-34,7
Duración de la respuesta – Fecha corte 09 diciembre 2016		
Mediana, meses	6,9 (4,2-10,2)	7,9 (4,5-12,2)

^a Basado en un modelo de log Rank estratificado.

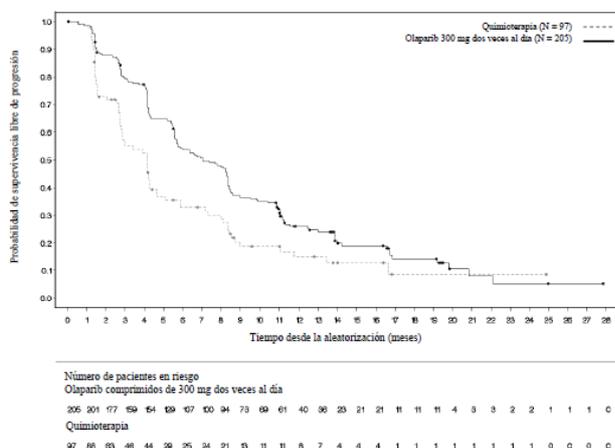
^b Análisis post-hoc.

^c La mediana del tiempo de seguimiento en los pacientes censurados fue 25,3 meses para olaparib frente a 26,3 meses para el comparador.

Las curvas de Kaplan-Meier para la SLP se muestran en la figura 1.

Figura 1. Curva Kaplan-Meier de SLP en pacientes con cáncer de mama metastásico, HER2 negativo, con mutación gBRCA1/2 (madurez del 77%). Diciembre 2016.

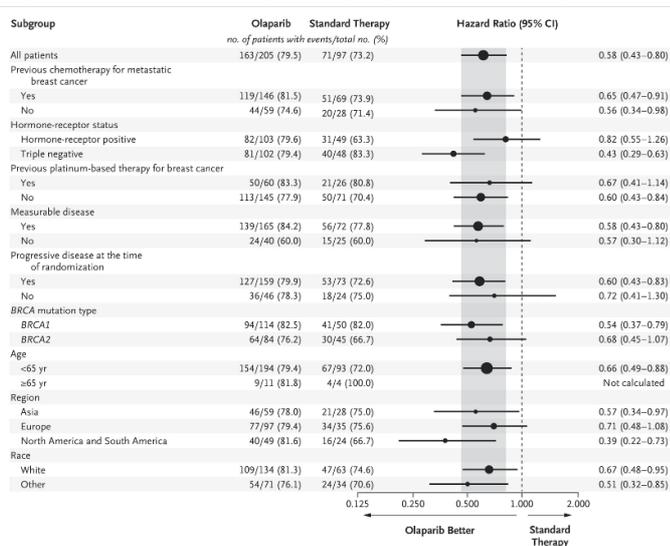
Figura 6 OlympiAD: Curva de Kaplan-Meier BICR de PFS en pacientes con cáncer de mama metastásico, HER2 negativo, con mutación gBRCA1/2 (madurez del 77%) DCO 09 diciembre 2016



El análisis de interacciones para SLP mostró que el efecto del tratamiento no era diferente en los distintos subgrupos, observándose resultados consistentes en todos los subgrupos preespecificados. En el subgrupo RH+, la estimación de SLP muestra interacción con un HR 0,82 (IC95% 0,55-1,26), a diferencia del subgrupo de pacientes TN con un HR 0,43 (IC 95% 0,29-0,63) (figura 2).

Un análisis exploratorio en función de la línea de tratamiento muestra un menor efecto de olaparib en pacientes que han recibido 2 líneas previas de quimioterapia para la enfermedad metastásica (mediana de SLP 5,7 vs 5,1 meses; HR 1,21 (0,69-2,27)) frente a haber recibido una línea previa (mediana de SLP 8,3 vs. 4,1 meses; HR 0,5 (0,33-0,76)) o no haber recibido ninguna (mediana SLP 7,4 vs 3,0 meses; HR 0,50 (0,30-0,84)), que debe ser investigado en mayor profundidad.

Figura 2. Análisis de SLP por subgrupos estudio OlympiAD



Se detectaron diferencias significativas en calidad de vida a favor de olaparib, (diferencias con respecto a la basal de 7,5 puntos en una

escala de 100, IC 95% 2,48 - 12,44; p=0,0035). También fue estadísticamente significativa la mediana de tiempo hasta el deterioro de la escala QLQ-30 en más de 10 puntos entre ambos grupos (HR:0,44, IC95%:0,25-0,77, p=0,0043).

De los 302 pacientes aleatorizados, el estatus de mutación de BRCA fue confirmado por el Myriad BRACAnalysis CDx assay en 297 pacientes (la inclusión podía hacerse mediante un resultado de mutación germinal pre-existente por análisis locales, mediante los test prospectivos BGI o Myriad (Myriad CLIA gBRCA o BRACAnalysis CDx test)).

Seguridad

La seguridad de olaparib 300 mg cada 12 horas se basa fundamentalmente en el estudio fase III OlympiAD. Estos datos son apoyados por 759 pacientes provenientes de 10 estudios adicionales con la misma posología de olaparib con tumores sólidos avanzados, la mayoría cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario.

La mayoría de los pacientes que recibieron olaparib presentaron eventos adversos (EA), que, en general, fueron leves o moderados y no condujeron a suspensión del tratamiento. La toxicidad fue manejable con interrupciones, ajustes de dosis y tratamiento de soporte. Un mayor porcentaje de pacientes del grupo de olaparib (35,1%) interrumpieron el tratamiento por EA en comparación con el grupo de quimioterapia (26,4%). La mediana de duración del tratamiento en el estudio OlympiAD fue de 8,2 meses en comparación con 3,4 meses en el brazo de quimioterapia. El 73,2% pacientes del brazo de olaparib no necesitaron reducciones en el tratamiento frente al 69,2% del brazo comparador, siendo la principal causa de estas reducciones la aparición de EA. El 27,8% de los pacientes del brazo de olaparib continuaron tratamiento durante más de un año, en comparación con el 9,9% de los pacientes del brazo de quimioterapia. A continuación se exponen el porcentaje de pacientes en los que al menos se ha detectado 1 EA en el estudio OlympiAD en el brazo de olaparib y en el brazo comparador, respectivamente: cualquier EA (97,6% vs. 97,6%), EA relacionados con el fármaco (86,8% vs. 81,3%), EA grado ≥3 (38% vs. 49,5%), EA fatales (0,5% vs. 0%) (no obstante no se han detectado muertes relacionadas con la enfermedad ni con EA del fármaco), EA graves relacionados con el tratamiento (16,6% vs. 16,5%), EA que causaron la suspensión del tratamiento (4,9% vs. 7,7%), EA que causaron la reducción de dosis (25,4% vs. 30,8%) y EA que causaron la interrupción o retraso del tratamiento (35,1% vs. 26,4%). Todos estos EA son consistentes con los descritos previamente en el pool de 759 pacientes comentados anteriormente en otras indicaciones.

Los EA más frecuentes (>10%) en el brazo de olaparib fueron: náuseas (58,0%), anemia (39,5%), vómitos (32,2%), astenia (29,8%), diarrea (20,5%), cefalea (20,5%), neutropenia (18,0%), tos (17,1%), anorexia (17,1%), leucopenia (16,1%), fiebre (14,6%), dolor de espalda (14,6%), infección respiratoria alta (13,2%), estreñimiento (12,7%), elevación de ALT (11,7%), artralgias (11,2%) y leucopenia (11,2%).

Principalmente, la anemia, las náuseas, los vómitos y la tos fueron más frecuentes en el brazo de olaparib que en el de quimioterapia, pero no así la neutropenia ni el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar

En cuanto a los EA de grado ≥3, la anemia y la neutropenia fueron los únicos notificados en ≥5% de los pacientes en el brazo de olaparib (15,6% y 5,4% en el brazo de olaparib, frente a 4,4% y 13,2% en el brazo de quimioterapia).

En relación a los EA graves, el más común en ambos grupos fue la anemia (2,4% para olaparib, 2,2 % para quimioterapia). Además, hubo dos EA con resultado de muerte: una sepsis en el brazo de

olaparib, y una disnea secundaria debido probablemente a la progresión de la enfermedad en el brazo control (33).

En cuanto a los eventos de especial interés previamente descritos para olaparib se encuentran los síndromes mielodisplásicos (SMD/LMA), la neumonitis y las neoplasias primarias, todos ellos recogidos en el Plan de Manejo de Riesgos (PMR) y tratadas en otras actividades de farmacovigilancia.

En el ensayo OlympiAD no se identificaron SMD/LMA en ninguno de los grupos de tratamiento. Tampoco se identificaron casos de neumonitis (8 casos previos descritos para el total de los pacientes tratados en ensayo para una probabilidad del 0,52%). Se reportó un melanoma in situ en un paciente del grupo de brazo de olaparib (24 pacientes en el total de 1957 pacientes tratados en ensayo, 13 de los cuales presentaron tumores cutáneos).

No existen alertas sobre la seguridad hepática o renal, y los datos de pacientes ≥ 75 años son similares a los de la población general (no requieren ajuste de dosis inicial).

Debido al mecanismo de acción, deben emplearse métodos anticonceptivos, aunque debe tenerse en cuenta que la eficacia de los anticonceptivos hormonales puede verse comprometida por la inducción de CYP2C9.

A pesar de que la mayoría de los datos de seguridad (y eficacia), provienen de mujeres, no se esperan diferencias en el perfil de seguridad en varones.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuentemente diagnosticado en la mujer y una causa importante de morbi-mortalidad. Sin embargo, los tumores de mama asociados a mutación germinal de BRCA1 o 2 constituyen entidades diferentes tanto por su baja incidencia (6% de los cánceres de mama) como por sus características clínicas y patogénicas: alto porcentaje de tumores triple negativo especialmente en caso de mutación BRCA1 (subtipo histológico más agresivo con una supervivencia inferior al año en la enfermedad metastásica, en comparación con la supervivencia del cancer de mama en general, ya superior a los tres años), edad al diagnóstico más precoz (mediana inferior a 39 años en lugar de superior a 65 años), alto riesgo de segundos tumores y sobre todo la identificación de un mecanismo fisiopatológico relacionado con la mutación en genes supresores de tumores con un importante papel en la reparación del ADN, y la aparición de tumores con déficit de recombinación homóloga

Los iPARP han demostrado beneficio en otros tumores sin mutación BRCA, aunque el beneficio parece ser superior en caso de mutación BRCA u otros tipos de déficit de recombinación homóloga, como es el caso de cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario (34).

El objetivo del tratamiento en el cáncer de mama metastásico es mejorar la calidad de vida mediante la reducción de los síntomas asociados a la carga tumoral y aumentar la supervivencia de las pacientes preservando su calidad de vida. En el contexto paliativo el tratamiento suele ser secuencial y se determina en función de las características del paciente, la biología tumoral, los tratamientos previos recibidos y la carga tumoral.

Hasta el momento actual la presencia de mutaciones BRCA no tenía implicaciones terapéuticas y el tratamiento de la enfermedad avanzada dependía del resto de factores predictivos para tratamiento como los receptores hormonales y la sobre-expresión de HER-2.

El tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica TN con mutación BRCA 1/2, sería similar al de la enfermedad TN independientemente del estatus de BRCA, con la salvedad de que en el primer caso podría contemplarse ahora el tratamiento con inhibidores de PARP (olaparib o talazoparib) en pacientes que han recibido

tratamiento previo con una antraciclina y un taxano en (neo)adyuvancia o para la enfermedad metastásica.

En pacientes con enfermedad metastásica rápidamente progresiva podría contemplarse el empleo de un esquema de poliquimioterapia, si bien no existe evidencia de que el empleo de varios fármacos de forma conjunta mejore la supervivencia en comparación con un único agente (35, 36).

Recientemente se ha autorizado atezolizumab con nab-paclitaxel en pacientes adultos con CMTN localmente avanzado no reseccable o metastásico, con expresión tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$, previamente no tratadas con quimioterapia en enfermedad metastásica. En el ensayo clínico fase III IMpassion 130, 902 pacientes con CMTN que no habían recibido tratamiento previo fueron aleatorizadas para recibir nab-paclitaxel con atezolizumab o placebo. Tras un seguimiento de 18 meses, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis pre-especificado del subgrupo con PD-L1 $\geq 1\%$. Atezolizumab mejoró tanto la SLP (mediana de SLP 7,46 meses frente a 5,29 meses; HR 0,63; IC 95% 0,49-0,78, $p < 0,0001$), como la SG (mediana de SG 25,03 meses frente a 17,97 meses; HR 0,71; IC 95% 0,54-0,93, $p = 0,0133$), si bien estos últimos resultados carecen de validez estadística al partir de un resultado global no estadísticamente significativo para SG (no se testaron formalmente). El estado mutacional de BRCA no fue parte de los criterios de selección, incluyéndose 89 pacientes (15%) con mutaciones patogénicas BRCA 1/2. Aun teniendo en cuenta el pequeño tamaño muestral, la presencia de la mutación BRCA1/2 no parece afectar el beneficio clínico de la SLP de atezolizumab y nab-paclitaxel (37). Tras progresión a quimioterapia o atezolizumab-nab-paclitaxel los tratamientos disponibles serían en la actualidad los iPARP (en pacientes con mutaciones germinales en BRCA) o la quimioterapia, si bien, no se han estudiado los iPARP en pacientes con progresión a atezolizumab-nab-paclitaxel, dado que esta combinación se ha autorizado recientemente.

El tratamiento de la enfermedad con RH positivos, HER-2 negativo se basa en la combinación de tratamiento hormonal junto con inhibidores de ciclinas CDK4/6 o inhibidores de mTOR, ya que estos tratamientos pueden controlar la enfermedad con un perfil de efectos secundarios favorable en comparación con la quimioterapia.

En concreto, los inhibidores de ciclinas CDK 4/6 abemaciclib, palbociclib y ribociclib, han demostrado un aumento en SLP al añadirse al tratamiento hormonal en el tratamiento de primera línea. La magnitud del efecto de todos ellos es claramente superior a la demostrada en los estudios actuales, si bien el tratamiento con los iPARP estaría destinado a un estadio posterior de la enfermedad.

Palbociclib se aprobó en base a un ensayo clínico fase III (PALOMA-2) que incluyó 666 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RH+/HER2- localmente avanzado no susceptible de resección o radioterapia con intención curativa o metastásico y que no habían recibido tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada. La combinación de palbociclib y letrozol demostró una mejora en SLP (mediana de 24,8 frente a 14,5 meses; HR 0,58, IC 95% 0,46; 0,72) y tasas de respuesta (TRO; 42% frente a 35 %) comparado con letrozol en monoterapia. La neutropenia fue mayor con la combinación (79,5% frente a 6,3 %), aunque no se produjeron casos de fiebre neutropénica. Los datos de SG son todavía inmaduros, el análisis final se realizará cuando ocurran 390 muertes (38). Ribociclib por su parte se aprobó gracias a un fase III (MONALEESA-2) de 668 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HER2-/RH+ que no hubieran recibido ninguna terapia sistémica previa para su enfermedad avanzada. La mediana de SLP en el brazo de ribociclib más letrozol fue de 25,3 meses frente a 16,0 meses en el brazo de placebo más letrozol; HR 0,57, IC 95% 0,46; 0,70) con un seguimiento de 26 meses. Las tasas de respuesta global fueron de 40,7% y 27,5 % respectivamente (39). Los datos de SG son todavía inmaduros. Por último, en el estudio

MONARCH-3 en el que se incluyeron 493 pacientes posmenopáusicas HER2-/RH+ con recurrencia locoregional o cáncer de mama metastásico, que no hubieran recibido ninguna terapia sistémica previa para enfermedad avanzada, se comparó un inhibidor de aromatasa con o sin abemaciclib detectándose unas medianas de SLP de 28 frente a 15 meses, HR 0,540 (IC 95% 0,418; 0,698); $p=0,000002$ (40). Los datos de SG se pueden considerar inmaduros, el análisis final se realizará cuando ocurran 315 eventos. Los acontecimientos adversos grado 3 o 4 fueron más frecuentes para los brazos del CDK4/6.

En un meta-análisis reciente, las comparaciones entre los ensayos, no se detectaron diferencias en SLP entre los tres CDK4/6 (palbociclib y letrozol frente a ribociclib y letrozol (HR 0,98, IC 95% 0,58; 1,66), palbociclib y letrozol frente a abemaciclib y anastrozol (HR 1,01, IC 95% 0,59; 1,70), y abemaciclib-anastrozol o letrozol).

Asimismo, everolimus, un inhibidor de mTOR en combinación con exemestano demostró un aumento de SLP en enfermedad refractaria al tratamiento hormonal (41). En la actualidad no disponemos de ensayos clínicos comparativos que indiquen cual es la mejor secuencia de tratamiento, aunque los inhibidores de CDK4/6 en combinación con hormonoterapia se consideran, a día de hoy, los tratamientos de primera elección por la magnitud del beneficio clínico en el tratamiento de primera línea.

Por último, en pacientes en progresión a varios tratamientos hormonales (con o sin agentes dirigidos), con duraciones de repuesta inadecuadas, baja expresión de RH y especialmente en presencia de enfermedad visceral rápidamente progresiva puede utilizarse quimioterapia.

Así, en las pacientes con enfermedad avanzada que ya han recibido tratamiento previo con quimioterapia en el contexto neoadyuvante, adyuvante o metastásico, ya sea la enfermedad TN o RH+/HER2- (en pacientes RH+ también tras tratamiento hormonal junto con inhibidores de ciclinas CDK4/6 o inhibidores de mTOR, a no ser que presenten resistencia endocrina), las opciones de tratamiento sistémico se limitan a los inhibidores de PARP (en el caso que posean mutaciones germinales BRCA) o la quimioterapia.

Olaparib y talazoparib fueron, en ambos subgrupos (TN y RH+/HER2-), superiores a la quimioterapia en monoterapia tanto en pacientes con mutación de BRCA1 como en los que presentan mutación BRCA 2. Así, los estudios realizados permiten identificar un beneficio en SLP, sin efecto deletéreo en la calidad de vida, y con beneficio en tasas de respuestas que podría correlacionarse con un beneficio en el control sintomático, pero sin diferencias significativas en SG.

En el ensayo clínico OlympiAD se demostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de olaparib frente a quimioterapia, en la variable principal, SLP; y estas diferencias podrían considerarse relevantes (HR 0,58; IC 95% 0,43; 0,80; $p<0,0001$; mediana 7,3 frente a 4,17 meses). El análisis de subgrupos pre-especificado apoya el resultado principal, y, aunque en el subgrupo RH+ se observa interacción, no tiene suficiente consistencia pues no se ha observado en el estudio EMBRACA de talazoparib (42). El diseño del ensayo no permitió sacar conclusiones en términos de comparación de eficacia de olaparib en pacientes RH+ frente a TN. Se detecta un menor efecto de olaparib en pacientes que han recibido 2 líneas previas de quimioterapia frente a haber recibido una o no haber recibido ninguna, que debe ser investigado en mayor profundidad para determinar la secuencia óptima de uso de olaparib y quimioterapia. En la población global no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en SG con un 64% de eventos reportados (HR 0,90; IC 95% 0,66; 1,23; $p=0,51$, mediana de 19,3 meses en el grupo de olaparib frente a 17,1 meses). Tampoco se detectó un efecto negativo en calidad de vida. El resultado del resto de variables secundarias fue también concordante (tasa de respuestas objetivas de 52% en el brazo

de olaparib frente a 23% en el de quimioterapia), SLP determinada por el investigador, SLP-2, etc.

El perfil de seguridad es similar al ya conocido, y parece manejable en el contexto de enfermedad oncológica avanzada (fundamentalmente mielotoxicidad y síntomas digestivos). Un 35,1% de los pacientes precisó interrupción o retraso, y un 25,4% reducción de dosis por EA. No se identificaron los eventos de especial interés descritos con anterioridad.

Con respecto al talazoparib, el otro inhibidor de PARP autorizado en la misma indicación, se identificó igualmente, en el ensayo clínico EMBRACA, un beneficio estadísticamente significativo que podría considerarse relevante en SLP con medianas de 8,6 frente a 5,6 meses (HR; 0,54; IC 95% 0,4; 0,7, $p<0,0001$); sin efecto negativo sobre la calidad de vida (variable exploratoria). El análisis de interacción no permitió identificar ningún subgrupo con resultado discordante, y los resultados del resto de variables fueron consistentes: tasa de respuesta objetiva por el investigador de 63% en el brazo de talazoparib y 27% en el control (OR 4,99; IC 95% 2,9; 8,8, $p<0,0001$).

Entre las principales limitaciones del estudio OlympiAd habría que reseñar que fue un ensayo abierto debido a los diferentes esquemas de tratamiento de los comparadores, aunque se trató de limitar los sesgos mediante la revisión central independiente cegada y el análisis de sensibilidad. Por lo general, las características demográficas y clínicas de las pacientes estuvieron bien balanceadas en ambos grupos, solo destacar que el número de pacientes con ECOG 1 en el brazo tratamiento (27,8%) fue menor que en el brazo control (36,1%). También habría que destacar entre sus limitaciones, la heterogeneidad de las pacientes incluidas en relación al historial de tratamientos previos y estado de receptores hormonales. No obstante, las pacientes incluidas en el estudio podrían ser representativas de la indicación autorizada para olaparib (pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 negativo con mutaciones en BRCA germinales).

Con los estudios publicados y sin disponer de comparaciones directas entre ambos fármacos, no es posible establecer diferencias relevantes entre la eficacia de olaparib y la de talazoparib.

En ninguno de los dos estudios se detectaron diferencias en supervivencia global, si bien los resultados del ensayo EMBRACA en supervivencia global son inmaduros. Será necesario esperar a datos más maduros para comprobar si con talazoparib se muestra un aumento de SG. Ninguno de los dos iPARP han demostrado un efecto negativo en las variables de calidad de vida. De hecho, ambos han mostrado un beneficio significativo; sin embargo, las limitaciones de su medición, el hecho de que se trata de estudios no ciegos y la inclusión como variables de tipo exploratorio resta robustez a los datos.

En relación a los comparadores habría que señalar que, aunque no existe un tratamiento estandarizado para estos pacientes, solo incluyeron agentes de segunda línea (ya que entre las opciones de quimioterapia a elección del investigador no se incluyeron taxanos, antraciclinas ni platinos), por lo que no disponemos de datos comparativos con agentes de primera elección y por tanto la eficacia de los iPARP comparada con estos agentes (entre ellos los platinos) no se ha definido y se podría destacar como una posible limitación de los estudios (OlympiAD y EMBRACA). Por otra parte, en pacientes con RH positivos, el protocolo no especificaba la necesidad de presentar resistencia endocrina, por lo que los pacientes incluidos podrían no haber sido candidatos aún a quimioterapia, sino a otra línea de terapia hormonal (sola o combinada), con la cual no se ha comparado.

Tampoco disponemos de datos en pacientes refractarios a platinos ya que tanto en el estudio OlympiAD como en el EMBRACA se excluyeron los pacientes que habían progresado durante el tratamiento con platinos o en los 12 ó 6 meses siguientes (OlympiAD y

EMBRACA respectivamente). Este hecho podría ser relevante porque en pacientes con mutación de BRCA, el carboplatino parece ser superior a docetaxel (tasa de respuestas 68% frente a 33%; diferencia absoluta de 35%, IC 95% 6,3-63,1 %) y SLP (6,8 frente a 4,4 meses, diferencia de 2,6 meses (IC 95% 0,11-5,12) (25). Además, no puede descartarse resistencia cruzada ya que las mutaciones germinales en BRCA1/2 predisponen a los individuos a padecer cáncer impidiendo la recombinación homóloga y causando inestabilidad genómica, y la recombinación homóloga repara el daño al ADN causado tanto por los platinos como por los inhibidores de PARP.

No se detectaron diferencias en la supervivencia global, variable final clínicamente relevante, sin embargo, se considera a la SLP como una variable subrogada de ésta con una correlación significativa pero moderada ($R=0,572$) en este escenario (43), aunque no se ha estudiado aún para los iPARP. En el estudio OlympiAD un 37,6% y un 45,4% de los pacientes recibieron tratamiento posterior con platino en los brazos de olaparib y quimioterapia respectivamente, y un 1% y un 8,2% recibieron un iPARP al acabar el estudio (el porcentaje es discreto pues no estaban disponibles comercialmente en ese momento y tampoco hay evidencia de un efecto a la progresión tras un primer iPARP) (tabla 2). En el estudio EMBRACA (42) no hubo cruce de pacientes a talazoparib después de la progresión a la quimioterapia elegida por el investigador, si bien el 13,9% de los pacientes del grupo control recibió olaparib en alguna línea posterior. En el estudio OlympiAD tampoco se permitió el cruce de pacientes.

Se detectaron diferencias significativas en la variable calidad de vida a favor de olaparib, si bien el hecho de que el ensayo sea abierto le resta robustez y por tanto la relevancia clínica de los hallazgos es discutible.

Entre los EA más importantes se encuentran los síndromes mielodisplásicos (SMD/LMA), la neumonitis y las neoplasias primarias, todos ellos recogidos en el Plan de Manejo de Riesgos (PMR) y tratadas en otras actividades de farmacovigilancia.

No tenemos datos de comparaciones directas e indirectas ajustadas en las que se comparen ambos iPARP entre sí. El porcentaje de pacientes con eventos adversos grado 3-4 en el comparador común (quimioterapia elegida por el investigador: capecitabina, vinorelbina y eribulina, además de gemcitabina en el estudio EMBRACA) es 49,5% en el estudio de olaparib y 63,5% en el estudio de talazoparib, lo cual muestra una gran heterogeneidad. Las posibles diferencias en el manejo de los pacientes (reducciones de dosis, tratamiento de la anemia para mantener la terapia, etc.) en dos estudios distintos y no ciegos, y las posibles diferencias en el seguimiento, hacen que una comparación indirecta ajustada en variables de seguridad sea poco fiable.

En el estudio EMBRACA, la anemia fue el EA más frecuente relacionado con el tratamiento (52,5%), seguido de astenia (50,3%) y náuseas (48,6%). La mayoría de los acontecimientos adversos hematológicos fueron grado 3 o 4, y los no hematológicos fueron grados 1 o 2. Se identificaron un 22,0% de diarrea, un 24,8% de vómitos y un 22% de estreñimiento, en proporción similar al brazo de control. La toxicidad fundamental se relacionó con la mielotoxicidad, especialmente anemia (52,4% frente a 18,3% en el control) y trombopenia (26,9% frente a 7,1%) en el control. La neutropenia fue sin embargo algo menos frecuente en el brazo de talazoparib (34,6% frente a 42,9%). En cuanto a la anemia un 38% requirió transfusión de hemáties, y un 3% de plaquetas, lo cual sí resulta inusualmente alto e implica un consumo de recursos muy valioso al tiempo que gravedad en el caso de las plaquetas (la proporción de pacientes que requirió transfusión de hemáties y plaquetas en el brazo de la quimioterapia fue 5,6 % y 0%, respectivamente), aunque no se produjeron muertes relacionadas con la mielotoxicidad. La tasa de infecciones grado 3 o 4 fue baja en

ambos grupos (4,2 % en el brazo de talazoparib; y 6,3% en el de la quimioterapia). Un 30 % de los pacientes requirió ajuste de dosis debido a mielosupresión. Otros EA frecuentes tanto en brazo de talazoparib como en el brazo comparador fueron astenia (50,3% vs. 42,9%) y náuseas (48,6% vs. 46,8%). Se detectaron casos de hepatotoxicidad, aunque en una proporción más baja que durante la quimioterapia (9,1% vs. 19,8%). Se detectó un caso de neumonitis (0,2%), que fue grado 1. Se han descrito casos de SMD/LMA en pacientes que han recibido iPARP, incluyendo talazoparib, con una frecuencia del 0,4% (2/584 pacientes).

En cuanto a los eventos de especial interés (síndromes mielodisplásicos (MDS/AML), nuevas neoplasias primarias y neumonitis continuarán siendo monitorizadas de cerca como se refleja en el PMR.

Los datos sobre el perfil de seguridad a largo plazo son limitados.

No disponemos de datos con iPARP tras progresión a iCDK4/6 o everolimus, ya que no estaban disponibles cuando se diseñó el estudio. Tampoco tras progresión a atezolizumab.

Por último, merece la pena destacar que en la evaluación de la indicación no se consideró oportuno la extrapolación de los datos a los pacientes con mutación somática de BRCA (sBRCA), ya que carecemos de datos clínicos y la extrapolación basada en el mecanismo de acción podría no ser apropiada teniendo en cuenta las diferencias en biología tumoral, microambiente tumoral, activación del sistema inmune, etc. Actualmente hay diversos ensayos en curso (TAPUR, VIOLETTE y LUCY) con pacientes con mutaciones BRCA germinales y somáticas que podrían proporcionar datos relevantes a este respecto. Por último, aunque la mutación BRCA puede ser de gran importancia biológica, puede no ser suficiente como driver en sBRCA y otros factores como la heterogeneidad tumoral o si la mutación de BRCA es un evento tardío, podría determinar que el efecto de olaparib en pacientes pudiese ser cualitativa y cuantitativamente diferente.

CONCLUSIÓN

Olaparib fue superior a la quimioterapia en términos de SLP, variable primaria del ensayo OlympiAD (HR 0,58; IC 95% 0,43; 0,80; $p<0,0001$; mediana 7,03 frente a 4,17 meses) en pacientes con cáncer de mama metastásico con mutaciones BRCA germinales HER2 negativo que hubiesen recibido tratamiento previo con una antraciclina y un taxano en (neo)adyuvancia o para la enfermedad metastásica. No se demostró un efecto significativo en supervivencia global con un grado de madurez del 64% en el momento del análisis del estudio. El resto de variables secundarias es también consistente (tasa de respuestas de 52% en el brazo de olaparib frente a 23% en el de quimioterapia), si bien la SG no lo fue. Los resultados se consideran de relevancia clínica modesta con respecto a la quimioterapia.

Se carece de datos en pacientes con un estado funcional (ECOG) de 2 o superior. Actualmente, no hay datos de eficacia de olaparib en pacientes con cáncer de mama metastásico con mutaciones BRCA somáticas.

Los resultados de los ensayos pivotaes de olaparib y talazoparib no permiten establecer diferencias en términos de la variable principal, SLP; ni por el momento en el resto de variables como SG. Los pacientes incluidos en el estudio aún podían ser candidatos a terapia hormonal (si no presentaban resistencia endocrina ni criterios para recibir quimioterapia), antraciclina, taxanos o derivados del platino (en caso de enfermedad TN), tratamientos con los que talazoparib y olaparib no se han comparado.

Los EA identificados como las frecuencias detectadas en el estudio OlympiAD fueron muy similares a los descritos previamente en otros estudios. Los EA más frecuentes fueron náuseas, anemia, vómitos, astenia, diarrea, cefaleas, neutropenia, tos, anorexia y

leucopenia. La frecuencia de anemias es superior a la mostrada con la quimioterapia, generando retrasos y reducciones de dosis, además de transfusiones de hemáties.

Con las limitaciones de las comparaciones indirectas, olaparib se considera una alternativa a talazoparib en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no candidatos a terapia curativa o metastásico, HER2-negativo, con mutación gBRCA1/2, que hubiesen recibido tratamiento previo con una antraciclina y un taxano y que no sean candidatos a seguir recibiendo, no hayan recibido terapia con platino o hayan progresado tras más de 12 meses después de la última dosis de platinos y que, en el caso de RH+, hayan agotado previamente la terapia endocrina y/o muestren resistencia hormonal. En esta misma situación clínica se podrían utilizar también capecitabina, vinorelbina o eribulina, cada una según sus condiciones de uso.

La determinación de mutación germinal de BRCA1/2 deber realizarse mediante técnicas validadas, aunque no necesariamente las empleadas en los estudios.

No se dispone de datos en pacientes refractarios a platino o en progresión a inhibidores de ciclinas o everolimus.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para la indicación de **LYNPARZA®** (olaparib) 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.

REFERENCIAS

1. Cifras del Cáncer en España 2019. SEOM. <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal Ahmedin. Cancer statistics, 2017. *Cancer J Clin* 2017;67:7-30.
3. Berry DA, Cronin KS, Plevritis SK et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;354:1784-1792.
4. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de defunciones. [Último acceso el 19/01/2019]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
5. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2243-57.
6. Tung N, Battelli C, Allen B et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer*. 2015;121(1):25-33.
7. Yun MH, Hiom K. Understanding the functions of BRCA1 in the DNA-damage response. *Biochem Soc Trans*. 2009;37(Pt 3):597-604.
8. Cipak L, Watanabe N, Bessho T. The role of BRCA2 in replication-coupled DNA interstrand cross-link repair in vitro. *Nat Struct Mol Biol*. 2006;13(8):729-33.
9. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;72(1):53-60.
10. Puglisi F, Follador A, Minisini AM. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol*. 2005;16(2):263-6.
11. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *Br J Cancer*. 2007 Jan 15; 96(1): 11–15.
12. Fostira F, Tsilaidou M, Papadimitriou C. Prevalence of BRCA1 mutations among 403 women with triple-negative breast cancer: implications for genetic screening selection criteria: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(1):353-62.
13. SEER Preliminary Cancer Incidence Rate Estimate for 2017, and diagnosis years 2000 to 2017, SEER 18, National Cancer Institute. 2019. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statistics/preliminary-estimates/>
14. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer*. 2017;15;123(10):1721-1730.
15. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;10;32(14):1507-15.
16. Fourquet A, Campana F, Zafrani B. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17(4):719-25.
17. Anders CK, Zagar T, Carey LA. The Management of Early Stage and Metastatic Triple Negative Breast Cancer: A Review. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013 Aug; 27(4): 737–749.
18. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1117-30
19. Mavaddat N, Browdale D, Andrulis I, Domchek, Eccles D et al. Pathology of breast, ovarian and contralateral breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 21(1):134-47.
20. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-33.
21. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4429.
22. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:10869.
23. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer*. 2012; 118:5463.
24. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI Cancer Spectr*. 2018; 2:pk062.
25. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018; 24:628.
26. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (post authorization). Tecentriq® (Atezolizumab) [Internet]. Londres:

- EMA; Jul 2019. Procedure number: EMA/CHMP/416072//2019. [consultado 28.11.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smp/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-tecentriq-x-17-ii-22_en.pdf
27. Guideline NCCN V3.2019.
28. 4th ESO-ESMO 2018 International consensus guidelines.
29. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med.* 2018 May-Jun;40(3):232-238.
30. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Lynparza® (Olaparib) [Internet]. Londres: EMA; Feb 2019. Procedure number: EMA/208498/2019. [consultado 12.11.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lymparza-h-c-3726-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf
31. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523-33.
32. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. 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;30(4):558-66.
33. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523-33
34. 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
35. Carrick S, Parker S, Wilcken N et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18;(2):CD003372.
36. Gennari AI, Stockler M, Puntoni M. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2144-9.
37. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Tecentriq (atezolizumab). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
38. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Ibrance (palbociclib). Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136168/anx_136168_es.pdf
39. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Kisqli (ribociclib). Disponible en Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138469/anx_138469_es.pdf
40. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Verzenio (abemaciclib). Disponible en Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_es.pdf
41. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366:520.
42. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018 Aug 23;379(8):753-763.
43. Li L, Pan Z. Progression-Free Survival and Time to Progression as Real Surrogate End Points for Overall Survival in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of 37 Trials. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(1):63–70.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.