

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-209/V1/18122023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaparib (Lynparza®) en monoterapia o en combinación con terapia endocrina para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 negativo, de alto riesgo, con mutaciones germinales en BRCA1/2 que hayan recibido previamente quimioterapia neoadyuvante o adyuvante

Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2023

Índice

| | |
|--|----|
| Introducción..... | 1 |
| Olaparib (Lynparza®)..... | 3 |
| Farmacología..... | 4 |
| Eficacia..... | 4 |
| Seguridad..... | 17 |
| Limitaciones, validez y utilidad práctica..... | 21 |
| Valoración del beneficio clínico..... | 22 |
| Discusión..... | 22 |
| Conclusión..... | 26 |
| Grupo de Expertos..... | 28 |
| Anexo..... | 29 |
| Referencias..... | 37 |

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad neoplásica con una elevada heterogeneidad biológica y genética. El análisis mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) permite establecer varios subtipos básicos, considerando los receptores de estrógenos (RE) y progestágenos (RP), así como la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La clasificación molecular establece cuatro tipos de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER2 y basal like o triple negativo. Los tumores luminales tienen receptores hormonales (RH) positivos ($\geq 1\%$ de las células tumorales expresan receptores hormonales), los HER2 presentan sobreexpresión de HER2 y los triple negativo no expresan ni RH ni sobreexpresan HER2. El subtipo luminal A es el de mejor pronóstico y el cáncer de mama triple negativo (CMTN) el de peor pronóstico. Aproximadamente el 60-80% de los casos son tumores luminales (50-60% luminal A y 10-20% luminal B), el 15% tumores HER2 positivo, y el 10-15% corresponden a tumores triple negativo (1).

El cáncer de mama ocupa, después del cáncer colorrectal y el cáncer de próstata, el segundo lugar en incidencia en España, donde se estiman 35.001 nuevos casos para 2023 (2). Sin embargo, esta estimación no incluye el posible efecto de la pandemia de la Covid-19 (2). En las mujeres, el cáncer de mama fue el tumor responsable de una mayor mortalidad en 2021 con 6.614 fallecimientos de un total de 6.528 (86 varones) (2). El diagnóstico se fundamenta en el examen clínico, radiológico y patológico, y la estadificación sigue la clasificación TNM (tumor, ganglio y metástasis) de la octava edición del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (3).

En general, aproximadamente un 5% de los casos de cáncer de mama presentan mutación germinal en el gen BRCA (gBRCAm), proporción que aumenta al 14% en el CMTN (4). Los genes *BRCA1* y *BRCA2* producen proteínas supresoras de tumores, ayudando a reparar el ADN dañado y asegurando, por lo tanto, la estabilidad del material genético de cada una de las células. Sin embargo, cuando se produce una mutación en alguno de esos genes, la proteína correspondiente deja de funcionar correctamente y hay más probabilidad de presentar alteraciones genéticas adicionales que puedan resultar en un cáncer. El riesgo de que una mujer pueda desarrollar un cáncer de mama o de ovario aumenta considerablemente si hereda una mutación en el gen *BRCA1* o en el gen *BRCA2*.

Los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama temprano son la expresión de receptores RE/RP, HER2 y marcadores de proliferación (p. ej., Ki67), el número de ganglios linfáticos regionales afectados, la histología del tumor, el tamaño, el grado y la presencia de invasión vascular peritumoral.

Más del 90% de las pacientes con cáncer de mama se diagnostican en una etapa temprana (I a III) (3), que es aquella limitada a la mama con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales y ausencia de enfermedad metastásica. Estos pacientes son tratados con intención curativa y son candidatos a tratamientos locales que incluyen cirugía seguida muy a menudo de radioterapia dependiendo de la cirugía, abordaje y extensión regional de la enfermedad. Después de la cirugía, la indicación de terapia sistémica adyuvante se basa en el riesgo individual estimado de recaída de la enfermedad y la sensibilidad a la terapia sistémica.

La clínica y características patológicas que pueden indicar un mayor riesgo de recaída de la enfermedad a distancia y por lo tanto la necesidad para el tratamiento adyuvante incluyen afectación ganglionar axilar (sobre todo N2-N3), tamaño tumoral (T2-T4), baja expresión de receptores hormonales, grado histológico 3, Ki-67 alto (>20%) (5), invasión linfovascular y edad joven (3, 6). El Ki-67 es un marcador inmunohistoquímico de proliferación celular. Hasta el 20-30% de los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo presentarán una recurrencia o metástasis a distancia con terapias estándar solas en los primeros 10 años (7,8).

Las pacientes con cáncer de mama temprano y portadoras de mutación germinal en BRCA se tratan de la misma manera que las no portadoras (9).

En los estadios iniciales del cáncer de mama el objetivo del tratamiento es eliminar el tumor quirúrgicamente (siempre que sea posible), precedido o no de tratamiento neoadyuvante y, posteriormente administrar el tratamiento adyuvante con radioterapia y/o tratamiento sistémico (quimioterapia-hormonoterapia-terapia dirigida) (6). En tumores localmente avanzados la quimioterapia neoadyuvante ha mostrado un impacto en tasa de cirugías conservadoras y en algunos tumores (triples negativos y HER2) tiene una capacidad pronóstica (10,11). Puesto que la mayor parte de los CMTN localizados recibirán quimioterapia sistémica, en general estas pacientes suelen recibir más comúnmente terapia previa a la cirugía (tumores superiores a los 2 cm y/o con axila afectada) (3,12).

La quimioterapia neo/adyuvante estándar para el cáncer de mama temprano HER2 negativo es un régimen basado en antraciclinas y taxanos (3). La terapia endocrina adyuvante después de la quimioterapia neo/adyuvante se recomienda para todos los pacientes con RE y/o RP positivos (nivel de expresión > 1%) y HER2 negativo (3,12,13). La elección del agente endocrino (tamoxifeno o 1 de los 3 inhibidores selectivos de la aromatasa: anastrozol, letrozol o exemestano) vendrá determinada principalmente por el estado menopáusico de la paciente y por otros factores tales como las diferencias en eficacia y efectos secundarios.

Olaparib es el primer inhibidor de PARP (enzimas poliADP-ribosa polimerasa) autorizado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales HER2 negativo, de alto riesgo, con mutaciones germinales en *BRCA1/2* que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante (14).

La decisión de un tipo de tratamiento u otro se basa por una parte en factores tumorales como la carga y el subtipo biológico, como de factores del paciente (edad y estatus menopaúsico, comorbilidad y preferencias del paciente) (3).

En general, los pacientes con cáncer de mama pueden tener secuelas, tanto físicas como psicológicas y psicosociales, que afectan a su calidad de vida e interfieren en la reincorporación a la vida social y laboral (15).

Olaparib (Lynparza®)

Olaparib (Lynparza®) ha sido autorizado en la Unión Europea como monoterapia o en combinación con terapia endocrina para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano HER2 negativo, de alto riesgo, con mutaciones germinales en *BRCA1/2* y que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. Esta indicación es objeto del presente informe.

Antes de iniciar el tratamiento con olaparib los pacientes deben tener confirmación de una mutación *gBRCA1/2* deletérea o sospechosa de ser deletérea utilizando un método de análisis validado (14).

Lynparza® (olaparib) está disponible en comprimidos recubiertos con película de 100 mg y 150 mg.

Olaparib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y no deben masticarse, triturarse, disolverse ni dividirse. Los comprimidos se pueden tomar con independencia de las comidas.

La dosis recomendada de olaparib en monoterapia o en combinación con terapia endocrina es 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) dos veces al día. El tratamiento puede suspenderse temporalmente para tratar reacciones adversas tales como náuseas, vómitos, diarrea y anemia o considerar una reducción de la dosis. La reducción de dosis recomendada es a 250 mg dos veces al día. Si se requiere una reducción adicional de la dosis, se recomienda reducir a 200 mg dos veces al día.

Se recomienda que los pacientes sean tratados hasta 1 año o hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

No hay datos de eficacia o seguridad de retratamiento de pacientes con cáncer de mama.

No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados del CYP3A y se deben considerar agentes alternativos. Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de olaparib a 100 mg dos veces al día. Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor moderado del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de olaparib a 150 mg dos veces al día (14).

No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de olaparib en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en estadio terminal (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) ni en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh).

Según su mecanismo de acción (inhibición de PARP), olaparib podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada y no debe usarse durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben evitar de forma fiable la concepción antes de iniciar el tratamiento con olaparib, durante el tratamiento y durante 6 meses después de recibir la última dosis. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas en edad fértil deben evitar de forma fiable la concepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de recibir la última dosis de olaparib.

Antes de iniciar el tratamiento con olaparib los pacientes deben tener confirmación de una mutación gBRCA1/2 deletérea o sospechosa de ser deletérea utilizando un método de análisis validado.

Farmacología

Olaparib es un inhibidor potente de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1, PARP-2, y PARP-3) humanas y se ha demostrado que inhibe el crecimiento de líneas celulares tumorales seleccionadas *in vitro* y el crecimiento de tumores *in vivo*, ya sea como tratamiento en monoterapia o en combinación con quimioterapias establecidas (14).

Las enzimas PARP son necesarias para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN. La reparación inducida del PARP requiere, tras la modificación de la cromatina, que el PARP se disocie del ADN para facilitar el acceso de las enzimas de reparación por escisión de bases. 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 las células, esto produce roturas bicatenarias del ADN. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (HRR) es eficaz a la hora de reparar estas roturas bicatenarias del ADN. Sin embargo, en células cancerosas con ausencia de componentes funcionales críticos para HRR eficientes, tales como BRCA1/2 funcionales, las roturas bicatenarias del ADN no se pueden reparar de forma exacta o efectiva, ocasionando una deficiencia en la recombinación homóloga (HRD). En su lugar, se activan vías alternativas y propensas a los errores que ocasionan un alto grado de inestabilidad genómica que da como resultado la muerte de las células cancerosas (14).

Eficacia (14,16,17,18)

La seguridad y eficacia de olaparib como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 negativo, de alto riesgo, con mutaciones germinales en *BRCA1/2* que habían completado el tratamiento local definitivo y la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante se estudiaron en el ensayo clínico OlympiA (Estudio D081CC00006). Se trata de un ensayo multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo. Los pacientes debían haber completado al menos 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante con antraciclinas, taxanos o ambos. Se permitió el tratamiento previo con platino para cánceres previos (e.j., ovario) o como adyuvante o neoadyuvante para el cáncer de mama.

Los pacientes incluidos eran ≥ 18 años, con mutación germinal documentada en *BRCA1* o *BRCA2* deletérea o sospechosa de ser deletérea, con estado funcional ECOG 0-1, sin alteraciones funcionales en los 28 días previos a la aleatorización y sin transfusiones de sangre o plaquetas en los 28 días previos a la realización de las pruebas y con el tratamiento local completado (cirugía con o sin radioterapia). Se incluyeron pacientes con adenocarcinoma invasivo primario de mama no metastásico confirmado histológicamente con uno de los siguientes fenotipos: a) CMTN definido como RE y RP negativos ($< 1\%$ por IHQ) y HER2 negativo o b) cáncer de mama RE y/o RP positivo ($\geq 1\%$ por IHQ) y HER2 negativo. Los pacientes con enfermedad invasiva multifocal o multicéntrica y aquellos con enfermedad invasiva bilateral (en ambas mamas) se incluyeron si eran HER2 negativos, teniendo en cuenta la lesión considerada de mayor riesgo de recurrencia según el criterio del investigador. Las pacientes femeninas debían tener prueba de embarazo negativa documentada dentro de los 28 días anteriores a la aleatorización. Las mujeres en edad fértil y sus parejas debían comprometerse a utilizar dos métodos anticonceptivos altamente efectivos.

Se excluyeron del estudio pacientes con cáncer de mama metastásico, pacientes con segunda neoplasia maligna primaria (con excepción del cáncer de piel no melanoma tratado, cáncer de cuello uterino *in situ* tratado con intención curativa, carcinoma ductal *in situ* (DCIS) de mama, carcinoma endometrial de grado 1 en estadio I y otros tumores sólidos y linfomas sin afectación de la médula ósea diagnosticados ≥ 5 años antes de la aleatorización y tratados sin evidencia de recurrencia de la enfermedad y para los que no se había administrado más de una línea de quimioterapia, pacientes con antecedentes de neoplasias hematológicas malignas y cualquier alteración

hematológica clonal no maligna que predisponga al paciente a desarrollar una neoplasia hematológica maligna a excepción del linfoma). También se excluyeron del estudio pacientes con QTc >470 mseg en reposo o antecedentes familiares de síndrome de QT prolongado, y pacientes que habían recibido quimioterapia sistémica en las 3 semanas previas o radioterapia adyuvante en las 2 semanas previas a la aleatorización. No se permitió el tratamiento previo con un inhibidor de PARP, ni el uso concomitante de inhibidores potentes conocidos de CYP3A (p. ej., itraconazol, telitromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) o inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., ciprofloxacino, eritromicina, diltiazem, fluconazol, verapamilo), con un período de lavado antes de comenzar el tratamiento del estudio de 2 semanas, tampoco el uso concomitante de inductores de CYP3A potentes (p. ej., fenobarbital, enzalutamida, fenitoína, rifampicina, rifabutin, rifapentina, carbamazepina, nevirapina y hierba de San Juan) o moderados (p. ej., bosentán, efavirenz, modafinilo), con un periodo de lavado antes del inicio del tratamiento del estudio de 5 semanas para enzalutamida o fenobarbital y de 3 semanas para otros agentes. Los pacientes debían haberse recuperado de cualquier toxicidad previa de grado ≥ 2 de un tratamiento para el cáncer (alopecia y neuropatía periférica de grado 2), así como de cualquier cirugía mayor dentro de las 2 semanas previas a la aleatorización.

Los pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo se definieron de la siguiente manera:

- *Pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante previa:* los pacientes con CMTN o cáncer de mama con RH positivos debían haber tenido cáncer invasivo residual en la mama y/o en los ganglios linfáticos resecados (sin respuesta patológica completa) en el momento de la cirugía. Además, los pacientes con cáncer de mama RH+ (RE y/o RP) y HER2 negativo debían haber tenido una puntuación de CPS y EG ≥ 3 en función del estadio clínico anterior al tratamiento y el estadio patológico posterior al tratamiento (CPS), el estado del RE y el grado histológico, tal como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Estadio temprano del cáncer de mama, estado del receptor y requisitos de la escala de puntuación CPS&EG para la inclusión en el estudio (14)

| Estadio/característica | | Puntos |
|---|-------------------|--------|
| Estadio Clínico (anterior al tratamiento) | I/IIA | 0 |
| | IIB/IIIA | 1 |
| | IIIB/IIIC | 2 |
| Estadio Patológico (posterior al tratamiento) | 0/I | 0 |
| | IIA/IIB/IIIA/IIIB | 1 |
| | IIIC | 2 |
| Estado del Receptor | ER positivo | 0 |
| | ER negativo | 1 |
| Grado Nuclear | Grado nuclear 1-2 | 0 |
| | Grado nuclear 3 | 1 |

CPS&EG = estadio clínico + estadio patológico + estado del RE y grado nuclear.

RE: receptores de estrógenos, RP: receptores de progesterona, HER2:

receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

Calculo puntuación: añadir puntuación por estadio clínico + estadio patológico + estado RE + grado nuclear

* Puntuación total ≥ 3 requerido para pacientes con cáncer de mama RH positivo.

- *Pacientes que han recibido quimioterapia adyuvante previa:* los pacientes con CMTN debían haber tenido enfermedad con ganglios positivos (\geq pN1, cualquier tamaño de tumor) o enfermedad con ganglios negativos (pN0) con un tumor primario invasivo ≥ 2 cm (\geq pT2). Los pacientes con RH positivos (RE y/o RP), y HER2 negativo debían haber tenido ≥ 4 ganglios linfáticos positivos confirmados patológicamente.

Aunque en el estudio OlympiA para seleccionar los pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo se utilizaron los criterios definidos anteriormente, en práctica clínica la selección se basa en las recomendaciones de las guías clínicas (3,12). En la tabla 2 se muestra la correlación entre el sistema de puntuación CPS y EG y el sistema TNM de estadificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

Tabla 2. Puntuación CPS&EG y criterios de estadificación de AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) (16).

| Estadio/rango | | Criterios AJCC | Puntos |
|---|--------------|----------------------------------|--------|
| Estadio Clínico (anterior al tratamiento) | Estadio I | T1N0; T0N1mi; T1N1mi | 0 |
| | Estadio IIA | T0N1; T1N1; T2N0 | 0 |
| | Estadio IIB | T2N1; T3N0 | 1 |
| | Estadio IIIA | T0-3 N2; T3N1 | 1 |
| | Estadio IIIB | T4 N0-2 | 2 |
| | Estadio IIIC | Cualquier T N3 | 2 |
| Estadio Patológico (posterior al tratamiento) | Estadio 0 | ypT0/is ypN0 | 0 |
| | Estadio I | ypT1ypN0; ypT0ypN1mi; ypT1ypN1mi | 0 |
| | Estadio IIA | ypT0ypN1; ypT1ypN1; ypT2ypN0 | 1 |
| | Estadio IIB | ypT2ypN1; ypT3ypN0 | 1 |
| | Estadio IIIA | ypT0-2 ypN2; ypT3ypN1 | 1 |
| | Estadio IIIB | ypT4ypN0-2 | 1 |
| | Estadio IIIC | Cualquier ypT ypN3 | 2 |
| Estado receptor | RE negativo | | 1 |
| Grado nuclear 3 | | | 1 |

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*. Disponible en: <https://www.facs.org/media/kcal20pk/ajcc-7e-complete-ajcc-cancer-staging-manual.pdf>. TNM: tumor, ganglios linfáticos, metástasis.

Los pacientes debían ser aleatorizados preferiblemente en un plazo máximo de 8 semanas desde la finalización de su último tratamiento (cirugía, quimioterapia o radioterapia), pero en ningún caso más de 12 semanas.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir olaparib 300 mg dos veces al día (n=921) o placebo (n=915). El tratamiento continuó hasta un 1 año, o hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes con tumores RH positivos también podían recibir terapia endocrina de forma concomitante.

La aleatorización se estratificó según el estado del receptor hormonal (RH positivo (RE y/o RP positivo)/HER2 negativo frente a CMTN), por quimioterapia previa (neoadyuvante vs. adyuvante) y por el uso previo de platino para el cáncer de mama actual (sí vs. no).

La variable principal fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera recidiva, donde la recidiva se define como invasiva locorregional, recidiva a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral, nuevo cáncer o muerte por cualquier causa. Se calculó que se requerirían un total de 1800 pacientes para alcanzar 330 eventos de IDFS asumiendo una HR de 0,7 de olaparib en comparación con placebo con un 90% de potencia (error alfa 0,05). El análisis intermedio de IDFS debía ocurrir cuando al menos 165 eventos de IDFS hubieran tenido lugar.

Las variables secundarias incluyeron la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de enfermedad a distancia (DDFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la evidencia de la primera recidiva a distancia del cáncer de mama, la incidencia de nuevos cánceres de mama contralaterales primarios (invasivos y no invasivos), nuevo cáncer de ovario primario, nuevo cáncer primario de trompas de Falopio y nuevo cáncer peritoneal primario, por cualquier causa, y la calidad de vida evaluada con los resultados comunicados por los pacientes (PRO) mediante los cuestionarios FACIT-Fatigue y EORTC QLQ-C30. Se utilizó una estrategia de prueba jerárquica, primero se determinó IDFS y si el resultado era estadísticamente significativo, se evaluaría la DDFS y la SG.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

Para establecer la elegibilidad del estudio se usó el test central Myriad (CLIA o CDx gBRCA) o un test gBRCA local, si estaba disponible. Se proporcionó una muestra de los pacientes incluidos según los resultados del test gBRCA local para el análisis confirmatorio retrospectivo. De los 1836 pacientes incluidos en ensayo OlympiA, en 1623 fueron confirmados a nivel central como gBRCAm, realizados prospectiva (n=474) o retrospectivamente (n=1149). No hubo pacientes con tumores con mutación BRCA somática.

Se informaron desviaciones mayores del protocolo en 252 (13,7%) pacientes que estaban equilibradas entre los brazos de tratamiento (130 [14,1%] pacientes y 122 [13,3%] pacientes en el brazo de olaparib y placebo, respectivamente) y se debieron principalmente a errores de estadificación (67 (7,3%) pacientes en el brazo de olaparib y 66 (7,2%) en el brazo de placebo), incluyéndose un 10,2% de los pacientes con estadio clínico IA del AJCC, que no es objeto de la indicación autorizada. En consecuencia, se realizó un análisis *post hoc* excluyendo los pacientes con desviaciones mayores del protocolo relacionadas con la elegibilidad (n=223) (datos no mostrados). Los resultados de este análisis exploratorio *post hoc* de IDFS sugirieron un efecto de tratamiento consistente (HR 0,52; IC 95%: 0,40; 0,68; p<0,001) (16). El primer paciente con RH+ se incluyó 18 meses después del inicio del estudio dado que el ensayo inicialmente se diseñó sólo para incluir pacientes con CMTN, si bien, la mediana de seguimiento de los pacientes con RH+ fue similar en ambas cohortes (CMTN y RH+), fue de 3,6 años en la cohorte de CMTN y de 3,4 años en la cohorte con RH+). La inclusión de pacientes con RH+ de alto riesgo de recurrencia se inició tras una enmienda al protocolo.

Las características demográficas y basales estaban en general bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 42 años. El 67% de los pacientes eran de raza blanca, el 29% eran asiáticos y el 2,6% de raza negra. Dos pacientes (0,2%) en el grupo de olaparib y cuatro pacientes (0,4%) en el grupo de placebo eran hombres. El 61% de las pacientes eran premenopáusicas. El 89% tenía estado funcional ECOG 0 y el 11% ECOG 1. El 82% tenían CMTN

y el 18% presentaba RH positivos. El 50% de los pacientes había recibido tratamiento neoadyuvante previo y el 50% había recibido quimioterapia adyuvante previa. El 94% recibió antraciclinas y taxanos y el 26% había recibido platino previamente para el cáncer de mama.

Según los criterios de clasificación de la AJCC, el 10,2% presentaban estadio IA, 36,1% estadio IIA, 21,0% estadio IIB, 13,0% estadio IIIA, 3,2% estadio IIIB, 5,3% estadio IIIC, en el 11,2% se desconocía y no hubo pacientes en estadio IB ni con estadio IV.

El 89,5% (291 pacientes luminales) recibieron terapia hormonal concurrente, 146 pacientes (86,9%) en el brazo de olaparib y 145 pacientes (92,4%) en el brazo de placebo.

Un total de 50 pacientes tenían RE bajo (1% a 10% de expresión) determinado a nivel local. De estos, la mayoría (41 pacientes [82%]) no recibió ninguna terapia endocrina concurrente.

Las características demográficas y basales en la población ITT se resumen en la tabla 3 y los tratamientos previos recibidos por los pacientes se resumen en la tabla 4.

Tabla 3. Datos demográficos y de la enfermedad de los pacientes del ensayo OlympiA (población ITT). Fecha corte datos 27 de marzo de 2020 (16)

| | Número (%) de pacientes | | |
|--|----------------------------------|--------------------|-------------------|
| | Olaparib 300 mg bd (N=921) | Placebo (N=915) | Total (N=1836) |
| Edad (años) | | | |
| Mediana (rango) | 42,0 (22-77) | 43,0 (24-78) | 42,0 (22-78) |
| Subgrupo de edad | | | |
| <30 años | 51 (5,5) | 59 (6,4) | 110 (6,0) |
| 30-69 años | 862 (93,6) | 852 (93,1) | 1714 (93,3) |
| ≥70 años | 8 (0,9) | 4 (0,4) | 12 (0,7) |
| ≥85 | 0 | 0 | 0 |
| Sexo | | | |
| Mujer | 919 (99,8) | 911 (99,6) | 1830 (99,7) |
| Hombre | 2 (0,2) | 4 (0,4) | 6 (0,3) |
| Estado menopáusico basal, n (%) | | | |
| Premenopausia | 572 (62,1) | 553 (60,4) | 1125 (61,3) |
| Postmenopausia | 347 (37,7) | 358 (39,1) | 705 (38,4) |

| | Número (%) de pacientes | | |
|--|----------------------------------|--------------------|-------------------|
| | Olaparib 300 mg bd (N=921) | Placebo (N=915) | Total (N=1836) |
| Hombres | 2 (0,2) | 4 (0,4) | 6 (0,3) |
| Sin datos ^c | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ECOG, n (%) | | | |
| 0 | 824 (89,5) | 804 (87,9) | 162 (88,7) |
| 1 | 97 (10,5) | 111 (12,1) | 208 (11,3) |
| ≥ 2 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Estado de BRCA basal, n (%) | | | |
| BRCA1 | 656 (71,2) | 669 (73,1) | 1325 (72,2) |
| BRCA2 | 260 (28,2) | 238 (26,0) | 498 (27,1) |
| BRCA1&2 | 2 (0,2) | 5 (0,5) | 7 (0,4) |
| Sin mutación gBRCA | 2 (0,2) | 3 (0,3) | 5 (0,3) |
| Sin datos | 1 (0,1) | 0 | 1 (0,1) |
| Estado del receptor hormonal, n (%) | | | |
| CMTN ^b | 753 (81,8) | 758 (82,8) | 1511 (82,3) |
| RE y/o RP positivo, HER2 negativo | 168 (18,2) | 157 (17,2) | 325 (17,7) |

Abreviaturas: bd = dos veces al día; BRCA = *breast cancer susceptibility gene*; CMTN = cáncer de mama triple negativo; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; gBRCAm = mutación germinal de BRCA; HER2 = receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano receptor 2; ITT = por intención de tratar; N = número total de pacientes; RE = receptor de estrógeno; RP = receptor de progesterona; QT = quimioterapia.

a No hubo pacientes de Sudáfrica en el estudio.

b Con posterioridad a la aleatorización en 2 pacientes (incluidos como CMTN) no se confirmó el estado de HER2 negativo.

Tabla 4. Resumen del tratamiento previo recibido por los pacientes del ensayo OlympiA (población ITT). Fecha corte datos 27 de marzo de 2020 (16)

| | Número (%) de pacientes | | |
|---|----------------------------------|--------------------|-------------------|
| | Olaparib 300 mg bd (N=921) | Placebo (N=915) | Total (N=1836) |
| Quimioterapia previa con platino, n (%) | | | |
| SI | 247 (26,8) | 238 (26,0) | 485 (26,4) |
| Quimioterapia previa, n (%) | | | |
| Adyuvante | 461 (50,1) | 455 (49,7) | 916 (49,9) |
| Neoadyuvante | 460 (49,9) | 460 (50,3) | 920 (50,1) |
| Quimioterapia previa por estado del receptor hormonal, n (%) | | | |
| Adyuvante CMTN ^a | 397 (43,1) | 390 (42,6) | 787 (42,9) |
| Adyuvante RE y/o RP positivo, HER2 negativo | 64 (6,9) | 65 (7,1) | 129 (7,0) |
| Neoadyuvante CMTN ^a | 356 (38,7) | 368 (40,2) | 724 (39,4) |
| Neoadyuvante RE y/o RP positivo, HER2 negativo | 104 (11,3) | 92 (10,1) | 196 (10,7) |
| Quimioterapia (QT) neoadyuvante/adyuvante previa para el cáncer de mama primario | | | |
| QT con antraciclinas y taxanos | 871 (94,6) | 849 (92,8) | 1720 (93,7) |
| QT con antraciclinas (sin taxanos) | 7 (0,8) | 13 (1,4) | 20 (1,1) |
| QT con taxanos (sin antraciclinas) | 43 (4,7) | 52 (5,7) | 95 (5,2) |
| Sin datos | 0 | 1 (0,1) | 1 (0,1) |
| Cirugía previa a la aleatorización para el cáncer de mama primario | | | |
| Cirugía para el cáncer de mama primario | 921 (100%) | 913 (99,8) | 1834 (99,9) |

| | Número (%) de pacientes | | |
|--|-------------------------|----------------|-----------------|
| | Olaparib | Placebo | Total |
| | 300 mg bd | (N=915) | (N=1836) |
| | (N=921) | | |

Abreviaturas: bd = dos veces al día; BRCA = *breast cancer susceptibility gene*; CMTN = cáncer de mama triple negativo; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; *gBRCAm* = mutación germinal de BRCA; HER2 = receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; ITT = por intención de tratar; N = número total de pacientes; RE = receptor de estrógeno; RP = receptor de progesterona; QT = quimioterapia.

a Con posterioridad a la aleatorización en 2 pacientes (incluidos como CMTN) no se confirmó el estado de HER2 negativo.

Resultados

A fecha del primer corte de datos (DCO1: 27 de marzo de 2020), 1353 pacientes (73,7%) habían completado el tratamiento del estudio (12 meses) y 39 pacientes (2,1%) seguían recibiendo el tratamiento (19 [2,1%] en el grupo de olaparib y 20 [2,2%] en el grupo de placebo).

Se produjo una apertura del ciego en 133 participantes en el DCO1 (27-marzo-2020), 45 (4,9%) pacientes en el brazo de olaparib y 88 (9,6%) en el de placebo. De los 45 pacientes del brazo de olaparib, en un paciente dicha apertura fue antes del evento de IDFS, en 36 pacientes durante o después de un evento de IDFS y en 8 pacientes que no presentaron evento de IDFS. De los 88 pacientes del brazo de placebo, se abrió el ciego en 2 pacientes antes del evento de IDFS, en 82 pacientes durante o después de un evento de IDFS y en 4 pacientes que no presentaron evento de IDFS.

El estudio mostró una mejora estadísticamente significativa en la IDFS (objetivo principal) en el grupo de olaparib en comparación con el grupo de placebo (HR 0,58; $p=0,0000073$). En 284 pacientes se informó un evento de IDFS, de los que el 11,5% eran del grupo de olaparib (a distancia 7,8%, local/regional 1,5%, cáncer de mama invasivo contralateral 0,9%, segundas neoplasias primarias no mamarias 1,2%, muerte 0,2%) y 19,5% en el grupo placebo (a distancia 13,1%, local/regional 2,7%, cáncer de mama invasivo contralateral 1,3%, segundas neoplasias primarias no mamarias 2,3%, muerte 0%). Dado que el umbral estadístico predefinido de superioridad de olaparib frente a placebo para la IDFS se cumplió en el análisis intermedio (bilateral, nivel de significación de 0,005), este análisis constituye el análisis final de IDFS. La mediana de duración del seguimiento fue de 2,3 años en el brazo de olaparib y de 2,5 años en el brazo de placebo. Se realizaron análisis de sensibilidad para la IDFS y DDFS que fueron consistentes con los previos.

En el segundo análisis intermedio planificado con fecha de corte de datos de 12-julio-2021 (DCO2), tras una mediana de duración del seguimiento de 3,5 años en el brazo de olaparib y de 3,6 años en el brazo de placebo, hubo una mejora estadísticamente significativa de la SG del grupo de olaparib respecto al grupo de placebo.

Los resultados de eficacia en la población por intención de tratar se muestran en la tabla 5 y en las figuras 1 y 2.

Tabla 5. Resultados de eficacia de olaparib para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano con mutación germinal BRCA en el estudio OlympiA en la población por intención de tratar

| | Olaparib 300 mg bd (N=921) | Placebo (N=915) |
|---|----------------------------------|----------------------|
| IDFS (15% madurez) - DCO 27 marzo 2020 | | |
| Número de acontecimientos/número total de pacientes (%) | 106/921 (11,5) | 178/915 (19,5) |
| HR (IC 99,5%) ^a | 0,58 (0,41, 0,82) | |
| valor p (bilateral) ^b | 0,0000073 | |
| Porcentaje (IC 95%) de pacientes libres de enfermedad invasiva a los 3 años ^c | 85,9 (82,8, 88,4) | 77,1 (73,7, 80,1) |
| DDFS (13% madurez) - DCO 27 marzo 2020 | | |
| Número de acontecimientos/número total de pacientes (%) | 89/921 (9,7) | 152/915 (16,6) |
| HR (IC 99,5%) ^a | 0,57 (0,39, 0,83) | |
| valor p (bilateral) ^b | 0,0000257 | |
| Porcentaje (IC 95%) de pacientes libres de enfermedad a distancia a los 3 años ^c | 87,5 (84,6, 89,9) | 80,4 (77,2, 83,3) |
| SG (10% madurez) - DCO 12 julio 2021 | | |
| Número de acontecimientos/número total de pacientes (%) | 75/921 (8,1) | 109/915 (11,9) |
| HR (IC 98,5%) ^a | 0,68 (0,47, 0,97) | |
| valor p (bilateral) ^b | 0,0091 | |
| Porcentaje (IC 95%) de pacientes vivos al año ^c | 98,0 | 96,9 |
| Porcentaje (IC 95%) de pacientes vivos a los 2 años ^c | 95,0 | 92,8 |
| Porcentaje (IC 95%) de pacientes vivos a los 3 años ^c | 92,8 (90,8, 94,4) | 89,1 (86,7, 91) |
| Porcentaje (IC 95%) de pacientes vivos a los 4 años ^c | 89,8 (87,2, 91,9) | 86,4 (83,6, 88,7) |

Abreviaturas: bd = dos veces al día; DCO = fecha de corte de datos; DDFS = supervivencia libre de enfermedad a distancia; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; IDFS = supervivencia libre de enfermedad invasiva; KM = Kaplan-Meier; SG = supervivencia global.

a Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado, <1 indica un riesgo menor con el grupo de olaparib en comparación con el grupo de placebo.

b Valor P de una prueba de rango logarítmico estratificada.

Límite preespecificado de significación estadística: <0,005 para IDFS, <0,005 para DDFS y < 0,01 para SG.

c Los porcentajes se calculan usando estimaciones de KM.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de IDFS para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo con mutación germinal *BRCA* en OlympiA (14)

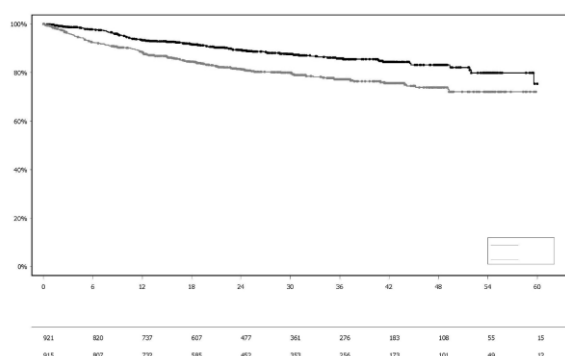
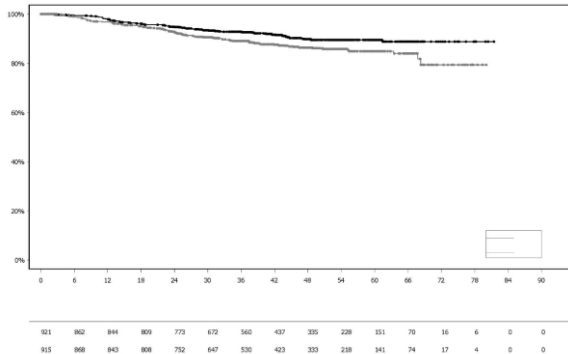


Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de la SG para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo con mutación germinal BRCA en OlympiA (14)



Se reportaron cáncer de mama invasivo contralateral en el 0,9% vs. 1,3% de los pacientes del grupo de olaparib y placebo, respectivamente, cáncer de mama no invasivo contralateral en el 0,2% vs. 0,3%, cáncer de ovario en el 0,2% vs. 0,9%, y nuevos cánceres primarios invasivos diferentes al de mama y de ovario en el 1,0% vs. 1,5%, respectivamente.

Calidad de vida relacionada con la salud. Resultados informados por los pacientes (PRO)

El estudio OlympiA evaluó los cambios en la calidad de vida a través de los cuestionarios FACIT-Fatiga y EORTC-QLQ-C30, que se administraron al inicio del estudio y cada 6 meses durante el primer y segundo año tras la aleatorización. Los análisis PRO se basaron en 876 pacientes del brazo de olaparib y 875 del brazo de placebo.

Se realizaron análisis separados del cuestionario FACIT-Fatiga para pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante previa y pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante posquirúrgica estándar dado que el momento de la quimioterapia podía afectar el resultado de la evaluación de la fatiga. Las diferencias que se encontraron no fueron clínicamente significativas.

Los resultados del cuestionario EORTC QLQ-C30 relacionados con la calidad de vida evaluados en el mes 6 y 12, se mantuvieron sin cambios en ambos brazos de tratamiento y en los relacionados con el funcionamiento social evaluados en el mes 18 y 24, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento. En relación a los síntomas gastrointestinales (náuseas/vómitos), estos aumentaron en el brazo de olaparib frente al brazo de placebo después de 6 y 12 meses de tratamiento, si bien en el mes 18 y 24, las puntuaciones volvieron a la situación basal, sin que se observaran diferencias clínicamente significativas. Para el grupo de pacientes que había recibido tratamiento neoadyuvante previo, se observaron pequeños aumentos en las puntuaciones de diarrea en el brazo de olaparib frente al brazo de placebo después de 6 y 12 meses de tratamiento, que volvieron a la situación basal en el mes 18 y 24 y con puntuaciones comparables entre los brazos tratamiento. Para el grupo de pacientes que recibió tratamiento adyuvante previo, las puntuaciones de diarrea generalmente se mantuvieron estables para los brazos de olaparib y placebo en todos los puntos de tiempo.

Análisis de subgrupos

Se realizó un análisis de subgrupos en la población ITT para la variable primaria (IDFS) de acuerdo a los subgrupos definidos previamente en el plan estadístico: quimioterapia previa (adyuvante o neoadyuvante), tratamiento previo con platino (sí o no) y el estado del receptor hormonal (RE y/o RP positivo/HER2 negativo versus CMTN), para verificar la consistencia del efecto del tratamiento. En la figura 1 del anexo se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos para IDFS a fecha de corte de 27-marzo-2020. El análisis de subgrupos de IDFS, mostró beneficio en los principales subgrupos predefinidos para olaparib vs. placebo (estado del receptor hormonal, contexto adyuvante vs.

neoadyuvante y uso previo de platino). Si bien el subgrupo de pacientes con estado RH+/HER2 negativo que había recibido quimioterapia adyuvante mostró una estimación puntual de HR >1 (HR 1,36; IC 95%: 0,41, 4,71; 6 eventos en 64 pacientes tratadas con olaparib frente a 5 eventos en 65 pacientes tratadas con placebo) en DCO1 (27-marzo-2020), no presentó interacción. El pequeño número de eventos hace que la potencia sea insuficiente para detectar diferencias entre subgrupos. Las posibles diferencias observadas son compatibles con el azar.

El análisis de subgrupos para IDFS actualizado basado en datos más maduros (con una mediana de seguimiento de 3,5 años), realizado en el momento del segundo análisis intermedio de SG planificado previamente (DCO2 12-julio-2021), se considera descriptivo (exploratorio). A fecha de DCO2, la HR de IDFS de olaparib vs. placebo fue de 0,62 (IC 95%: 0,49-0,79) en pacientes con CMTN (282 eventos de IDFS en 1509 pacientes) y fue de 0,68 (IC 95%: 0,40-1,13) en los pacientes con RH+ (59 eventos de IDFS en 325 pacientes), ambos con una HR menor que la HR objetivo de 0,7 para la población ITT (16). Hubo 33 muertes de los 325 pacientes con cáncer de mama en estadio inicial y RH+ (HR 0,89; IC 95%: 0,45-1,78) (16). En este análisis más maduro desaparece la HR aparentemente desfavorable para el subgrupo de pacientes RH+/HER2 negativo con quimioterapia adyuvante, en virtud de la aparición de 4 eventos adicionales, todos en el grupo control (HR 0,736; IC 95%: 0,247-2,042; 6 eventos en 64 pacientes vs. 9 en 65). En la tabla 6 se muestran los resultados exploratorios del ensayo OlympiA para la variable principal IDFS por estado del receptor hormonal (local) y quimioterapia previa en el DCO1. El análisis exploratorio del DCO2 fue consistente con el análisis previo.

Tabla 6. Ensayo OlympiA: resumen de IDFS por estado del receptor hormonal (local) y quimioterapia previa. Análisis de subgrupos (DCO2 27-marzo-2020) (16).

| Población de estudio | IDFS | | |
|--|---|----------------|----------------------------|
| | Número de eventos/Número de pacientes (%) | | IDFS Hazard Ratio (IC 95%) |
| | Olaparib 300 mg bd | Placebo | |
| Análisis primario de IDFS. | | | |
| Análisis de subgrupos (DCO1 27-marzo-2020) | | | |
| Población total | 106/921 (11,5) | 178/915 (19,5) | 0,58 (0,46-0,74) |
| Pacientes con CMTN^a | 87/751 (11,6) | 153/758 (20,2) | 0,56 (0,43-0,73) |
| CMTN con QT neoadyuvante previa | 57/354 (16,1) | 97/368 (26,4) | 0,57 (0,41-0,79) |
| CMTN con QT adyuvante previa | 30/397 (7,6) | 56/390 (14,4) | 0,54 (0,34-0,83) |
| RE y/o RP positivo, HER2 negativo | 19/168 (11,3) | 25/157 (15,9) | 0,70 (0,38-1,27) |
| RE y/o RP positivo, HER2 negativo con QT previa neoadyuvante | 13/104 (12,5) | 20/92 (21,7) | 0,52 (0,25-1,04) |
| RE y/o RP positivo, HER2 negativo con QT adyuvante previa | 6/64 (9,4) | 5/65 (7,7) | 1,36 (0,41-4,71) |

Abreviaturas: bd = dos veces al día; CMTN = cáncer de mama triple negativo; HER2 = receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IC = intervalo de confianza; IDFS = supervivencia libre de enfermedad invasiva; N = número total de pacientes; RE = receptor de estrógeno; RP = receptor de progesterona; QT = quimioterapia.

a Con posterioridad a la aleatorización en 2 pacientes (incluidos como CMTN) no se confirmó el estado de HER2 negativo.

Tabla 7. Ensayo OlympiA: resumen de IDFS por estado del receptor hormonal (local) y quimioterapia previa. Análisis de subgrupos (DCO2 12-julio-2021) (16).

| Análisis primario de IDFS. | | |
|---|---|-------------------|
| Análisis de subgrupos (DCO2 12-julio-2021) | | |
| Población de estudio | Número de eventos/Número de pacientes (%) | IDFS Hazard Ratio |

| | Olaparib 300 mg bd | Placebo | |
|--|-----------------------|----------------|------------------|
| Población total | 134/921 (14,5) | 207/915 (22,6) | 0,63 (0,50-0,78) |
| Pacientes con CMTN^a | 109/751 (14,5) | 173/758 (22,8) | 0,62 (0,49-0,79) |
| CMTN con QT neoadyuvante previa | 69/354 (19,5) | 107/368 (29,1) | 0,63 (0,47-0,85) |
| CMTN con QT adyuvante previa | 40/397 (10,1) | 66/390 (16,9) | 0,60 (0,40-0,89) |
| RE y/o RP positivo, HER2 negativo | 25/168 (14,9) | 34/157 (21,7) | 0,68 (0,40-1,13) |
| RE y/o RP positivo, HER2 negativo con QT previa neoadyuvante | 19/104 (18,3) | 25/92 (21,7) | 0,62 (0,34-1,12) |
| RE y/o RP positivo, HER2 negativo con QT adyuvante previa | 6/64 (9,4) | 5/65 (13,8) | 0,74 (0,25-2,04) |

Abreviaturas: bd = dos veces al día; CMTN = cáncer de mama triple negativo; HER2 = receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IC = intervalo de confianza; IDFS = supervivencia libre de enfermedad invasiva; N = número total de pacientes; RE = receptor de estrógeno; RP = receptor de progesterona; QT = quimioterapia.

a Con posterioridad a la aleatorización en 2 pacientes (incluidos como CMTN) no se confirmó el estado de HER2 negativo.

Seguridad (16)

La evaluación de la seguridad de olaparib como tratamiento adyuvante en cáncer de mama temprano HER2-negativo, de alto riesgo, con mutaciones germinales en *BRCA1/2* y tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante previa, procede principalmente de los datos del ensayo pivotal OlympiA de fase III, en el que 911 pacientes recibieron al menos una dosis de olaparib 300 mg dos veces al día. Todos los pacientes, excepto 21 (10 pacientes aleatorizados a olaparib y 11 pacientes aleatorizados a placebo) de los 1836 aleatorizados en el estudio OlympiA recibieron el tratamiento del estudio. La mediana de exposición al tratamiento fue de 350 días en los pacientes tratados con olaparib, similar a la del placebo (358 días). A fecha de corte de datos de 12-julio-2021 (DCO2), ningún paciente continuaba con el tratamiento del estudio, 1389 (75,7%) pacientes lo habían completado (674 (73,2%) en el brazo de olaparib y 715 (78,1%) en el brazo de placebo) y 426 (23,2%) lo habían interrumpido. La duración planificada del

tratamiento fue de 12 meses y la mayoría de los pacientes (76,1% en el brazo de olaparib y 81,7% en el brazo de placebo) recibieron ≥ 11 meses. Un 1,9% en el brazo de olaparib y 0,9% en el brazo de placebo recibió $\geq 12,5$ meses de tratamiento. Se administró el 94,5% de la dosis prevista en el grupo de olaparib y el 98,9% en el grupo de placebo.

La proporción de pacientes con interrupciones o reducciones de dosis fue mayor en el brazo de olaparib que en el brazo de placebo. En el 25% vs. 5,2% en el brazo de olaparib y placebo, respectivamente, hubo reducciones de dosis. La mayoría de los pacientes del brazo de olaparib tuvieron ≤ 2 interrupciones y 79 pacientes (8,7%) tuvieron ≥ 3 interrupciones de dosis. En ambos brazos, los efectos adversos (EA) fueron la causa más frecuente para las reducciones de dosis (24,4% olaparib vs. 3,9% placebo). En el 56% de los pacientes del brazo de olaparib y en el 44,7% del brazo placebo, hubo interrupciones de dosis, siendo la causa más común los EA para olaparib (35,5% vs. 13,9%) y cirugía en el brazo de placebo (24,6% vs. 26,1%). La causa más frecuente para la suspensión del tratamiento en el brazo de olaparib fueron los EA (10,6% en el brazo de olaparib vs. 4,6% en el brazo de placebo) mientras que en el brazo de placebo fue la recurrencia de la enfermedad (8,7% en el brazo de placebo frente a 4,3% en el brazo de olaparib).

La mayoría de los pacientes del ensayo OlympiA presentaron algún EA, 91,8% en el grupo de olaparib y 83,6% en el grupo de placebo. En la tabla 7 se muestran los EA de cada grupo de tratamiento del ensayo OlympiA, comparativamente con el de un pool de pacientes de diferentes ensayos clínicos que recibieron olaparib 300 mg dos veces al día en monoterapia (3155 con tumores sólidos avanzados, 1289 de los cuales tenían cáncer de mama). En el ensayo OlympiA los pacientes fueron tratados durante un máximo de 12 meses en comparación con el pool de pacientes de diferentes ensayos donde los pacientes fueron tratados durante 24 meses o hasta la progresión de la enfermedad si continuaban recibiendo beneficio.

Tabla 7. Resumen de efectos adversos del tratamiento en la población de seguridad del ensayo OlympiA a fecha corte datos de 12-julio-2021 y de un pool de pacientes de diferentes ensayos clínicos que recibieron olaparib en monoterapia (16)

| Categoría EA | Ensayo OlympiA (población de seguridad) | | Pool pacientes tratados con olaparib 300 mg bd (N = 3155) |
|--|--|-----------------------|--|
| | Olaparib 300 mg bd (N = 911) | Placebo (N = 904) | |
| Cualquier EA | 91,8% | 83,6% | 95,8% |
| Cualquier EART | 80,8% | 53,1% | - |
| EA grado ≥ 3 | 24,5% | 11,3% | 36,6% |
| EAG | 8,7% | 8,6% | 19,5% |
| EA como causa de la muerte | 0,1% (1 paciente) | 0,2% (2 pacientes) | 1,0% (31 pacientes) |
| EA que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento | 10,6% | 4,6% | 9,7% |
| EA que produjeron la reducción de la dosis | 23,4% | 3,7% | 22,5% |

| | | | |
|---|-------|-------|-------|
| EA que produjeron interrupción de dosis | 31,2% | 11,0% | 37,7% |
|---|-------|-------|-------|

Abreviaturas: bd: dos veces al día; EA = efectos adversos; EART = efectos adversos relacionados con el tratamiento; EAG = efectos adversos graves; N = número total de pacientes tratados.

Los EA más frecuentes con olaparib ($\geq 10\%$) vs. placebo, respectivamente, fueron: náuseas (56,9% vs. 23,5%), vómitos (22,6% vs. 8,2%), diarrea (17,6% vs. 13,7%), fatiga (40,1% vs. 27,2%), cefalea (19,8% vs. 16,8%), disgeusia (11,7% vs. 4,2%), mareos (11,4% vs. 7,3%), descenso del recuento de neutrófilos (16,0% vs. 6,5%), descenso de leucocitos (15,7% vs. 5,8%), anemia (23,5% vs. 3,9%) y pérdida de apetito (13,1% vs. 5,9%), y además en el grupo de placebo, artralgia (9,8% vs. 12,6%). La anemia fue el único EA de grado ≥ 3 informado en $\geq 5\%$ de los pacientes (8,7% en el brazo de olaparib vs. 0,3% en el brazo de placebo). Los EA graves (EAG) informados en ≥ 3 pacientes ($\geq 0,3\%$) en el grupo de olaparib vs. placebo, respectivamente, fueron: anemia (1,6% vs. 0,1%), neutropenia febril (0,3% vs. 0%), infecciones (0,3% vs. 0,2%) y mastitis (0,3% vs. 0,7%).

A fecha de corte de 12-julio-2021 (DCO2), 181 pacientes habían fallecido; 75 pacientes (8,1%) en el brazo de olaparib y 106 (11,6%) en el brazo de placebo. Hubo 36 fallecimientos adicionales respecto a la primera fecha de corte de datos (DCO1 de 27-marzo de 2020), 16 en el brazo de olaparib y 20 en el brazo de placebo. De acuerdo con los datos del DCO1, la mayoría de las muertes notificadas en el estudio estaban relacionadas con el cáncer de mama (171 de 181 muertes [94,5%]; 70 pacientes en el brazo de olaparib y 101 pacientes en el brazo de placebo). En DCO1, cuatro pacientes experimentaron un EA con resultado de muerte (un paciente [1,7%] en el brazo de olaparib [paro cardíaco] y 3 pacientes [3,5%] en el brazo de placebo [leucemia mieloide aguda, leucemia y cáncer de ovario]) durante el tratamiento del estudio o después del seguimiento de 30 días. En DCO2, un paciente adicional experimentó un EA con resultado de muerte después del período de seguimiento de 30 días; este paciente estaba en el brazo de placebo y fue por carcinoma pancreático.

Se informaron reducciones de dosis por EA en el 22,5 vs. 5,2% en el brazo de olaparib y placebo, respectivamente. Los EA más comunes que llevaron a la reducción de la dosis ($\geq 3\%$ de los pacientes) en el grupo de olaparib vs. placebo, respectivamente, fueron: anemia (8,5% vs. 0,2%), náuseas (4,7% vs. 0,2%), disminución del recuento de neutrófilos (4,5% vs. 0,7%), y fatiga (3,3% vs. 0,7%). La mediana de tiempo hasta la primera reducción de la dosis de olaparib (por cualquier motivo) fue de 2,7 meses (rango de 0 a 11 meses). No se permitió la escalada de dosis una vez reducida por un EA.

Las interrupciones de dosis por EA ocurrieron en el 31,2% vs. 11,0% de los pacientes en el brazo de olaparib y placebo, respectivamente. Los EA más frecuentes ($\geq 3\%$ de los pacientes) en el grupo de olaparib vs. placebo fueron: la anemia (11,4% vs. 0,2%), disminución del recuento de neutrófilos (5,9% vs. 0,7%), náuseas (5,4% vs. 0,7%) y disminución del recuento de leucocitos (3,6% vs. 0,3%).

En el 10,6% vs. 4,6% de los pacientes del brazo de olaparib y placebo, respectivamente suspendió el tratamiento definitivamente por EA. Los EA más frecuentes que llevaron a la suspensión del tratamiento con olaparib (informados en $\geq 1,0\%$ de los pacientes) fueron: náuseas, anemia, fatiga y disminución del recuento de neutrófilos. La mayoría de los eventos (124 de 142) que llevaron a la suspensión de olaparib se resolvieron o se estaban resolviendo después de que se suspendió el tratamiento del estudio. Ninguno de los eventos que llevaron a la suspensión de olaparib fueron fatales; sin embargo, el investigador consideró que 16 EAG dieron lugar a la suspensión permanente de olaparib. Setenta y seis de los 142 eventos de interrupción en el brazo de olaparib comenzaron dentro de los 30 días posteriores a la primera dosis del tratamiento del estudio. Para la mayoría de los eventos (122) que llevaron a la suspensión de olaparib, el investigador consideró que estaban relacionados con el tratamiento del estudio.

La anemia es el efecto hematológico más frecuente informado con el tratamiento con olaparib. En el ensayo OlympiA, la mayoría de los eventos de anemia fueron de intensidad leve o moderada. El inicio fue temprano, generalmente en los 3 primeros meses, aunque el riesgo de desarrollar anemia se mantuvo constante a lo largo de la exposición sin evidencia de efecto acumulativo. La anemia se controló interrumpiendo o reduciendo la dosis de olaparib o con transfusiones de sangre de acuerdo con la práctica local. La anemia como EA dio lugar a interrupciones temporales de la dosis en el 11,4% de los pacientes y a una reducción de la dosis en el 8,5%. Hubo 53 (5,8%) pacientes en el brazo de olaparib y 8 (0,9%) en el brazo de placebo que recibieron una transfusión, y 16 (1,8%) recibieron >1 transfusión en el brazo de olaparib y 2 (0,2%) en el brazo de placebo. En el 1,8% de los pacientes tratados con olaparib, la anemia fue el motivo para suspender el tratamiento. La incidencia de otros efectos hematológicos asociados con olaparib, como neutropenia, trombocitopenia, leucopenia y linfopenia, fue baja y predominantemente de grado 1 o 2 y rara vez llevaron a la interrupción permanente del tratamiento.

En relación a los EA gastrointestinales (71,8% en el grupo de olaparib vs. 47,5% en el grupo de placebo), fueron principalmente: náuseas (56,9% vs. 23,5%) y vómitos (22,6% vs. 8,2%). Fueron predominantemente de grados 1 o 2 y rara vez llevaron a la interrupción permanente del tratamiento en el brazo de olaparib.

Se han observado elevaciones leves de creatinina sin secuelas aparentes y con resolución al suspender olaparib, no hubo cambios en otras pruebas bioquímicas de función renal (urea/nitrógeno ureico en sangre).

En relación al posible potencial de daño hepático inducido por olaparib, no hubo casos confirmados o sospechosos de por la Ley de Hy, ningún paciente en el brazo de olaparib del ensayo OlympiA tuvo elevaciones simultáneas de bilirrubina y ALT/AST. Aunque 2 pacientes en el grupo de placebo tuvieron elevaciones simultáneas de ALT o AST y bilirrubina, hubo explicaciones alternativas para los resultados elevados de las pruebas de función hepática en estos pacientes. No se identificaron problemas de seguridad hepatobiliar o renal a partir de la revisión de los datos de laboratorio y EA.

Los EA de eritema nodoso y angioedema se añadieron como reacciones adversas con olaparib en base a los datos recopilados tras la comercialización de olaparib. No hubo eventos de eritema nodoso o angioedema en el brazo de olaparib del estudio OlympiA.

Los EA de especial interés (EAEI) para olaparib son la neumonitis, el síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (MDS/AML) y nuevas neoplasias malignas primarias (NPM).

En DCO2 (12 de julio de 2021), 9 pacientes (1,0%) en el brazo de olaparib y 11 pacientes (1,2%) en el brazo de placebo tuvieron neumonitis durante el tratamiento o durante el período de seguimiento de seguridad. Un paciente en el brazo de placebo tuvo un EA de neumonitis por radiación después del período de seguimiento de 30 días.

El MDS/AML se considera un riesgo identificado importante para olaparib y los eventos se recopilan más allá del seguimiento de seguridad de 30 días. En el estudio OlympiA en DCO2 (12 de julio de 2021), se comunicaron 2 casos (0,2%) de MSD/AML en el brazo de olaparib y 3 (0,3%) en el brazo placebo.

Se comunicaron NPM con olaparib (excluyendo eventos de LMA y leucemia, cánceres de piel no melanoma y eventos benignos confirmados histológicamente) en 20 pacientes (2,2%) que reportaron 21 eventos de NPM en el brazo de olaparib y 35 pacientes (3,9%) que reportaron 37 eventos de NPM en el brazo de placebo que ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento o después del período de seguimiento de seguridad de 30 días en el estudio OlympiA. Los cánceres de mama contralaterales invasivos y no invasivos se informaron como EAEI cuando se consideró que eran cánceres primarios nuevos según la evaluación del investigador. Se identificaron neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) con fecha de inicio \leq 30 días después de la fecha del último tratamiento del estudio en 6 pacientes (0,7%) en el brazo de olaparib y en 18 pacientes (2%) en el brazo de placebo y con inicio > 30 días después de la fecha de finalización del tratamiento en 19 pacientes (2,1%) en el brazo de

olaparib y en 27 pacientes (3%) en el brazo de placebo. En el programa de estudio clínico de olaparib, se han comunicado 115 NPM de un total de 17923 pacientes evaluados que se estima que recibieron olaparib, dando una incidencia acumulada estimada del 0,6%.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Aunque inicialmente se solicitó la indicación para pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutaciones BRCA1/2 (línea germinal/somática), en el estudio OlympiA no se incluyeron pacientes con mutación somática de BRCA (sBRCAm). Los datos de eficacia de olaparib y otros inhibidores de PARP en pacientes con cáncer de mama metastásico gBRCAm, tBRCAm y sBRCAm sugieren que podrían tener actividad antitumoral en pacientes con sBRCA en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales (16), sin embargo, la extrapolación de los resultados del estudio OlympiA de pacientes con gBRCAm a pacientes con sBRCAm, no estaría justificada, la magnitud del efecto potencial es incierta y no se dispone de datos de seguridad a largo plazo. La indicación se ha restringido a pacientes con gBRCAm.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio tenían un ECOG de 0 (88,7%) y eran jóvenes (41,7% menores de 40 años), no se dispone de información en ≥ 85 años y la información en ≥ 70 años es limitada, hay muy pocos datos en estas franjas de edad; y sólo hubo 6 pacientes masculinos (0,3%), si bien, las características de los pacientes del estudio se consideran representativas de lo que cabe esperar en práctica clínica. El impacto del tratamiento y su tolerabilidad son difíciles de evaluar en subgrupos de pacientes numéricamente poco representados como los >75 años.

Los resultados del análisis final de la variable principal de eficacia (IDFS) fueron favorables al brazo de olaparib vs. placebo y estadísticamente significativos en pacientes con alto riesgo de recurrencia en las primeras etapas de la enfermedad (HR 0,58; IC 95%: 0,41–0,82), con una mediana de seguimiento de 2,5 años y 1836 pacientes aleatorizados (16,17). En el entorno curativo (adyuvante y neoadyuvante), la variable principal IDFS puede considerarse una variable subrogada adecuada para inferir los efectos del tratamiento, teniendo en cuenta la relación demostrada con la SG. Los resultados de SG (variable secundaria) eran inmaduros en el momento del análisis, si bien, fueron estadísticamente significativos. La quimioterapia (neoadyuvante/adyuvante) utilizada se puede considerar adecuada.

Los pacientes con RH+/HER2 negativo que habían recibido quimioterapia neoadyuvante previa fueron seleccionados con el sistema de puntuación CPS&EG que define la situación de alto riesgo. Aunque, hubo una tasa significativa de desenmascaramiento prematuro (dos veces mayor en el brazo de placebo en comparación con el brazo de olaparib), cumplieron con lo descrito en el protocolo.

Las principales limitaciones del estudio podrían estar relacionadas con la incertidumbre en la toxicidad a largo plazo, los riesgos potenciales de nuevas neoplasias malignas primarias y neumonitis, si bien, existen datos de seguridad procedentes de otros ensayos clínicos con mayor seguimiento (SOLO-1, 7 años de seguimiento (19), PAOLA-1, 5 años de seguimiento (20)) en otros tumores donde no aparecieron nuevos acontecimientos adversos que sugieran toxicidad a largo plazo ni nuevas neoplasias malignas primarias, relevantes en un entorno adyuvante y con resultados aún inmaduros de SG.

No se ha podido establecer la relación causal entre la exposición a olaparib y los eventos de neumonitis en base a los datos disponibles, este riesgo continuará siendo monitorizado como parte de las actividades de farmacovigilancia habituales. Con respecto a la NPM, la causalidad de olaparib tampoco ha podido establecerse en un contexto de ciclos previos de quimioterapia, si bien, en el estudio OlympiA, en el brazo de olaparib se observó menor número de estos eventos en comparación con el brazo comparador, el riesgo de NPM continuará siendo monitorizado estrechamente en el periodo post-comercialización. Las NPM se consideran de particular relevancia en el entorno adyuvante donde los pacientes tienen una larga esperanza de vida.

En cuanto a la validez, el estudio OlympiA se considera adecuadamente diseñado, con enmascaramiento y controlado con placebo, con potencia suficiente para demostrar diferencias entre las ramas de tratamiento en la población por intención de tratar. El estudio fue doble ciego, lo que minimiza el riesgo de sesgo que podría afectar la interpretación de IDFS, no obstante, la asignación del tratamiento podría manifestarse involuntariamente debido a las diferencias en toxicidad. En cuanto a la comparación frente a placebo, se considera aceptable, ya que no había otras opciones de tratamiento consensuadas cuando se inició el estudio. Tanto el diseño del estudio como las características de los pacientes incluidos, con una distribución similar entre ambos grupos de factores pronóstico y tipo de tratamiento, son adecuados. Los criterios de elegibilidad de los pacientes para la indicación finalmente autorizada también son adecuados, así como el ECOG de 0-1 de los pacientes dado el tipo de tratamiento previo administrado.

Desde el punto de vista de la utilidad práctica, los resultados serían aplicables al contexto adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 negativo, de alto riesgo, con gBRCA1/2m y que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (21) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Esta escala otorga a olaparib una valoración "A" (beneficio clínico sustancial) (22) (utilizando el "formulario 1" para nuevos diseños de terapias adyuvantes o nuevas terapias potencialmente curativas) (23) con los resultados del estudio pivotal (17).

La variable principal de eficacia, IDFS, muestra un beneficio en los pacientes que recibieron olaparib vs. placebo del 8,8% a los 3 años (HR 0,58 [IC 99,5%: 0,41-0,82]; $p = 0,0000073$). El análisis actualizado de SG (variable secundaria) pone de manifiesto un beneficio de olaparib, aunque los resultados son todavía inmaduros, con una HR de 0,68 (IC 98,5%: 0,47-0,97; $p = 0,0091$). También la variable secundaria DDFS fue estadísticamente significativa, HR 0,57; ($p = 0,0000257$) y una diferencia entre grupos a 3 años del 7,1% (IC 95%: 3,0-11,1). El beneficio se mostró para olaparib tanto en monoterapia como en asociación con terapia endocrina para el tratamiento de pacientes con CMTN y pacientes con RH+/HER-, respectivamente.

Los riesgos asociados con olaparib son manejables y aceptables en el contexto del beneficio significativo del tratamiento observado con olaparib en pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo que hayan recibido tratamiento en el entorno adyuvante, con incertidumbre en la toxicidad a largo plazo y de riesgos potenciales de nuevas neoplasias malignas primarias y neumonitis. En cualquier caso, esta valoración positiva requiere confirmación con una mayor duración del seguimiento y resultados más maduros de SG para concluir definitivamente sobre el beneficio de una intervención tan temprana frente a las terapias tardías (en caso de recurrencia), además se debe considerar que hay incertidumbres de si el uso precoz de un inhibidor del PARP podría restar eficacia a líneas posteriores en caso de recaída temprana. El impacto y la aceptabilidad de los efectos adversos en un entorno adyuvante, debe valorarse individualmente.

No hay otro inhibidor de PARP aprobado para la misma indicación autorizada para olaparib.

Discusión

La evidencia disponible para la aprobación de olaparib en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano HER2 negativo, de alto riesgo, con gBRCA1/2m y que han recibido previamente tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, se basa en los resultados del estudio pivotal de fase III OlympiA comentado anteriormente. Los resultados del primer análisis intermedio (DCO1: 27 de marzo de 2020) han mostrado mejorar la IDFS (variable principal) respecto a placebo (16). Tras una mediana de seguimiento de 2,5 años la HR en la población ITT fue de 0,58 (IC 99,5%: 0,41-0,82, $p = 0,0000073$) estadísticamente significativa (16,17). La diferencia en la proporción

de pacientes sin enfermedad invasiva a los 3 años fue del 8,8 puntos porcentuales (IC 95%: 4,5-13,0) entre los brazos de tratamiento, también favorece a olaparib. La mejora de IDFS observada se considera clínicamente significativa. Los análisis descriptivos actualizados de IDFS basados en datos más maduros (con una mediana de seguimiento de 3,5 años) realizados en el momento del segundo análisis intermedio de SG preespecificado (DCO2: 12 de julio de 2021) fueron consistentes (HR 0,63; IC 95%: 0,50-0,78) (16,18). Los resultados de los análisis de sensibilidad de IDFS (incluidos solo pacientes con datos de revisión patológica central para el estado de los receptores hormonales [RE y RP]) fueron consistentes con el análisis primario de IDFS. Los resultados de DDFS (variable secundaria) fueron consistentes con los de IDFS en la población ITT (HR = 0,57; IC 99,5%: 0,39-0,83; $p = 0,0000257$). La diferencia en el porcentaje de pacientes libres de enfermedad a distancia a los 3 años fue del 7,1 puntos porcentuales (IC 95%: 3,0-11,1), que apoya el resultado positivo de IDFS (16).

En cuanto a la SG, variable secundaria en el estudio OlympiA, en el primer análisis intermedio no alcanzó el límite preespecificado de significación estadística (HR 0,68; IC 99%: 0,44 – 1,05; $p = 0,02$) (16,17), si bien, los resultados actualizados del segundo análisis intermedio planificado (DCO2) tras una mediana de duración del seguimiento de 3,5 años, mostraron una HR de 0,68 (IC 98,5%: 0,47-0,97, $p=0,0091$), con mayor proporción de pacientes vivos en el brazo de olaparib vs. placebo a los 3 años (92,8% vs. 89,1%) y a los 4 años (89,8% vs. 86,4%) (16,18). No se observaron diferencias clínicamente significativas en los cuestionarios de calidad de vida (FACIT-Fatiga y EORTC QLQ-C30, para fatiga o náuseas/vómitos y diarrea).

En cuanto al perfil de seguridad de olaparib en el estudio pivotal, no se identificaron nuevas señales de seguridad en base a los datos proporcionados, incluidos nuevos casos de AML o MDS. Si bien, la mayoría de los pacientes informaron de algún EA (91,8%), la mayoría de intensidad de leve a moderada y no llevaron a la suspensión del tratamiento (16). Los EA fueron más frecuentes en el grupo de olaparib que en el de placebo: EA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento, EAG, EAG relacionados con el tratamiento, interrupciones de dosis por EA, reducciones de dosis por EA, suspensión del tratamiento por EA. En 1 (0,1%) paciente del brazo de olaparib y en 2 (0,2%) del brazo de placebo, los EA fueron la causa de la muerte.

La toxicidad de olaparib fue manejable mediante interrupciones y reducciones de dosis y tratamiento de soporte. Los EA más frecuentes en el grupo de olaparib fueron náuseas, fatiga, anemia y vómitos, cefalea, diarrea, neutropenia, disminución de leucocitos, disminución del apetito, disgeusia y mareos. La anemia fue el único EA de grado ≥ 3 notificado en $\geq 5\%$ de los pacientes del brazo de olaparib y el EAG más frecuente. Las náuseas, la anemia, la fatiga y la disminución del recuento de neutrófilos fueron los únicos EA que ocasionaron la suspensión del tratamiento con olaparib en $\geq 1\%$ de los pacientes.

Los AESI para olaparib son neumonitis, MDS/AML y NPM. En el estudio OlympiA hubo 2 (0,2%) casos de AML/MDS en el brazo de olaparib, incluido uno con resultado de muerte y 3 (0,3%) con placebo (DCO2: 12-julio-2021), menor que la incidencia informada para olaparib en los ensayos PAOLA-1 (0,9%), SOLO 1 (1,2%), SOLO 2 (8,2%), SOLO 3 (2,2%) y el Estudio 19 (1,5%), con un mayor seguimiento (16). La incidencia de NPM fue del 2,2%, similar a las incidencias observadas en otros ensayos (SOLO2 [3,6%], Estudio 19 [2,9%], SOLO1 [1,9%], PAOLA-1 [2,4%]) (16). El riesgo de NPM es de particular preocupación en el entorno adyuvante ya que los pacientes tienen una esperanza de vida más larga. Teniendo en cuenta que la mediana del tiempo de seguimiento en el estudio OlympiA fue de 3,5 años en DCO2, no se puede concluir sobre el posible aumento del riesgo de NPM. Nueve (1%) pacientes en el brazo de olaparib y 11 (1,2%) en el brazo de placebo tuvieron un EA de neumonitis durante el tratamiento. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olaparib y el desarrollo de nuevas neoplasias malignas primarias ni de neumonitis, si bien, para ello es necesario un mayor seguimiento (16).

En general, los datos de seguridad y tolerabilidad de olaparib en el ensayo OlympiA se consideraron coherentes con el perfil de seguridad conocido de olaparib en otros ensayos para otras indicaciones.

Se comentan a continuación otras posibles opciones de tratamiento adyuvante en cáncer de mama en estadios iniciales (capecitabina, pembrolizumab y abemaciclib), no seleccionados por mutaciones en el gen *BRCA*, si bien capecitabina no tiene indicación aprobada en la UE como tratamiento adyuvante en cáncer de mama.

Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

El CMTN se asocia a peor pronóstico, cuenta con menos alternativas de tratamiento que los otros subtipos y posee mayor tendencia a presentar mutaciones en el gen *BRCA* (el 14,3% la presentan, 12,4% *BRCA1* y 1,9% *BRCA2*) (24,25). Globalmente el CMTN presenta tasas más altas de recaída, mayor potencial metastásico y una supervivencia más corta que otros subtipos de cáncer de mama (26,27). La supervivencia de las pacientes diagnosticadas de CMTN varía entre 91% a 5 años para las pacientes diagnosticadas en estadios localizados al 12% para las pacientes diagnosticadas con enfermedad a distancia (28).

En estos pacientes, las guías recomiendan un régimen secuencial basado en antraciclinas/taxanos con o sin platino en el entorno neoadyuvante (en función del riesgo y del tipo de paciente) para la mayoría de los pacientes. En pacientes que no logran respuestas patológicas completas después de la quimioterapia neoadyuvante estándar, capecitabina era una opción en el entorno adyuvante en pacientes con cáncer de mama y enfermedad residual tras la cirugía (3,12,29,30,31,32).

El ensayo clínico aleatorizado CREATE-X (30) comparó capecitabina (grupo experimental) vs. ninguna terapia adicional (grupo control) en pacientes asiáticas con cáncer de mama en estadio temprano HER2 negativo (incluyendo CMTN) que habían recibido quimioterapia estándar neoadyuvante con antraciclinas y/o taxanos y presentaban cáncer invasivo residual en el momento de la cirugía. La variable primaria fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y capecitabina mostró mejorarla frente al control (74,1% vs. 67,6% de los pacientes estaban vivos y sin recurrencia de la enfermedad o segundo cáncer a los 5 años, respectivamente; HR 0,70; IC 95%: 0,53-0,92; $p = 0,01$). Entre los objetivos secundarios se analizó la supervivencia global (SG) cuyos resultados fueron 89,2% vs. 83,6% a los 5 años, respectivamente (HR: 0,59; IC 95%: 0,39-0,90; $p = 0,01$). En los pacientes con CMTN, la tasa de SLE fue del 69,8% en el grupo de capecitabina frente al 56,1% en el grupo de control (HR 0,58; IC 95 %: 0,39-0,87) y la tasa de SG fue del 78,8% vs. 70,3% (HR 0,52; IC 95%: 0,30-0,90). El estudio FinXX incluyó un 13% de pacientes con CMTN, en este subgrupo la supervivencia libre de recurrencia fue mayor con el régimen de quimioterapia que contenía capecitabina vs. control (quimioterapia sin capecitabina) (HR de recurrencia muerte de 0,48; IC 95%: 0,26-0,88) (33). En el ensayo de fase III GEICAM/2003-10 aleatorizado, de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz y ganglios positivos que comparaba epirubicina+ciclofosfamida seguido de docetaxel (EC-T) vs. epirubicina+docetaxel seguido de capecitabina (ET-X), el 12% de los pacientes tenían enfermedad triple negativa, y no se demostró superioridad del régimen adyuvante que contenía capecitabina, en comparación con el control activo (HR de muerte o recurrencia de enfermedad de 1,19; IC 95%: 0,70-2,04) (34). En un metaanálisis de 13 ensayos que evaluaba la capecitabina en cáncer de mama temprano, se obtuvo una mejora en la SLE (HR 0,89) y en la SG (HR 0,83) en pacientes con CMTN (35). De todos estos estudios, el ensayo CREATE-X es el que mejor ha seleccionado la población en cuanto al riesgo (no respuesta patológica completa (RCp) tras el tratamiento neoadyuvante) si bien, no todas las pacientes incluidas eran triple negativo, donde el efecto es particularmente evidente en estas pacientes.

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía, ha sido autorizado para el tratamiento del CMTN localmente avanzado en base a los resultados del ensayo de fase III KEYNOTE-522 (36). En el análisis final ($n=1.002$) el grupo de pembrolizumab alcanzó diferencias estadísticamente significativa en términos de tasa de RCp (variable principal) respecto a placebo (64,0% frente al 54,7%, incremento del 9,2% (IC 95%: 2,8%; 15,6%), $p=0,00221$), superándose el límite preespecificado para la significación estadística ($p=0,0028$). En cuanto a la SLE (variable secundaria), el último análisis con un número no muy elevado de eventos (15,7% en el brazo experimental frente al 23,8% en el grupo

control), que corresponde a aproximadamente al 66% de los eventos previstos para el análisis final, la tasa de SLE a los 24 meses fue del 87,8% (IC95%: 85,3%; 89,9%) para el brazo tratado con pembrolizumab frente al 81,0% para placebo (IC95%: 76,8%; 84,6%), HR de 0,63 (IC 95%: 0,48; 0,82), p unilateral de 0,0003093, superándose el límite preespecificado para la significación estadística ($p=0,00516941$). A los 30 meses, la tasa de SLE fue del 85,8% para pembrolizumab (IC 95%: 83,1%; 88%) frente al 78,2% (IC 95%: 73,7%; 82,0%). No se alcanzaron las medianas de SLE en ninguno de los brazos. En un análisis preespecificado de SG, con el 10,2% de eventos en el brazo de pembrolizumab y el 14,1% en el de placebo (45% de los eventos previstos para el análisis final), la tasa de SG a los 24 meses fue del 92,3% (IC 95%: 90,2%; 94,0%) con pembrolizumab y del 91,0% (IC 95%: 87,7%; 93,5%) con placebo, siendo la HR de 0,72 (IC 95%: 0,51; 1,02, $p=0,0321377$), que no alcanzó la significación estadística, no obstante, los datos no eran maduros en el momento del análisis, ya que no se había producido el número de eventos previstos para el análisis final (36,37). No se alcanzaron las medianas de SG en ninguno de los brazos. El diseño del estudio KEYNOTE-522 no permite desligar la contribución de pembrolizumab a cada fase de tratamiento (neoadyuvante/adyuvante). Se dispone de escasos datos sobre la tasa de mutación en BRCA1/2 en la población incluida en el ensayo KEYNOTE-522 y no se utilizó dicha mutación como factor de estratificación, por lo que resulta difícil la comparabilidad con olaparib autorizado en tumores de mama con mutaciones BRCA1/2. La administración adyuvante de pembrolizumab debería ser individualizada en función de la respuesta patológica alcanzada, presencia de mutación germinal de BRCA 1 y 2; así como la existencia otras opciones terapéuticas (9).

En cuanto a otros inhibidores de PD-1/PD L1, atezolizumab y durvalumab se han evaluado en el CMTN en el contexto neoadyuvante (38).

Cáncer mama HER2 negativo y RH+

Aunque un elevado número de pacientes con cáncer de mama resecable en estadios iniciales HER2 negativo y RH+ pueden alcanzar la curación con las opciones de tratamiento actuales (cirugía, radioterapia, quimioterapia adyuvante/neoadyuvante, hormonoterapia y terapias dirigidas) (3,12), hasta el 20% de los pacientes experimentarán una recurrencia en los primeros 10 años, a menudo con metástasis a distancia (39,40). Abemaciclib en combinación con terapia endocrina estándar ha sido autorizado en la UE para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama en estadios iniciales, HER2 negativo, RH+, con afectación ganglionar o elevado riesgo de recaída después de la cirugía, en base a los resultados del ensayo de fase III monarchE, aleatorizado y abierto (41,42,43). Los resultados del estudio mostraron que añadir abemaciclib a la terapia hormonal estándar en adyuvancia durante dos años o hasta recidiva o toxicidad inaceptable, aumenta la supervivencia libre de enfermedad invasiva (HR = 0,680, IC 95%: 0,572, 0,808) y la supervivencia libre de recaída a distancia (DRFS) (HR = 0,669; IC 95%: 0,554, 0,809) respecto a la terapia hormonal estándar (tamoxifeno en mujeres premenopáusicas y en hombres e inhibidores de la aromatasa en mujeres postmenopáusicas), estadística y clínicamente significativa, tras una mediana de seguimiento de 27,7 meses. La tasa de IDFS y DRFS a los 24 meses fueron del 92,6% y 94,1% con abemaciclib más terapia endocrina, respectivamente y del 89,6% y 91,2% con terapia endocrina, respectivamente. La tasa de IDFS a los 3 años fue del 88,8% con abemaciclib y terapia endocrina y del 83,4% con terapia endocrina sólo (HR 0,70; IC 95%: 0,59-0,82) (42). La mayoría de pacientes había recibido quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Los resultados preliminares de SG (variable secundaria) eran muy inmaduros en el momento del análisis y no significativos estadísticamente (HR 1,044; IC 95%: 0,778-1,401). En general, los resultados obtenidos muestran un beneficio relevante para la práctica clínica en una población de alto riesgo, y plantean incertidumbres sobre el beneficio a más largo plazo. El estudio monarchE no fue diseñado para evaluar la actividad de abemaciclib en pacientes con gBRCA1/2m.

Actualmente no hay otros inhibidores de CDK4/6 (iCDK4/6) autorizados ni estudios publicados que comparen la eficacia de abemaciclib frente a otros iCDK4/6 o frente a olaparib. Hay en marcha un estudio de fase III NATALEE aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia y seguridad de ribociclib (iCDK4/6) con terapia endocrina frente a la terapia endocrina sola como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales RH+/HER2

negativo con (44). En el ensayo PALLAS se investigó la terapia adyuvante adicional con 2 años de palbociclib, no hubo mejora en la IDFS (variable principal) (HR 0,96; IC 95%: 0,81-1,14) (45,46).

Dada la reducción sustancial del riesgo de desarrollar enfermedad invasiva, así como la recurrencia a distancia y el mantenimiento del beneficio del tratamiento a lo largo del tiempo con abemaciclib en combinación con terapia endocrina en el entono adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales HR+ y HER2 negativo, el beneficio en supervivencia deberá ser confirmado con análisis de SG a más largo plazo.

Por tanto, no disponemos de alternativas terapéuticas con la misma indicación autorizada para olaparib, especificando el marcador (asociado a cáncer de mama BRCA1/2). No se dispone de comparaciones directas o indirectas entre olaparib, pembrolizumab o capecitabina en el tratamiento adyuvante del CMTN en estadios iniciales o de olaparib con abemaciclib en cáncer de mama en estadios iniciales con HER2 negativo y RH+ en pacientes con mutaciones germinales de BRCA. Desde el punto de vista clínico, los resultados observados en el estudio OlympiA son relevantes ya que muestran que la terapia adyuvante con olaparib reduce la recurrencia del cáncer de mama en estadios iniciales asociado a BRCA1/2. Aunque una mutación en los genes *BRCA1* o *BRCA2* supone un mayor riesgo de desarrollar cáncer, también hace que los tumores sean especialmente sensibles al tratamiento con olaparib.

De acuerdo a la evidencia disponible en este momento, los pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo candidatos al tratamiento con olaparib serían:

- pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante previa: los pacientes con CMTN o cáncer de mama con RH positivo deben haber tenido cáncer invasivo residual (respuesta completa no patológica) en el momento de la cirugía. En el caso de pacientes con cáncer de mama con RH positivo, serían candidatos aquellos con una puntuación CPS&EG ≥ 3 .
- pacientes que han recibido quimioterapia adyuvante previa: los pacientes con CMTN deben haber tenido enfermedad con ganglios positivos o enfermedad con ganglios negativos con un tumor primario de ≥ 2 cm. Entre los pacientes con RH positivo, serían candidatos aquellos con HER2 negativo y con ≥ 4 ganglios linfáticos positivos confirmados patológicamente.

Se tendrá en cuenta cualquier nueva información relacionada con la supervivencia y toxicidad del tratamiento.

Se recomienda la información detallada y personalizada al paciente sobre beneficios potenciales y riesgos de toxicidad del tratamiento y tener en cuenta el estado general de salud del paciente, las comorbilidades y sus preferencias.

Talazoparib (47) y olaparib (14) tienen indicación en enfermedad avanzada; sin embargo, han mostrado un beneficio modesto frente a quimioterapia en SLP y no se ha reflejado en SG. Si bien un uso previo de olaparib en adyuvancia podría perjudicar la actividad de estos fármacos en las pacientes con progresión a estadios avanzados, la baja utilidad de estos fármacos en ese escenario reduce los posibles cuestionamientos en ese sentido.

Conclusión

Olaparib en monoterapia o en combinación con terapia endocrina administrado antes de las 12 semanas siguientes a la cirugía en pacientes adultos con cáncer de mama temprano HER2 negativo, de alto riesgo de recaída, portadoras de mutaciones germinales en *BRCA1/2* y que han recibido previamente tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, ha mostrado en el ensayo pivotal de fase III OlympiA (DCO 27 marzo 2020), mejorar la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS), de forma estadísticamente significativa (15% de madurez) tras una mediana de seguimiento de 2,5 años, la HR fue de 0,58 (IC 99,5%: 0,41-0,82, $p = 0,0000073$). La IDFS estimada a 3 años fue del 85,9% y 77,1% con olaparib y placebo, respectivamente, mejora que se considera clínicamente significativa. Los resultados en supervivencia libre de recaída a distancia (DDFS) también fueron favorables a olaparib y estadísticamente

significativos aunque todavía inmaduros (13% de madurez) (HR 0,57; IC 99,5%: 0,39-0,83, $p < 0,0000257$). La tasa de DDFS estimada a 3 años fue del 87,5% y 80,4% con olaparib y placebo, respectivamente. Análisis descriptivos actualizados de IDFS y DDFS con un año más de seguimiento también fueron favorables a olaparib. Los resultados de SG (DCO 12 julio 2021) tras una mediana de seguimiento de 3,5 años favorecieron al grupo de olaparib vs. placebo (HR 0,68, IC 98,5%: 0,47-0,97; $p = 0,0091$) resultados estadísticamente significativos, aunque aún inmaduros (10% de madurez). La tasa de SG estimada a 4 años fue de 89,8% con olaparib vs. 86,4% con placebo.

El beneficio de olaparib vs. placebo resultó consistente en los subgrupos analizados, incluyendo diversos marcadores de riesgo y la mutación gBRCA. Si bien el bajo número de pacientes en el subgrupo RH+ genera incertidumbre en los resultados en este grupo diferenciado que se incluyó a posteriori en el protocolo.

El beneficio de olaparib en adyuvancia frente a placebo se considera clínicamente relevante en el global de la población. El estudio OlympiA solo incluyó pacientes con mutaciones de la línea germinal de BRCA (gBRCAm).

El perfil de seguridad de olaparib fue consistente con el previo conocido sin que se hayan detectado nuevas señales de toxicidad. Los EA asociados con olaparib fueron principalmente de grado 1 o 2 y en general, manejables con modificación de la dosis (interrupciones y reducciones) y tratamiento de soporte. Los EA más frecuentes con olaparib fueron gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), toxicidad hematológica (anemia, descenso del recuento de neutrófilos y de leucocitos) y trastornos generales (fatiga, cefalea, disgeusia, mareos y pérdida de apetito). Se informaron interrupciones o retrasos de la dosis y reducciones de la dosis en el 57% y el 25,0% de los pacientes tratados con olaparib, respectivamente, y en el 44,8% y 5,2% de los pacientes tratados con placebo, respectivamente; y suspensión del tratamiento por EA en el 10,6% y 4,6% en el brazo de olaparib y placebo, respectivamente. Las principales preocupaciones de seguridad están relacionadas con las posibles nuevas neoplasias malignas primarias y AML/MSD. No se dispone de información de la toxicidad a largo plazo y es limitada en pacientes ≥ 75 años.

Olaparib no se ha comparado con las alternativas en las distintas situaciones, como abemaciclib en HER2 negativo y RH+, capecitabina en HER2 negativo con enfermedad residual tras la cirugía, o pembrolizumab en CMTN, si bien, hay que tener en cuenta que estas opciones se han estudiado en pacientes sin especificar el marcador BRCA.

En conclusión, olaparib es una opción de tratamiento en pacientes adultos con CMTN y en pacientes con cáncer de mama con RH+ y HER2 negativo, en estadio temprano, de alto riesgo, con mutaciones germinales en *BRCA1/2* y que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. Se debe tener en cuenta el perfil de toxicidad y los potenciales riesgos a largo plazo.

Grupo de Expertos

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPC), la Federación Española de Cáncer de Mama (FECMA), la Asociación Española de Cáncer de Mama Metastásico (AECMM), la Asociación de Cáncer de Mama Masculino (Asociación INVI), la Asociación de Pacientes de Cáncer de Mama, Ginecológico y Hereditario (AMOH) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

| Nombre | Lynparza® (olaparib) (13) | Keytruda® (pembrolizumab) (48) | Xeloda® (capecitabina) (49) Hay disponible genéricos de capecitabina: Capecitabina KernPharma®, Capcitabina Accord®, Capecitabina Normon®, Xelcip® | Verzenios® (abemaciclib) (41) |
|---------------------------|--|--|---|---|
| Presentación | Comprimidos recubiertos con película de 100 mg y 150 mg. para administración oral | Concentrado para solución para perfusión 100 mg/4ml | Comprimidos recubiertos con película de 150 y 500 mg para administración oral | Comprimidos recubiertos con película de 50, 100 y 150 mg para administración oral |
| Posología | <p>La dosis recomendada de olaparib en monoterapia o en combinación con terapia endocrina es 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) dos veces al día.</p> <p>El tratamiento puede suspenderse temporalmente para tratar reacciones adversas tales como náuseas, vómitos, diarrea y anemia o considerar una reducción de la dosis. La reducción de dosis recomendada es a 250 mg dos veces al día. Si se requiere una reducción adicional de la dosis, se recomienda reducir a 200 mg dos veces al día.</p> | <p>Tratamiento neoadyuvante (en combinación con QT) en 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante en 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</p> | <p>1250 mg/m² administrados dos veces al día durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días.</p> <p>(Duración recomendada: 8 ciclos según guías clínicas)</p> | <p>La dosis recomendada es de 150 mg dos veces al día, cuando se utiliza en combinación con hormonoterapia. Por las interacciones que existen con otros fármacos, se debe evitar tomar inhibidores del citocromo CYP3A4 porque pueden aumentar la exposición a abemaciclib. Si no se pueden evitar los inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis inicial de abemaciclib se debe reducir a 100 mg dos veces al día. Se debe evitar el uso concomitante de inductores del CYP3A4 debido al riesgo de fracaso terapéutico. El manejo de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción y/o una reducción de la dosis. Si un paciente que recibe la dosis de 50 mg dos veces al día requiere una mayor reducción de la dosis, se debe suspender el tratamiento con abemaciclib.</p> |
| Indicación aprobada en FT | En monoterapia o en combinación con terapia endocrina para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano HER2- | En combinación con QT como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía, para | En monoterapia para pacientes con CM localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina | En combinación con hormonoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama en estadios iniciales, RH+, HER2-negativo, con afectación ganglionar o elevado riesgo de |

| Nombre | Lynparza® (olaparib) (13) | Keytruda® (pembrolizumab) (48) | Xeloda® (capecitabina) (49) Hay disponible genéricos de capecitabina: Capecitabina KernPharma® , Capcitabina Accord® , Capecitabina Normon® , Xelcip® | Verzenios® (abemaciclib) (41) |
|--------------------------|--|---|--|--|
| | negativo, de alto riesgo, con mutaciones germinales en BRCA1/2 y que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante | adultos con CMTN localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva | | recidiva |
| Efectos adversos | Anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, disminución del apetito, mareo, cefalea, disgeusia, tos, disnea, vómitos, diarrea, dispepsia, estomatitis, dolor en la parte superior del abdomen, exantema, fatiga (incluyendo astenia), creatinina en sangre elevada | Hipotiroidismo, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hipocalemia, apetito disminuido, hipocalemia, apetito disminuido, cefalea, neuropatía periférica, mareo, disgeusia, hipertensión, alopecia, erupción, prurito, artralgia, dolor musculoesquelético, miositis, fatiga, astenia, pirexia, edema, ALT y AST elevadas | Eritrodisestesia palmo-plantar, diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis, dolor abdominal, anorexia, fatiga y astenia. | Infecciones, neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, linfopenia, apetito disminuido, dolor de cabeza, disgeusia, mareos, diarrea, vómitos. náuseas, estomatitis, alopecia, prurito, erupción, pirexia, fatiga, AST y ALT elevadas, |
| Utilización de recursos* | Administración en domicilio | Administración en hospital de día | Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) antes del inicio del tratamiento (50). Los pacientes con deficiencia de DPD tienen un incremento del riesgo de toxicidad (estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas, | Administración en domicilio |

| Nombre | Lynparza® (olaparib) (13) | Keytruda® (pembrolizumab) (48) | Xeloda® (capecitabina) (49) Hay disponible genéricos de capecitabina: Capecitabina KernPharma® , Capcitabina Accord® , Capecitabina Normon® , Xelcip® | Verzenios® (abemaciclib) (41) |
|-------------------------------------|---|---|---|--|
| | | | muerte). Administración en domicilio. | |
| Conveniencia** | Tratamiento oral dos veces al día | Tratamiento intravenoso cada 3 o 6 semanas | Tratamiento oral dos veces al día | Tratamiento oral dos veces al día |
| Otras características diferenciales | Tratamiento hasta un año, progresión o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes. Los comprimidos de Lynparza se deben tragar enteros y no deben masticarse, triturarse, disolverse ni dividirse. Los comprimidos de Lynparza se pueden tomar con independencia de las comidas. | Los pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva o toxicidad inaceptable relacionada con pembrolizumab como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir pembrolizumab en monoterapia como tratamiento adyuvante. | Indicación no autorizada en ficha técnica. Opción de tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad residual tras cirugía. El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable. Los comprimidos de Xeloda se deben ingerir enteros con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. Los comprimidos de Xeloda no se deben triturar ni dividir. | Abemaciclib en la indicación evaluada se debe tomar de forma continuada hasta dos años, o hasta que la enfermedad recidive o se presente una toxicidad inaceptable. La dosis se puede tomar con o sin alimentos, preferentemente siempre a la misma hora. |

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; CM = cáncer de mama; CMTN = cáncer de mama triple negativo; HER2 = receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico; QT = quimioterapia.

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

| Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia | | | | |
|--|---------------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| OlympiA(16) | Olaparib N (921) | Placebo N (915) | RAR (IC 95%)* | NNT (IC 95%)(**) |
| Variable principal: Supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS). DCO1 (27-marzo-2020): 15% madurez | | | | |
| Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera recidiva, donde la recidiva se define como invasiva locorregional, recidiva a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral, nuevo cáncer o muerte por cualquier causa. | | | | |
| Pacientes con evento (n, %) | 106 (11,5%) | 178 (19,5%) | | |
| Hazard ratio (IC 99,5%) | 0,58 (0,41-0,82) | | | |
| Valor-p | 0,0000073 | | | 13 (9-21) |
| IDFS a los 3 años (%) (IC 95%) | 85,9 (82,8-88,4) | 77,1 (73,7-80,1) | 8,8 (4,5-13,0) | |
| IDFS a los 4 años (%) (IC 95%) (18) | 82,7 | 75,4 | 7,3 (3,0-11,5) | - |
| Variable secundaria: Supervivencia libre de recaída a distancia (DRFS). DCO1 (27-marzo-2020): 13% madurez | | | | |
| Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera recidiva, donde la recidiva se define como invasiva locorregional, recidiva a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral, nuevo cáncer o muerte por cualquier causa | | | | |
| Pacientes con evento (n, %) | 89 (9,7) | 152 (16,6) | | |
| Hazard ratio (IC 99,5%) | 0,57 (0,39-0,83) | | | |
| Valor-p | 0,0000257 | | | 14 (10-26) |
| DRFS a los 3 años (%) (IC 95%) | 87,5 (84,6-89,9) | 80,4 (77,2-83,3) | 7,1 (3,0-11,1) | |
| DRFS a los 4 años (%) (IC 95%) (18) | 86,5 | 79,1 | 7,4 (3,6-11,3), - | - |
| Variable secundaria: Supervivencia global (SG). DCO2 (12-julio-2021): 10% madurez: Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. | | | | |
| Pacientes con evento (n, %) | 75 (8,1) | 109 (11,9) | | |
| Hazard ratio (IC 98,5%) | 0,68 (0,47-0,97) | | | |
| Valor-p | 0,0091 | | | 27 (15-97) |
| Porcentaje de pacientes vivos a los 3 años (%), (IC 95%) | 92,8 (90,8-94,4) | 89,1 (86,7-91) | 3,7 (1-7) | |
| Porcentaje de pacientes vivos a los 4 años (%), (IC 95%) | 89,9 (87,2-91,9) | 86,4 (83,6-88,7) | 3,4 (-0,1-6,8) | - |

(*) Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95%. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera

(**) NNT solo se expone en la tabla si $p < 0,05$

Abreviaturas: DCO = fecha corte de datos; DRFS = supervivencia libre de recaída a distancia; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; IDFS = supervivencia libre de enfermedad invasiva; NNT = número necesario de pacientes a tratar; RAR = diferencia riesgo absoluto; SG = supervivencia global.

Figura 1. Forest Plot del análisis de subgrupo de la IDFS en la población por intención de tratar del ensayo OlympiA (fecha corte datos: 27-marzo-2021) (15)

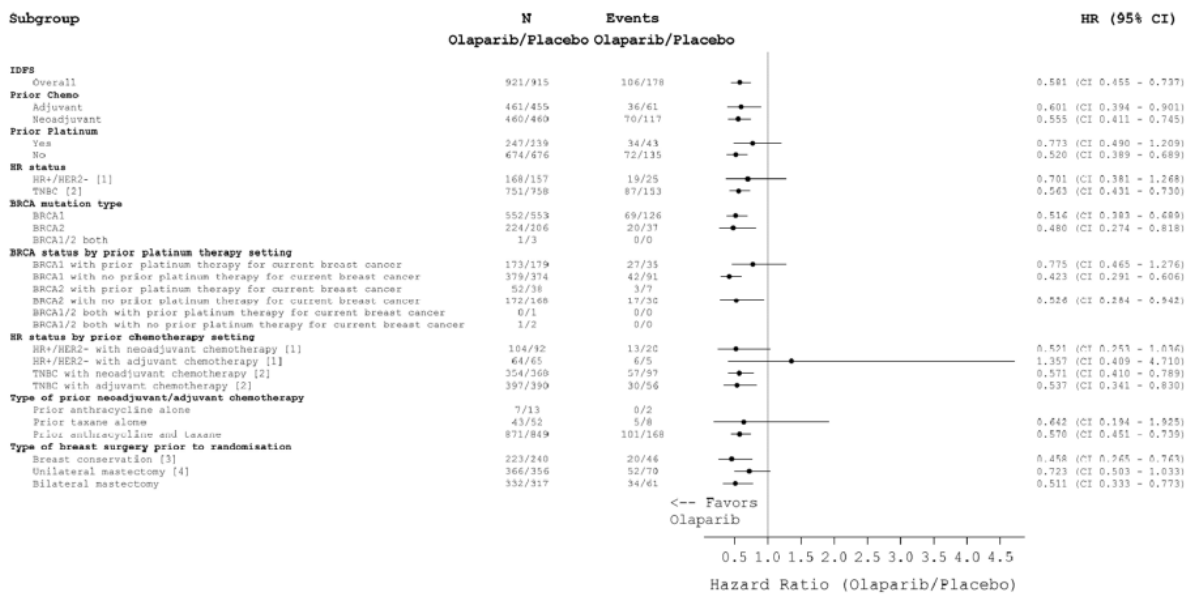
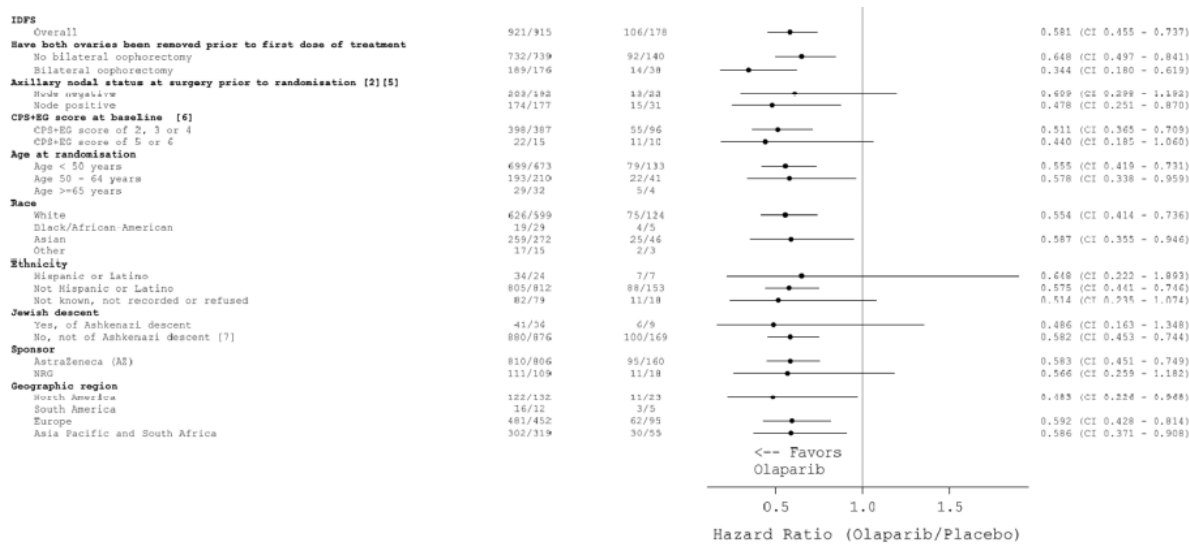


Figura 1. Forest Plot del análisis de subgrupo de la IDFS en la población por intención de tratar del ensayo OlympiA (fecha corte datos: 27-marzo-2021) (cont.) (15)



1 HR+ was defined as ER positive and/or PgR positive.
 2 Two patients were excluded from the summary of the TNBC subset because they did not have confirmed negative HER2 status.
 3 Breast conservation was defined as partial mastectomy/breast quadrantectomy/breast segmentectomy/breast lumpectomy and breast re-excision of margins.
 4 Unilateral mastectomy was defined as modified radical mastectomy, radical mastectomy (Halsted), or simple mastectomy.
 5 Triple negative breast cancer, adjuvant patients only, with sentinel node sampling or axillary node dissection.
 6 Post-neoadjuvant group only.
 7 Not Ashkenazi Jewish means that the patient was either Jewish but not Ashkenazi Jewish, not Jewish, or descent recorded as unknown.
 Note: Ten olaparib-treated patients and 8 placebo-treated patients in the missing race category (see Table 14.1.4.1) were analysed in race subgroup "other".

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de IDFS para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo con mutación germinal *BRCA* en OlympiA

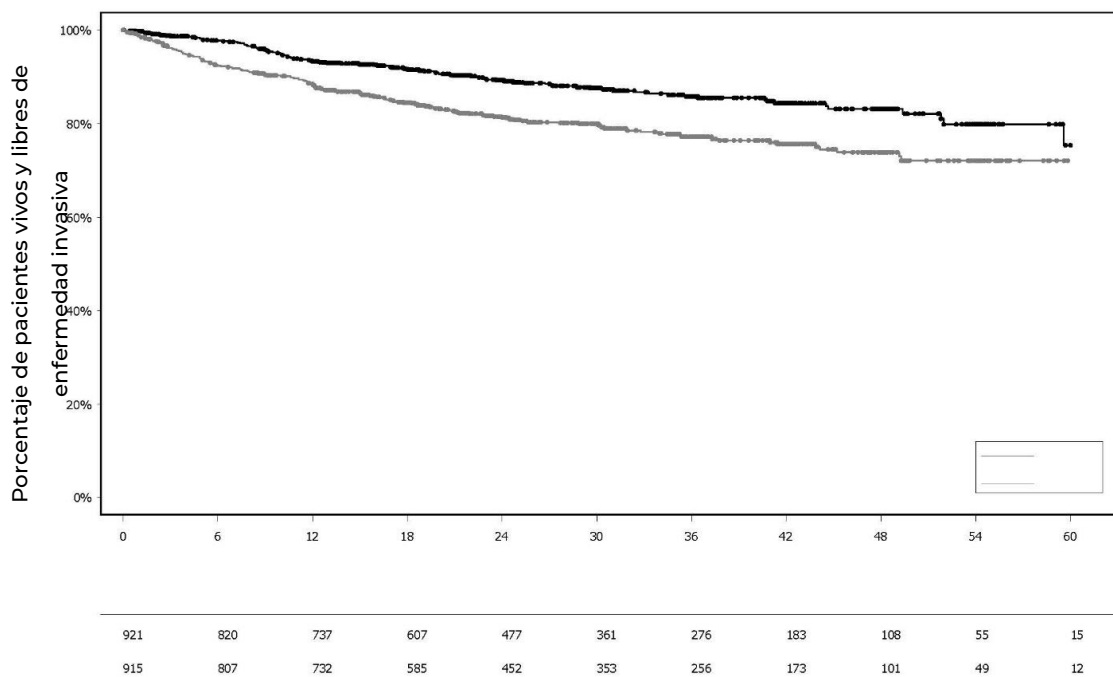
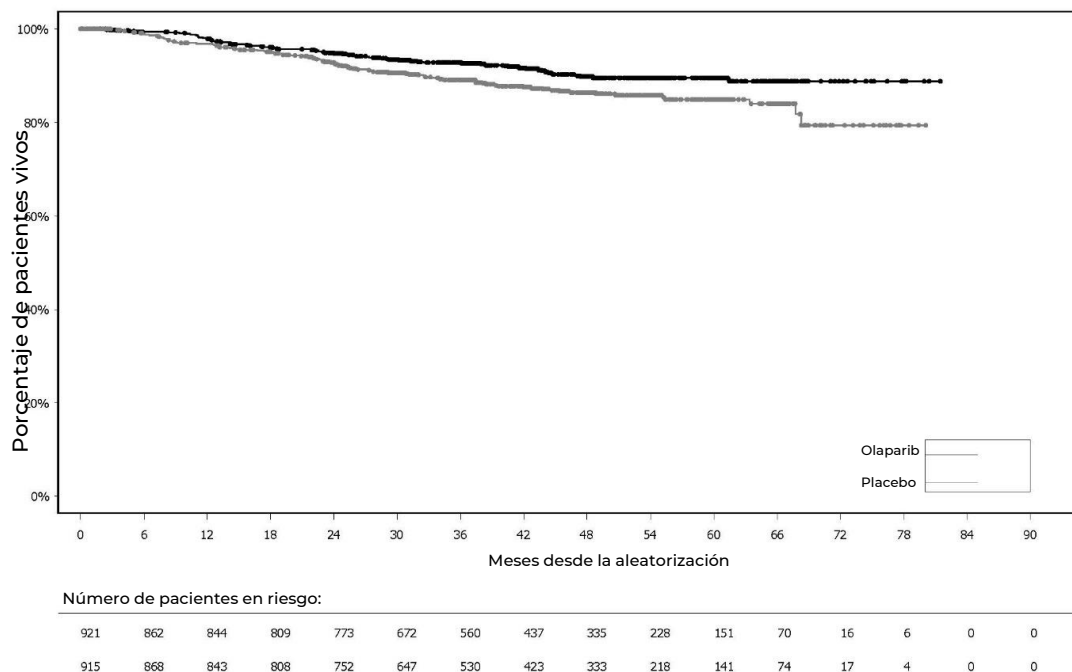


Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de la OS para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo con mutación germinal *BRCA* en OlympiA



Referencias

1. Alcaide Lucena M, Rodríguez González CJ, de Reyes Lartategui S, Gallart Aragón T, Sánchez Barrón MT, García Rubio J, Torné Poyatos P. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. *Cir Andal*. 2021;32(2):155-59. DOI: 10.37351/2021322.9.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194-1220
4. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RGW. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol*. 2019;11:543-61.
5. Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, Mirones M, Pérez-Gómez B, Guevara M, Amiano P, et al. Adequacy of early-stage breast cancer systemic adjuvant treatment to Saint Gallen-2013 statement: the MCC-Spain study. *Sci Rep*. 2021 Mar 8;11(1):5375. doi: 10.1038/s41598-021-84825-2.
6. Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Trasl Oncol*. 2019;21:18-30.
7. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul;379(2):111-21.
8. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol* 2015;7:304-20.
9. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe de evaluación de olaparib (Lynparza®), en monoterapia o en combinación con terapia endocrina, para el tratamiento de portadoras de mutación en línea germinal en BRCA1/2 (gBRCAm) con cáncer de mama (CM) temprano HER2 negativo, previamente tratadas con quimioterapia en el entorno neoadyuvante o adyuvante y alto riesgo de recurrencia. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_olaparib_mama_temprano_BRCA_1_y_2.pdf (publicado 23/02/23)
10. Loibl S, Schneeweiss A, Huober J, Braun M, Rey J, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. *Ann Oncol* 2022;33(11):1149-1158.
11. Schmid P, Cortes J, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(9):810-821
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer. Version 4.2022. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
13. Denduluri N et al, Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018; 36:2433
14. Ficha técnica de Lynparza® (olaparib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_es.pdf.
15. Barnadas A, Algara M, Córdoba O, Casas A, González M, Marzo M, et al. Recommendations for the follow-up care of female breast cancer survivors: a guideline of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), Spanish Society of General Medicine (SEMERGEN), Spanish Society for Family and Community Medicine (SEMFYC), Spanish Society for General and Family Physicians (SEMG), Spanish Society of Obstetrics and Gynecology (SEGO), Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR), Spanish Society of Senology and Breast Pathology (SESPM), and Spanish Society of Cardiology (SEC). *Clin Trasl Oncol*. 2018;20:687-94.
16. European Public Assessment Report de Lynparza® (olaparib). Procedimiento N° EMEA/H/C/003726/11/0051/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0051-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
17. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale C, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215.

18. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022 Oct 10;S0923-7534(22)04165-5. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.159.
19. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Ana Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncology.* 2023;41(3):609-617. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.01549>
20. PAOLA-1: <https://www.lynpzarhacp.com/ovarian-cancer/efficacy/paola-1.html>
- Ray-Coquard IL, Leary A, Pignata S, Cropet C, González Martín AJ, Bogner G, et al. Final overall survival results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. Presented at: ESMO Congress 2022 (LBA29); September 9-13, 2022; Paris, France. *Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S808-S869.* 10.1016/annonc/annonc1089.
21. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. [Acceso 02/11/2022]. Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMOMCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1/ScaleEvaluation-Forms-v1.1>.
22. European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecards v1.1. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-331-1> [Acceso 02/11/2022]
23. European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecards v1.1. Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/117385/2059134/1/ESMO-MCBS-Version-1-1-Evaluation-Form-1.pdf>. [Acceso 02/11/2022]
24. Tun NM, Villani G, Ong K, Yoe L, Bo ZM. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *ClinGenet.* Enero 2014;85(1):43-8.
25. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RGW. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol.* 2019;11:543-61
26. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2010 Nov 11;363(20):1938-48.
27. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triplenegative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4429-34.
28. DeSantis CE, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2019;69(6):438-51.
29. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021 Oct;32(10):1216-1235. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023.
30. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017 Jun 1;376(22):2147-2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645
31. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, et al. Phase III trial of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/ 2004-01). *J Clin Oncol.* 2020;38(3):203-213.
32. Zujewski JA, Rubinstein L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. *NPJ Breast Cancer.* 2017 Jul 20;3:27. doi: 10.1038/s41523-017-0029-3.
33. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial. *J Clin Oncol* 2012;30:11-18
34. Martín M, Ruiz Simón A, Ruiz Borrego M, et al. Epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel versus epirubicin plus docetaxel followed by capecitabine as adjuvant therapy for node-positive early breast cancer: results from the GEICAM/2003-10 study. *J Clin Oncol* 2015;33:3788-3795
35. Van Mackelenbergh MT, Seither F, Möbus V, et al. Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy e a meta-analysis of individual breast cancer patient data from 13 randomised trials including 15,993 patients. *Eur J Cancer.* 2022;166:185-201.
36. European Medicines Agency. European Public Assessment Report-Variation. Keytruda® (EMA/257879/2022). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Última consulta: 28/10/2022]

37. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.*2022;386(6):556-567.
38. Farkona S, Diamandis E P, & Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med* 2016; 14(1); 1-18.
39. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386: 1341–52. pmid:26211827
40. Sparano JA, Gray R, Oktay MH, Entenberg D, Rohan T, Xue X, et al. A metastasis biomarker (MetaSite Breast™ Score) is associated with distant recurrence in hormone receptor-positive, HER2-negative early-stage breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2017 Nov 8;3:42. doi: 10.1038/s41523-017-0043-5.
41. Ficha técnica de Verzenios (abemaciclib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_es.pdf.
42. European Public Assessment Report (EPAR) de Verzenios® (abemaciclib). Procedure No. EMEA/H/C/004302/II/0013. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
43. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol.*2021;32(12):1571-1581.
44. Slamon DJ, Fasching PA, Patel R, Verma S, Hurvitz SA, Chia SKL, et al. NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO) + endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor–positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2–negative (HER2–) early breast cancer (EBC). *Journal of Clinical Oncology* 2019. 37:15_suppl, TPS597-TPS597
45. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerria M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):212-222. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30642-2.
46. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol.* 2022 Jan 20;40(3):282-293. doi: 10.1200/JCO.21.02554.
47. Ficha técnica de Talzenna® (talazoparib). Disponibl en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_es.pdf.
48. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab): Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf.
49. Ficha técnica de Xeloda (capecitabina): Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/00163002/FT_00163002.pdf.
50. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de seguridad. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (MUH (FV), 8/2020). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/>