

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/58/2022**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaparib (Lynparza®) en tratamiento de mantenimiento del cáncer de páncreas metastásico con mutaciones germinales BRCA1/2, tras un mínimo de 16 semanas de tratamiento con platino sin progresión

Fecha de publicación: 11 de julio de 2022

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es actualmente el cuarto tumor maligno más frecuente en tasas de mortalidad por tipo de cáncer tanto en hombres como mujeres, en población europea (1). De acuerdo con una publicación reciente, la mortalidad por cáncer de páncreas, al contrario que otros tipos de cáncer, ha presentado un patrón estable en las dos últimas décadas, con una tasa de mortalidad ajustada por edad prevista en los próximos años de 8,1/100.000 en hombres y 5,6/100.000 en mujeres. De acuerdo con la estimaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), para el año 2021 se esperan 8.697 nuevos casos en España (2). La esperanza media de vida a los 5 años es de un 5% aproximadamente (3), representando un 6% de la mortalidad por cáncer.

La mayor parte de los pacientes, al diagnóstico, presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica. En torno a un 15-20% de los pacientes son candidatos a cirugía de resección del tumor primario con intención curativa. Sin embargo, aún este escenario, la supervivencia a los 5 años es de alrededor del 20%. En el entorno del cáncer de páncreas metastásico la supervivencia a 5 años está por debajo del 3% (3).

Aproximadamente un 4-7% de los pacientes con cáncer de páncreas tiene mutaciones germinales en los genes BRCA (4). Dentro de ellas, la mutación BRCA2 es la alteración más frecuente (3). Los datos de la población española del mayor estudio aleatorizado publicado sugieren una frecuencia del 4% en nuestro medio (5). Los pacientes con mutaciones en genes BRCA tienen una mayor sensibilidad al tratamiento con platinos e inhibidores de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP).

Terapia actual: comparadores y variables resultado

Tratamiento de primera línea

El tratamiento del cáncer de páncreas metastásico se basa en la administración de quimioterapia con intención no curativa, dirigida a preservar o mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia global, aunque esto solo es factible en algunos pacientes. La inclusión en ensayo clínico es una opción adecuada en primera línea. Se recomienda además la integración precoz de los cuidados paliativos (6). Las opciones terapéuticas de quimioterapia de primera

línea son FOLFIRINOX, gemcitabina+ nab-paclitaxel o gemcitabina. Aunque la combinación FOLFIRINOX (estudio PRODIGE4/ACCORD) ha demostrado ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) que la gemcitabina en monoterapia (7), dado su perfil de seguridad solo es adecuada en pacientes con un *performance status* (PS) ECOG 0-1, menores de 75 años y con niveles de bilirrubina menos de 1,5 veces del límite superior de la normalidad por encima de la normalidad (LSN). Gemcitabina + nab-paclitaxel es también una opción en ese grupo de pacientes. No hay datos provenientes de comparaciones directas entre FOLFIRINOX y gemcitabina + nab-paclitaxel; los datos de comparaciones indirectas parecen mostrar una ligera mayor actividad de FOLFIRINOX, pero también una mayor toxicidad. En el momento actual FOLFIRINOX o gemcitabina + nab-paclitaxel se pueden considerar estándares de tratamiento en primera línea en pacientes con niveles de bilirrubina menos de 1,5 veces por encima de la normalidad (LSN) y un ECOG de 0-1 (3). El perfil de seguridad de gemcitabina + nab-paclitaxel la hace también una combinación adecuada para pacientes seleccionados con ECOG 2 (con un índice de Karnofsky de al menos el 70%) o mayores de 75 años (8)(9). En el resto de los pacientes la opción terapéutica de referencia es gemcitabina en monoterapia.

En el subgrupo de pacientes con mutaciones en línea germinal en genes BRCA, los regímenes basados en platino (FOLFIRINOX, FOLFIRINOX modificado, cisplatino-gemcitabina ó 5-FU con cisplatino) se consideran la opción preferible, si las características del paciente lo permiten, para el tratamiento de primera línea, dada la mayor sensibilidad de este tipo de tumores a los platinos (3), aunque esta recomendación se basa en datos retrospectivos.

Se recomienda reevaluar la eficacia del tratamiento de primera línea cada dos meses mediante TC (tomografía axial computarizada). El tratamiento de primera línea en práctica clínica se mantiene hasta progresión o toxicidad inaceptable. En el momento de la progresión se puede considerar una opción de tratamiento de segunda línea (3). El tratamiento con platinos se asocia en muchos casos a toxicidades importantes (por ejemplo, neutropenia de grados 3-4 o neuropatía sensitiva), que limitan el mantenimiento de esta primera línea en ausencia de

progresión y pueden obligar a su suspensión. En este escenario puede considerarse el tratamiento de mantenimiento, intentando prolongar el tiempo en el que el paciente se encuentra libre de progresión, y el tiempo hasta la administración de una segunda línea de tratamiento.

Tratamiento de mantenimiento en pacientes que no han presentado progresión a la primera línea

La revisión del tratamiento de mantenimiento es especialmente relevante para la indicación evaluada en este IPT. El tratamiento de mantenimiento en cáncer de páncreas está justificado por la toxicidad relevante y acumulativa, de los tratamientos de primera línea, especialmente cuando incluyen derivados de platino, con los que la neuropatía periférica suele ser un motivo de suspensión del tratamiento. Por otra parte, el valor limitado de las opciones de segunda línea (especialmente tras FOLFIRINOX) y el deterioro sintomático de muchos pacientes que impide ofrecerles tratamiento en la progresión apoyan también las estrategias de mantenimiento.

Hasta la introducción de olaparib, evaluado en este IPT, los estudios dirigidos especialmente a evaluar estrategias de mantenimiento han sido escasos y limitados en cuanto a su diseño (fase II en todos los casos).

El estudio PACT-12(10) fue un ensayo clínico de fase II aleatorizado, multicéntrico, abierto, en el que se evaluó la administración de sunitinib como tratamiento de mantenimiento en pacientes que no habían mostrado progresión tras 6 meses con una primera línea de tratamiento para cáncer de páncreas metastásico frente a no recibir ningún tratamiento. Los pacientes debían tener un índice de Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Status*) de más del 50%, y no debían haber recibido quimioterapia adyuvante, más de una línea de tratamiento previa o tratamiento con antiangiogénicos. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir sunitinib (a dosis de 37,5 mg/día durante ciclos de 28 días, hasta progresión, aparición de toxicidad inaceptable, retirada del paciente por decisión médica, o hasta un máximo de 6 meses; brazo B), frente a no recibir ningún tratamiento según un esquema de “observación” (brazo A).

No se seleccionó a los pacientes según la presencia de la mutación BRCA. Así mismo, los pacientes habían recibido como primera línea de tratamiento esquemas que difieren del actual estándar de tratamiento de primera línea.

En el estudio PACT-12, con 28 pacientes por rama, la SLP a los 6 meses fue del 22,2% (6 eventos de 27, 95% IC 95%: 6,2–38,2) en el brazo B, frente a 3,6% (1 evento de 28, IC 95%: 0–10,6; $p < 0,01$) en el brazo A. La SG no fue estadísticamente significativa (log-rank test, $P = 0,11$; HR 0,71; IC 95% 0,40–1,26).. No se consideraron variables de calidad de vida. En cuanto a la seguridad, en el brazo B se observó una mayor proporción de eventos adversos, principalmente neutropenia (19%), trombocitopenia (27%), anemia (4%), vómitos (15%), diarrea (27%), hipertensión (12%), fatiga (27%), fiebre (12%), síndrome mano-pie (23%) y estomatitis (27%). Por tanto, dada la ganancia limitada en SLP, la ausencia de beneficio en SG y la

toxicidad, sunitinib no se considera actualmente una opción adecuada de tratamiento de mantenimiento.

Por otra parte, es relevante citar el estudio PRODIGE 35-PANOPTIMOX(11) porque, aunque no ha sido publicado, ha modificado la práctica clínica habitual y forma parte de las opciones aceptadas por las guías clínicas actuales (12). En este estudio fase II se aleatorizó a 273 pacientes con cáncer de páncreas metastásico sin tratamiento previo a recibir, en una proporción 1:1:1: 6 meses de tratamiento con FOLFIRINOX (brazo A); 4 meses de tratamiento con FOLFIRINOX seguido de tratamiento de mantenimiento en pacientes controlados con leucovorín (LV) y 5-FU siguiendo el esquema LV5FU2 y reintroducción de tratamiento con FOLFIRINOX tras la progresión (brazo B); o tratamiento secuencial alternando gemcitabina y FOLFIRI.3 cada dos meses (brazo C). No se seleccionó a los pacientes según la presencia de la mutación BRCA. La variable principal fue la supervivencia libre de progresión a los 6 meses (SLP-6), y como variables secundarias se estudiaron la supervivencia global (SG), SLP, tasa de respuesta y la seguridad. No se consideraron variables de calidad de vida.

Las tasas de SLP-6 fueron de 47% en el brazo A, 44% en el brazo B y 34% en el brazo C, con una mediana de SLP de 6,3 meses, 5,7 meses y 4,5 meses en los brazos A, B y C, respectivamente. La SG fue de 10,1 meses, 11,2 meses y 7,3 meses, respectivamente. Las tasas de respuesta fueron del 35%, 41% y 17%, respectivamente. En cuanto a la seguridad, se observó una mayor toxicidad, principalmente en forma de neurotoxicidad de grados 3-4, en los brazos que contenían platino (10% en el brazo A y 19% en el brazo B). Debe destacarse que la diferencia en la media de ciclos completos de FOLFIRINOX finalmente administrados fue escasa (8,7 en el brazo A frente a 7,7 en el brazo B). Así mismo, como limitaciones, cabe destacar que no se introdujo un brazo de comparación que contemplase el tratamiento de mantenimiento sin oxaliplatino, por ejemplo con FOLFIRI, que el tratamiento completo en el brazo A se administró durante 6 meses y luego se suspendió, independientemente de la tolerancia y del beneficio del tratamiento en los pacientes que llegaron a recibirlo durante 6 meses y que no se valoró el impacto en SG de la reintroducción de FOLFIRINOX tras progresión. Teniendo en cuenta estas limitaciones y las derivadas del diseño de fase II, los resultados de este estudio apoyan la estrategia de mantenimiento con quimioterapia de baja toxicidad con reintroducción del esquema completo ante la progresión.

Por tanto, no hay estándar actual de tratamiento de mantenimiento, si bien, en ausencia de mayores niveles de evidencia, el estudio PRODIGE-35 sugiere un escaso impacto en la SG o la SLP de la desescalada de la QT tras 4 meses de FOLFIRINOX. Estos datos han acabado modificando la práctica clínica y se suele considerar el mantenimiento con 5FU-LV o con esquemas de quimioterapia sin oxaliplatino (FOLFIRI) en pacientes que presentan toxicidad relevante con la combinación completa de FOLFIRINOX.

Recientemente se ha aprobado olaparib (Lynparza®) en el tratamiento de mantenimiento del cáncer de páncreas metastásico, con mutaciones germinales BRCA1/2, cuya enfermedad no ha progresado tras un mínimo de 16 semanas de tratamiento con platino como parte de un régimen de primera línea de quimioterapia. Actualmente, olaparib es el único tratamiento aprobado en esta indicación. Teniendo en cuenta el contexto de las guías europeas y americanas y la práctica clínica en nuestro medio, las alternativas a olaparib serían la continuación del tratamiento de primera línea hasta progresión o toxicidad inaceptable, la continuación del tratamiento de primera línea sin platino por toxicidad, la inclusión del paciente en un ensayo clínico o no dar tratamiento hasta progresión e iniciar entonces una segunda línea de tratamiento.

Las opciones mencionadas de tratamiento con sus características principales pueden encontrarse en el anexo, tabla 1.

OLAPARIB (LYNPARZA®)(13)

Lynparza está indicado en el tratamiento de mantenimiento del cáncer de páncreas metastásico, con mutaciones germinales BRCA1/2 (con pérdida de función, deletéreas o con sospecha de ser deletéreas), cuya enfermedad no ha progresado tras un mínimo de 16 semanas de tratamiento con platino como parte de un régimen de primera línea de quimioterapia (14). Esta nueva indicación es el objetivo del presente IPT.

Lynparza está también indicado y financiado en monoterapia en el cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado, de trompa de Falopio o peritoneal primario. Además, está autorizado para cáncer de próstata y cáncer de mama, y en combinación con bevacizumab en el cáncer de ovario aunque en estas indicaciones no está financiado en este momento.

La dosis recomendada es de 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día, hasta una dosis total de 600mg al día. Se presenta en forma de comprimidos que contienen 150 mg o 100 mg de olaparib, con el fin de permitir ajustes de dosis por toxicidad. El tratamiento con olaparib se debe iniciar y supervisar por un oncólogo médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Para el tratamiento de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma de páncreas metastásico con mutación germinal en BRCA1/2, los pacientes deben tener confirmación de una mutación gBRCA1/2 dañina o con indicios de serlo, antes de comenzar el tratamiento. El estado de la mutación de gBRCA se debe determinar por un laboratorio con experiencia utilizando un método de análisis validado. Actualmente no hay datos de validación clínica del test BRCA1/2 en tumores, en adenocarcinoma de páncreas.

Farmacología (13)

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. Los PARPs son necesarios para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN y un aspecto importante de la reparación inducida del PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, el PARP se automodifique y se disocie del ADN para facilitar el acceso de las enzimas de reparación por escisión de bases (BER). Cuando olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. Durante la replicación de células, esto produce roturas bicatenarias (DSB) del ADN cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (HRR), que requiere los genes funcionales BRCA1 y 2, es eficaz a la hora de reparar estas DSBs del ADN. En ausencia de BRCA1 ó 2 funcionales, las DSB del ADN no se pueden reparar mediante la HRR. En su lugar, se activan vías alternativas y propensas a los errores, como la unión de extremos no homólogos (NHEJ), que ocasiona una mayor inestabilidad genómica. Tras varias rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar niveles no tolerables y dar como resultado la muerte de las células cancerosas, ya que las células cancerosas presentan una elevada carga de daños del ADN con respecto a las células normales. En modelos *in vivo* BRCA deficientes, la administración de olaparib tras el tratamiento con platino dio como resultado un retraso en la progresión del tumor y un aumento en la supervivencia global frente al tratamiento sólo con platino.

Tras la administración oral de olaparib mediante la formulación en comprimidos (2 x 150 mg), la absorción es rápida alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas normalmente 1,5 horas después de la administración. Presenta un aclaramiento plasmático aparente de ~7 L/h, un volumen de distribución aparente (V_{ee}/F) de ~158 L y una semivida terminal de 15 horas. La unión a proteínas *in vitro* es aproximadamente del 82% a 10 µg/ml, que es aproximadamente la concentración máxima (C_{max}). En dosis múltiples, se observa una tasa de acumulación del área bajo la curva (AUC) de 1,8 y la farmacocinética parece ser dependiente del tiempo en pequeña medida.

CYP3A4/5 son las isoenzimas predominantemente responsables de la eliminación metabólica de olaparib. Por ello, 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 Lynparza a 100 mg (un comprimido de 100 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor moderado del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de Lynparza a

150 mg (un comprimido de 150 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Olaparib *in vitro* es un inhibidor del CYP3A4 y se espera que *in vivo* sea un inhibidor leve del CYP3A. Por tanto, se debe tener precaución cuando se combinan sustratos sensibles del CYP3A o sustratos con un estrecho margen terapéutico, por lo que se recomienda realizar una monitorización clínica a las pacientes que reciben sustratos del CYP3A con un margen terapéutico estrecho de forma concomitante con olaparib.

Finalmente, Se ha observado *in vitro* inducción del CYP1A2, 2B6 y 3A4, siendo más probable que la inducción del CYP2B6 alcance un grado clínicamente relevante. También se ha observado *in vitro* que olaparib es un inhibidor de BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, P-gp, MATE1 y MATE2K.

Eficacia

Los datos que han sustentado la nueva indicación de olaparib en el tratamiento de mantenimiento del cáncer de páncreas proceden del estudio POLO (D081FC00001)(15)

Diseño

La eficacia de olaparib se evaluó en el ensayo clínico POLO. Se trata de un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo, multicéntrico, en pacientes con cáncer de páncreas metastásico, con mutaciones germinales BRCA1/2 (con pérdida de función, deletéreas o con sospecha de ser deletéreas), que no hubiesen progresado tras un mínimo de 16 semanas de tratamiento con platino como parte de un régimen de primera línea de quimioterapia. No se estableció una duración máxima límite del régimen de quimioterapia de primera línea previo.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento con olaparib comprimidos a dosis 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día o placebo equivalente. Al comienzo del tratamiento del ensayo, la medicación de primera línea tenía que haberse discontinuado. El tratamiento comenzó entre 4 y 8 semanas después de haber recibido la última dosis de tratamiento de primera línea, y se extendió hasta la progresión o la aparición de toxicidad inaceptable. No se permitía el tratamiento cruzado con olaparib.

Se incluyeron pacientes de 18 o más años, con diagnóstico de cáncer de páncreas metastásico, con enfermedad medible o no medible por TC (o resonancia magnética (RM) en caso de que estuviera contraindicado el TC), que hubieran recibido una primera línea de tratamiento sin evidencia de progresión, con mutaciones germinales BRCA1/2 (mgBRCA 1/2, con pérdida de función, deletéreas o con sospecha de ser deletéreas), con ECOG de 0-1, con función de médula ósea y de órganos normal medida al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes que habían recibido una primera línea con platino y en los que se había discontinuado el platino por toxicidad eran elegibles si habían continuado

con el resto de fármacos y no habían presentado progresión de la enfermedad durante las 4 semanas posteriores a la última dosis de quimioterapia. También eran elegibles los pacientes que habían recibido platino como tratamiento potencialmente curativo para otro cáncer (por ejemplo, cáncer de ovario), o como tratamiento adyuvante/neoadyuvante para cáncer de páncreas, siempre que hubieran pasado al menos 12 meses desde la última dosis de platino y el inicio del tratamiento de inicio con platino para cáncer de páncreas metastásico. Los pacientes con antecedente de metástasis en sistema nervioso central eran elegibles, siempre que presentasen enfermedad localizada fuera del sistema nervioso central en el momento de la inclusión en el estudio y no se hubiera evidenciado progresión entre la finalización del tratamiento de la metástasis y la realización del estudio radiológico de screening.

Los pacientes podían tener un test positivo para mgBRCA1/2 determinado mediante un test local o centralizado. Se hizo una confirmación retrospectiva del estado mutacional en aquellos pacientes que tenían un test local previo y habían sido incluidos en el estudio.

Se realizó una aleatorización en bloques con un esquema 3:2 y no se consideraron factores de estratificación.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión radiológica de la enfermedad acorde con los criterios RECIST 1.1 (evaluada por un servicio radiológico independiente (SRI) centralizado y ciego), o la muerte de cualquier causa.

Las variables secundarias fueron SG; tiempo hasta la segunda progresión o muerte desde la aleatorización (SLP2); tasa de respuesta objetiva; la tasa de control de la enfermedad, definida como la proporción de pacientes que presentaron al menos una respuesta parcial o completa, o que demostraron enfermedad estable durante al menos 15 semanas antes de cualquier evidencia de progresión; mejor respuesta objetiva antes de presentar progresión o inicio de nuevo tratamiento; tiempo hasta la discontinuación del tratamiento o muerte; tiempo hasta el inicio del primer tratamiento siguiente o muerte; tiempo hasta el inicio del segundo tratamiento siguiente o muerte; resultados reportados por el paciente en términos de calidad de vida, medidos por los cuestionarios validados QLQ-C30/PAN26; y la seguridad y tolerabilidad del tratamiento.

Se calculó un tamaño de la muestra de 145 pacientes, asumiendo un hazard ratio (HR) de 0,54, una potencia estadística del 80% y un error alfa de 2,5% (1 cola) con una aleatorización 3:2. Asumiendo una distribución exponencial para SLP, un HR de 0,54 equivale a un incremento de 3,4 meses en la SLP. Se planificó el análisis final cuando se hubieran producido 87 eventos de SLP (confirmados por el SRI), con un análisis intermedio de futilidad cuando se hubieran registrado el 50% de los eventos esperados de SLP (44 eventos). Para SG, se calculó que con 106 eventos de muerte el estudio tendría una potencia del 80% para mostrar diferencias estadísticamente significativas con un HR de 0,57, lo que se traduciría en un

incremento de 6 meses de SG. Con un periodo de reclutamiento de 15 meses, se estimó que se alcanzarían 106 eventos de muerte 31 meses después de haber incluido el primer paciente en el estudio.

El análisis principal se realizó en la población por intención de tratar (ITT).

Pacientes incluidos

En el estudio se realizó screening en más de 3.315 pacientes, de los cuales 247 presentaban mutación BRCA en línea germinal. De estos pacientes 80 fueron excluidos (43 por progresión o muerte, 11 no cumplían criterios de elegibilidad, 26 declinaron participar), y 167 pacientes firmaron consentimiento informado para el estudio. De los pacientes aleatorizados 13 fueron excluidos (11 por no cumplir criterios de elegibilidad y 2 por declinar continuar participando en el estudio). Finalmente, 154 pacientes fueron incluidos en el análisis de eficacia.

En el análisis final, más pacientes del brazo de olaparib permanecían en el estudio que en el brazo de placebo (32,6% frente a 12,9%, respectivamente). En ambos brazos, la principal causa de discontinuación del tratamiento fue la progresión de la enfermedad, con una mayor incidencia en el brazo de placebo (46,7% frente a 64,5%, respectivamente). La principal causa de retirada del estudio fue la muerte (43,5% frente a 46,8%, respectivamente).

Las características basales estuvieron bien balanceadas en ambos grupos. La mediana de edad fue de 57 años, con una mayor proporción de pacientes de 65 o más años en el brazo de olaparib que en el brazo placebo (30,4% frente a 21%, respectivamente). Hubo una mayor proporción de hombres en el brazo de olaparib que en el brazo de placebo. La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la aleatorización fue de 6,87 meses en el brazo de olaparib y 6,97 meses en el brazo de placebo (con un rango de 3,6-38,4 meses en el brazo de olaparib y 4,1-30,6 meses en el brazo de placebo). El principal tipo histológico fue adenocarcinoma pancreático. La mayor parte de pacientes tenía un ECOG de 0 a la inclusión en el estudio, con una mayor proporción de pacientes en el brazo de olaparib (70,7%, frente a 61,3% en el brazo de placebo).

En cuanto a las terapias previas, casi todos los pacientes recibieron un régimen previo de tratamiento (98,1%), y de éstos la mayoría estuvo basado en regímenes de FOLFIRINOX (83,8%). La mediana de duración de la primera línea de tratamiento fue de 5 meses en el grupo de olaparib y 5,1 en el de placebo, con una duración del tratamiento de primera línea hasta la aleatorización igual o inferior a 6 meses en el 65,6% de los pacientes. La mediana del número de ciclos de FOLFIRINOX previos a la aleatorización fue de 9 en ambos brazos del estudio (rango 5-61 en la rama y 4-21 en la de placebo) incluyendo en el recuento aquellos ciclos en los que se había interrumpido el platino por toxicidad. La media de ciclos totales fue ligeramente superior en el grupo de olaparib (10,9) a la del grupo control (9,9). Los datos sobre el número exacto de ciclos de FOLFIRINOX o de otras combinaciones con platino en los que se hubieran mantenido los tres fármacos solo estaban disponibles para 71 de los 154 pacientes

aleatorizados, con una mediana también de 9 ciclos en ambos grupos. El uso de tratamiento concomitante estuvo bien balanceado entre los grupos. En el momento de la aleatorización, aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban una respuesta parcial o completa al tratamiento de primera línea y la otra mitad una estabilización de la enfermedad. No se dispone de datos sobre los motivos para interrumpir el tratamiento de primera línea en los pacientes que se incluyeron en el estudio (interrupción para participar en el estudio o interrupción por preferencias del paciente de interrumpir quimioterapia o toxicidad).

En el brazo de olaparib, menos pacientes recibieron 1 o más líneas de tratamiento posteriores que en el brazo control (48,9% frente a 74,2%, respectivamente). La mayor parte de líneas posteriores estuvieron basadas en platino. De ellos, 1 paciente del brazo de olaparib recibió una línea posterior basada en inhibidores de PARP, y 9 (14,5%) en el brazo control, a pesar de que el protocolo del estudio no se autorizaba. Los inhibidores de PARP fueron la primera línea de tratamiento posterior en 2 pacientes del brazo control, y en ningún paciente del brazo de olaparib. De los 154 pacientes, 3 no recibieron el tratamiento, 2 en el brazo de olaparib y 1 en el brazo de placebo.

Resultados

En la fecha de corte de datos para el análisis principal del estudio (15 de enero de 2019), olaparib mostró un beneficio significativo en SLP (variable principal del ensayo) frente a placebo: HR 0,531; IC95% 0,346-0,815, con medianas de 7,4 vs. 3,8 meses (diferencia de 3,6 meses), medida por un SRI. Hubo discrepancia con la SLP medida por el investigador en 28 pacientes (18,2%); sin embargo, teniendo en cuenta al patrón de discrepancias antes y después de la revisión por el SRI, no se consideró que existiese un sesgo por parte del investigador favoreciendo el brazo de olaparib. Los resultados obtenidos se refieren en el anexo, tabla 2.

En cuanto a las variables secundarias, en el corte de datos para el análisis de la SLP (15 de enero de 2019), el análisis no demostró diferencias estadísticamente significativas en SG, habiéndose alcanzado una madurez del 46% (71 eventos de 154 pacientes). Las medianas de SG fueron de 18,9 meses (14,85- 26,15) frente a 18,1 meses (12,62-26,12), con un HR de 0,906 (IC 95%: 0,563- 1,457). En el análisis final de SG, una vez alcanzados 108 eventos de muerte y una madurez de los datos del 69% (fecha de corte de los datos: 21 de julio de 2020) (16) tampoco se vieron diferencias significativas (HR 0,83 IC 95: 0,56-1,22; p=0,3487), con una mediana de meses hasta el evento de 19,0 frente a 19,2, y una mediana de seguimiento de 31,3 y 23,9 meses en los brazos de olaparib y placebo, respectivamente.

En cuanto al resto de variables secundarias, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta la segunda progresión o muerte desde la aleatorización (SLP-2) (medianas de 13,2 meses (IC 95%: 7,75- 26,15) y 9,2 meses (IC 95%: 7,62-13,54) en los brazos de olaparib y placebo, respectivamente; HR de 0,755 (0,464, 1,230)). Si se encontraron diferencias

estadísticamente significativas en el tiempo hasta el inicio de primer o segundo nuevo tratamiento o muerte (medianas de 8,6 meses (IC 95%: 6,21, 12,45) y 5,7 meses (IC 95%: 4,17, 6,34), respectivamente; HR de 0,496 (IC 95%: 0,324, 0,760), y en el tiempo hasta la discontinuación del tratamiento o muerte (medianas de 7,2 (5,52, 10,84) y 3,8 (3,55, 4,80) respectivamente; HR de 0,446 (IC 95%: 0,297, 0,670). No se encontraron diferencias en el tiempo hasta el inicio del segundo tratamiento siguiente o muerte (medianas de 13,2 meses (IC 95%: 8,84, 20,04) y 9,2 meses (IC 95%: 8,34, 13,14) respectivamente; HR de 0,678 (IC 95%: 0,437, 1,051).

En cuanto a las líneas siguientes de tratamiento, 45 pacientes (48,9%) en el brazo de olaparib, y 46 pacientes (74,2%) en el de placebo recibieron 1 o más líneas posteriores de quimioterapia, hasta el momento del análisis final del estudio. De ellos, 1 paciente (1,1%) en el brazo de olaparib, y 9 pacientes (14,5%) en el brazo de placebo recibieron un inhibidor de PARP. Así mismo, 20 pacientes (21,7%) en el brazo de olaparib y 18 (29%) en el brazo de placebo recibieron terapia posterior basada en platino, mientras que 45 pacientes (48,9%) en el brazo de olaparib y 45 (72,6%) en el brazo de placebo recibieron otros regímenes, algunos en combinación con platino (gemcitabina/cisplatino, gemcitabina/oxaliplatino y FOLFIRINOX).

La tasa de respuesta objetiva fue (23,1% frente a 11,5%, Odds ratio=2,30; 95% IC 0,89-6,76). sin alcanzar la significación estadística. Hubo 2 respuestas completas (2,2%) en el brazo de olaparib, y ninguna en el brazo de placebo. La duración de la respuesta fue de 24,9 meses frente a 3,7 meses en el brazo de olaparib y placebo respectivamente.

Los valores basales de calidad de vida, medida a través del cuestionario EORTC QLQ-C30, estaban bien balanceados en ambos grupos (17). La tasa de respuesta del cuestionario fue adecuada en ambos grupos durante el estudio. En el análisis de calidad de vida se incluyeron un total de 147 pacientes (se excluyeron un total de 7 pacientes, 3 en el brazo de olaparib y 4 en el brazo de placebo). No se observaron diferencias significativas (diferencia de -2,47, IC95% -7,267-2,327, p= 0,310). La diferencia en el tiempo al deterioro clínico significativo (21,2 frente a 6,0 meses) no alcanzó la significación estadística (p=0,25; HR 0,72, IC95% 0,41-1,27).

Se realizó un análisis de subgrupos mediante regresión de Cox estratificada. Los factores preespecificados incluyeron edad, sexo, raza, localización geográfica, (ECOG), mutaciones germinales en BRCA 1/2, tratamientos anteriores (tipo y uso de dos o tres fármacos), presencia o ausencia de stent biliar, duración del tratamiento de primera línea, mejor respuesta alcanzada con el tratamiento de primera línea (respuesta parcial respuesta completa, enfermedad estable) y estado basal de la enfermedad (enfermedad medible o no medible). El beneficio de SLP fue consistente en todos los subgrupos, sin interacción significativa. Finalmente, los resultados de eficacia también fueron consistentes con el subgrupo de pacientes en los que

se realizó confirmación retrospectiva del estado mutacional.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

El estudio POLO fue aleatorizado, comparado y doble ciego. Además, el efecto fue congruente en los diferentes subgrupos del estudio (si bien el estudio no estaba diseñado para encontrar diferencias entre grupos), así como en diferentes variables del estudio. Estos aspectos confieren validez interna y consistencia metodológica al diseño. Así mismo, la población incluida en el estudio fue heterogénea con respecto al número y tipos de quimioterapia previa, la duración del tratamiento con platino y otros quimioterápicos, y las razones de la discontinuación del tratamiento previo (toxicidad inaceptable, finalización del número previsto de ciclos de quimioterapia o decisión del paciente). Esta heterogeneidad refleja la práctica clínica habitual y aporta validez externa al estudio, así como una mayor utilidad práctica a la hora de extrapolar los resultados a la población real que es tratada.

En cuanto a la utilidad práctica, hay que destacar que en el estudio se realizó screening en más de 3.000 pacientes, de los cuales sólo 250 fueron elegibles para continuar el screening y la comprobación de los criterios de selección del estudio. Este aspecto refleja la baja incidencia de este tipo de cáncer pancreático (con mutaciones germinales en BRCA 1 y 2), y la dificultad implícita que supondría encontrar pacientes potencialmente elegibles para el tratamiento en práctica habitual.

Por otra parte, el estudio presenta una serie de limitaciones, que se analizarán a continuación.

Una limitación importante para la aplicabilidad del estudio en la práctica es que el objetivo principal fuera solamente la SLP, variable intermedia, orientada a la enfermedad, mientras que la SG, variable final, orientada al paciente, fue una variable secundaria. Teniendo en cuenta la escasa supervivencia global de los pacientes con cáncer de páncreas metastásico, esta limitación es aún más importante para valorar un posible beneficio clínico del tratamiento en el paciente. Este objetivo primario no se corresponde, de hecho, a lo exigido para el diseño de ensayos clínicos en el cáncer de páncreas metastásico, en el que las agencias reguladoras recomiendan la utilización de la SG.

La variable SLP-2, es clínicamente relevante, dado que permite analizar el mantenimiento del efecto de olaparib en líneas de tratamiento subsiguientes. No obstante, no se realizó ajuste para comparaciones múltiples en el análisis de variables secundarias del estudio, incluyendo SLP-2, y por el momento los datos de esta variable deben considerarse no concluyentes y tomarse con precaución.

Por otra parte, en la evaluación de la calidad de vida, variables importantes asociadas a la calidad de vida, como los dominios funcionales de la escala EORTC QLQ-C30 (física, cognitiva, emocional, social), o el impacto en síntomas relevantes (como el dolor, la fatiga, náuseas o pérdida de peso), fueron considerados variables exploratorias. Así mismo, como se mencionó anteriormente

no se realizó ajuste para comparaciones múltiples en el análisis de variables secundarias del estudio, motivo por el que los resultados de calidad de vida también deben considerarse como no definitivos.

En cuanto a la realización del estudio, es relevante destacar que se produjeron un total de 22,8% y 21% de desviaciones relevantes del protocolo de estudio en los brazos de olaparib y placebo, respectivamente, aunque el hecho de que fueran similares en ambos brazos probablemente refleja la complejidad del manejo clínico de estos pacientes y el elevado número de centros participantes.

Las principales limitaciones del estudio son la población incluida y el comparador utilizado. En referencia a la población del estudio, cabe destacar que se incluyeron pacientes que no habían progresado tras al menos 16 semanas con una línea previa de tratamiento basado en platino, y resulta previsible que dentro de esta población hubiese pacientes que pudiesen haberse beneficiado de continuar el tratamiento de primera línea con platino al no presentar toxicidad, al menos hasta los 6 meses de tratamiento, que es el estándar de tratamiento actual (7). El estudio no estaba diseñado ni tenía potencia para encontrar diferencias específicas en este subgrupo de pacientes. Así mismo, una limitación inherente al diseño del estudio, en el que se comparó olaparib frente a placebo, es que no aporta una comparación directa de eficacia y seguridad de la introducción de olaparib frente a la continuación del tratamiento de primera línea basado en platino en este subgrupo de pacientes que no habían presentado toxicidad y que podrían haber continuado el tratamiento, y por tanto, no hay evidencia de qué estrategia es mejor en términos de eficacia, seguridad y calidad de vida: continuar el tratamiento de primera línea hasta toxicidad, o cambiar a olaparib una vez finalizado el tratamiento de al menos 16 semanas. Destacar que en la práctica habitual es muy frecuente parar en tratamiento tras 10 o 12 ciclos de tratamiento. No obstante, los pacientes que no han presentado toxicidad pueden continuar el tratamiento más allá de las 16 semanas, y si presentan toxicidad, cabe la posibilidad de discontinuar oxaliplatino manteniendo el resto de quimioterápicos (FOLFIRI, según el estándar actual de tratamiento). Sin embargo, no hay datos procedentes de comparación directa entre la continuación del tratamiento de primera línea y la interrupción de dicho tratamiento para pasar a tratamiento con olaparib. Es cierto que en el estudio POLO eran elegibles pacientes en los que se suspendió el platino por toxicidad pero continuaron con los medicamentos restantes del esquema, si no tenían evidencia de progresión de la enfermedad dentro de las 4 semanas posteriores a su última dosis de quimioterapia y que habían recibido al menos 16 semanas de un régimen de platino. Sin embargo, no queda claro cómo se balanceó en los dos brazos de tratamiento el número de ciclos de quimioterapia, y en concreto de platino, más allá de las 16 semanas, para asegurar que la exposición fuese similar. Teniendo en cuenta que en ambas ramas del ensayo fue similar la proporción de pacientes con tratamiento previo de 16 semanas a 6 meses (65-66%) y de más de 6 meses (33-34%), así como la mediana del número de ciclos totales, no es probable que las diferencias fueran

relevantes. Sin embargo, la información sobre tratamientos previos no se recogió de forma exhaustiva y los datos sobre modificaciones posteriores, como la retirada de platino y el mantenimiento de los demás quimioterápicos del esquema de tratamiento, solo estuvieron disponibles para 71 pacientes, de modo que no es posible una comparación directa consistente entre tratamiento de mantenimiento con olaparib y el estándar de práctica habitual en términos de eficacia, seguridad y calidad de vida

Comparación con otras alternativas

Mantenimiento después de una primera línea de tratamiento

En el estudio POLO se incluyeron pacientes que habían recibido al menos 16 semanas de tratamiento de primera línea basado en platino. Como se ha comentado, en estos pacientes cabría la posibilidad de continuar el tratamiento de primera línea hasta los 6 meses, si no se produce toxicidad inaceptable, mantener el resto de los tratamientos eliminando los platinos en caso de toxicidad, o la introducción de un fármaco diferente para el tratamiento de mantenimiento. En este tercer supuesto, hasta el momento, sólo se ha evaluado olaparib y no hay comparaciones directas o indirectas con otros tratamientos (18).

En cuanto al mantenimiento del tratamiento de primera línea, o un esquema de mantenimiento con el resto de tratamientos eliminando los platinos, cabe destacar el estudio PRODIGE 35-PANOPTIMOX (11), descrito en la introducción. En este estudio, el brazo A es comparable al tratamiento que correspondería al estándar actual (7), mientras que el brazo B correspondería a un esquema de mantenimiento con 5-FU y LV hasta progresión. Cabe destacar que la eficacia, medida como SLP-6 fue comparable en ambos brazos, y la SG fue superior en el brazo B. No obstante, hay que tener presentes las limitaciones ya mencionadas en la introducción, así como el hecho de que sólo está disponible el resumen y no la publicación completa con el análisis completo de todas las variables, incluidas las variables de calidad de vida.

Actualmente en la literatura no hay comparaciones directas ni indirectas entre olaparib y 5-FU/LV.

Evaluación por otros organismos

Se carece de otras evaluaciones publicadas. La evaluación del NICE está en desarrollo (19).

Seguridad

Los datos de seguridad más relevantes para el posicionamiento se extraen del ensayo clínico POLO, en el que se comparó la administración de olaparib 300 mg vía oral frente a placebo. La mediana de exposición al fármaco fue de 182 días (6,1 meses) en el brazo de olaparib y de 113 días (3,8 meses) en el brazo de placebo.

La tasa de eventos adversos fue del 95,6% en el brazo de olaparib y del 93,3% en el brazo de placebo. Los efectos adversos grado 3-4 se dieron en un 39,6% vs. 23,3% y los considerados graves fueron 24,2% y 15%, respectivamente.

La anemia fue el evento adverso grave más frecuente (6,6% en el brazo de olaparib frente a 0% en el brazo de placebo).

Ninguno de los eventos adversos asociados al tratamiento en ambos brazos tuvo desenlace fatal.

Se produjeron modificaciones de la dosis (interrupción y/o reducción) en el 41,8% de los pacientes en el brazo de olaparib y en el 16,7% de los pacientes del brazo de placebo. De ellos, el 35,2 % y el 11,7% fueron interrupciones de tratamiento, de las cuales 33% y 5% se debieron a efectos adversos, respectivamente. Se modificó la dosis por efectos adversos en el 23,1% de los pacientes del brazo de olaparib frente a 5% en el brazo de placebo. El evento adverso que condujo con más frecuencia a la finalización del tratamiento fue fatiga (2,2% de los pacientes del brazo de olaparib). Por otra parte, los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento con más frecuencia fueron anemia, vómitos, neutropenia y náuseas.

En relación a los efectos adversos de cualquier grado, los que se presentaron en al menos el 10% de pacientes, analizando las tasas de olaparib y placebo, respectivamente, fueron: fatiga y astenia (60,4% vs 35%), náuseas (45,1% vs 23,3%), dolor abdominal (28,6% vs 25%), diarrea (28,6% vs 15%), anemia (27,5% vs 16,7%), neutropenia (12,1% vs 8,3%), trombopenia (14,3% vs 6,7%), disminución del apetito (25,3% vs 6,7%), estreñimiento (23,1% vs 10%), vómitos (19,8% vs 15%), dolor de espalda (18,7% vs 16,7%), astenia (16,5% vs 8,3%), artralgia (15,4% vs 10%), pirexia (13,2% vs 8,3%), nasofaringitis (12,1% vs 3,3%), rash (12,1% vs 3,3%), disgeusia (11% vs 5%) y disnea (13,2% vs 5%).

Los eventos adversos de grado 3-4 más frecuentes en el brazo de olaparib fueron anemia (17,4% vs 11% en el brazo de placebo) y fatiga (13% vs 6,6% en el brazo de placebo). En el brazo de olaparib, en comparación con el brazo de placebo, fueron más frecuentes: neutropenia (3,3% frente a 1,7%), elevación de ALT (3,3% frente a 0%), elevación de GGT (3,3% frente a 0%), elevación de AST (2,2% frente a 0%), disminución del recuento de plaquetas (2,2% frente a 0%), la disminución del apetito (3,3% frente a 0%) y la polineuropatía (2,2% frente a 0%). En el brazo de placebo, en comparación con olaparib, se registraron más eventos de hiperglicemia (3,3% frente a 1,1%) y de dolor abdominal superior (3,3% frente a 0%). El resto de eventos de grado 3-4 fueron comparables en ambos brazos.

Globalmente, los principales problemas de toxicidad diferencial asociados con el tratamiento con olaparib, comparando frente a los pacientes que recibieron placebo, fueron: anemia, neutropenia, trombopenia, náuseas y vómitos, diarrea, fatiga y astenia. En general, el perfil de toxicidad evaluado en el estudio POLO fue comparable con el perfil de toxicidad de olaparib en otras indicaciones.

En cuanto a la anemia, la mayoría de los eventos fueron de grados 1-2 (6,6% fueron considerados graves) y ninguno llevó a la finalización del tratamiento. La anemia fue manejable con interrupciones o reducciones de la dosis de olaparib, o mediante transfusiones de sangre (16,5% de pacientes en el brazo de olaparib requirieron transfusión).

La mayoría de los eventos de anemia se resolvieron con el tratamiento.

Por otra parte, la mayor parte de eventos de fatiga y astenia se reportaron en los primeros tres meses, con una mediana de tiempo hasta el inicio de los síntomas de 0,49 meses. En 2 pacientes (2,2%) el evento adverso llevó a la finalización del tratamiento.

En el plan de gestión de riesgos de la EMA se han identificado como eventos de especial interés: síndrome mielodisplásico, desarrollo de nuevas neoplasias primarias y neumonitis. En el estudio POLO no se detectaron síndromes mielodisplásicos ni nuevas neoplasias primarias. Sí se detectó un evento de neumonitis, que fue considerado no grave, de intensidad leve a moderada, y se resolvió sin requerir discontinuación del tratamiento.

Frente a FOLFIRINOX y 5-FU/LV

En el estudio PRODIGE 35-PANOPTIMOX(11) se observó una mayor toxicidad, principalmente en forma de neurotoxicidad de grados 3-4, en los brazos que contenían platino (10% en el brazo A, basado en FOLFIRINOX 6 meses, y 19% en el brazo B, basado en 4 meses de tratamiento con FOLFIRINOX seguido de tratamiento de mantenimiento en pacientes controlados con leucovorín (LV) y 5-FU siguiendo el esquema LV5FU2 y reintroducción de tratamiento con FOLFIRINOX tras la progresión). La duración mediana del tratamiento de mantenimiento en el brazo B fue de 3,3 meses (rango: 0,03-22,6). En el estudio POLO, la mediana de tratamiento con olaparib (medida por el tiempo desde la aleatorización hasta la finalización del tratamiento o muerte) fue de 7,2 meses.

En el estudio PRODIGE 35-PANOPTIMOX, la tasa de neuropatía de grados 3-4 fue superior en el brazo B, probablemente debido a la exposición a una mayor dosis acumulativa de oxaliplatino. En el estudio POLO, no obstante, los eventos adversos de grados 3-4 más frecuentes fueron anemia (17,4% vs 11% en el brazo de placebo) y fatiga (13% vs 6,6% en el brazo de placebo).

Sin embargo, es importante considerar que no hay comparaciones directas ni indirectas ajustadas que permitan una evaluación comparativa fiable del perfil de seguridad de olaparib frente a la FOLFIRINOX y 5-FU/LV. Así mismo, los estudios POLO y PRODIGE 35-PANOPTIMOX presentan diseños diferentes, y en el estudio PRODIGE 35-PANOPTIMOX no se consideraron de forma específica los pacientes con mutación germinal en genes BRCA. Además, como se ha comentado previamente, no está disponible la publicación completa de este estudio.

Valoración del beneficio clínico

En el estudio POLO que sustenta la indicación de olaparib como tratamiento de mantenimiento en cáncer de páncreas, la SG fue una variable secundaria y no mostró, con una madurez de los datos del 69% (16) diferencias significativas. La diferencia de 3,6 meses en SLP, la

variable principal del estudio, fue estadísticamente significativa. Los tratamientos de mantenimiento tienen como objetivo el retraso en la progresión de la enfermedad (variable principal del estudio POLO) y con ello retrasar la quimioterapia sin comprometer la calidad de vida (20). Este punto es importante para valorar el beneficio clínico en tratamientos que prolongan la SLP sin observarse un incremento de la SG. En el estudio POLO no se observaron diferencias clínicamente significativas en términos de calidad de vida con respecto al placebo. No obstante, hay que tener en cuenta que, como se ha dicho, se permitió que los pacientes continuasen su esquema de tratamiento sin platino, y no queda claro cómo se balanceó en los dos brazos de tratamiento el número de ciclos de quimioterapia para asegurar que la exposición fuese similar, y la información sobre tratamientos previos y modificaciones posteriores no se recogió de forma exhaustiva. Por tanto, no es posible realizar una comparación directa con el estándar de tratamiento actual en términos de calidad de vida. Tampoco se conoce el impacto real de olaparib en calidad de vida en el grupo de pacientes que no continuó la línea de tratamiento inicial sin platino frente a los pacientes que sí continuaron el tratamiento.

En términos de beneficio clínico deberían considerarse también los eventos adversos de grado 3-4 más frecuentes: en el brazo de olaparib fueron anemia (17,4%, de los cuales un 16,5% requirieron transfusión) y fatiga (13%). Igualmente, también podría considerarse relevante la diferencia, estadísticamente significativa, de 4 meses en el tiempo hasta la segunda progresión o muerte desde la aleatorización (SLP-2), que es congruente con el retraso hasta el inicio del primer tratamiento siguiente o muerte. En este sentido, retrasar el inicio de una segunda línea de tratamiento, considerando su potencial toxicidad y la escasez de alternativas terapéuticas en este grupo de pacientes, puede redundar en un beneficio para los pacientes. No obstante, no se realizó ajuste para comparaciones múltiples en el análisis de variables secundarias del estudio, y por el momento los datos de las variables secundarias, incluida la evaluación de la calidad de vida previamente comentada, deben tomarse con precaución y como no definitivos. Todos estos resultados deben además ponerse en el contexto de que el estudio POLO fue un estudio comparativo frente a placebo y no provee evidencia directa comparativa del beneficio clínico añadido en términos de eficacia y seguridad que olaparib, administrado como régimen de mantenimiento, podría aportar frente a la continuación del tratamiento de primera línea y el inicio de tratamiento de segunda línea tras la progresión.

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Aplicando la escala ESMO v.1.1 de magnitud de beneficio clínico, con beneficio en SLP (variable principal) pero no demostrado en SG (análisis final de SG), ni en calidad de vida, y con un mejor perfil de toxicidad que las alternativas terapéuticas (considerando la continuación del tratamiento de primera línea con FOLFIRINOX como alternativa, y su mayor incidencia de

neuropatía periférica), se obtendría una valoración de 3 en una escala de 1 a 5 (donde los grados 4 y 5 se corresponderían con un beneficio clínico de magnitud sustancial). La necesidad de transfusiones de hemáties por anemia con olaparib, así como la incidencia de fatiga de grados 3-4, parecen perjuicios relevantes a tener en cuenta, aunque no se encuentran contempladas como tal en la escala analizada.

DISCUSIÓN

En la actualidad el estándar de tratamiento en primera línea del cáncer de páncreas es la combinación FOLFIRINOX o gemcitabina + nab-paclitaxel, administradas hasta progresión, y es muy frecuente en práctica clínica que la primera opción de tratamiento sea FOLFIRINOX. Este régimen de tratamiento, no obstante, se caracteriza por su elevada toxicidad a expensas, principalmente, de neuropatía sensitiva de grados 3-4 atribuida al tratamiento con platino, conllevando en muchos casos la finalización del tratamiento por toxicidad inaceptable. Una vez finalizado el tratamiento, se puede iniciar un periodo intermedio de seguimiento y control, y tras la progresión del paciente, se puede considerar una opción de tratamiento de segunda línea, aunque las alternativas terapéuticas en este escenario son escasas. Se puede iniciar tratamiento con gemcitabina, gemcitabina + nab-paclitaxel o gemcitabina + cisplatino (18), aunque no hay evidencias consistentes del perfil de eficacia y seguridad de estas alternativas en este escenario.

Actualmente en las guías americanas del National Comprehensive Network (NCCN, versión 2 de 2021) se consideran las siguientes opciones: continuar el tratamiento de primera línea; la introducción de olaparib para pacientes con mutaciones germinales en BRCA1/2; la introducción de otro tratamiento de mantenimiento; la inclusión del paciente en un ensayo clínico; o la discontinuación del tratamiento hasta la progresión. En las guías de la SEOM se indica que los datos actuales favorecen un enfoque basado en una primera línea de quimioterapia seguida de mantenimiento con Olaparib en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico con mutaciones gBRCA 1/2 (I, A) (6).

Dado que los pacientes con cáncer de páncreas suelen progresar precozmente tras la finalización del tratamiento de primera línea, la introducción de tratamientos de mantenimiento que puedan retrasar la progresión y el inicio de una segunda línea de tratamiento resulta clínicamente relevante. Es en este escenario en el que se enmarcaría la evaluación del beneficio terapéutico de olaparib.

El estudio POLO fue el ensayo clínico pivotal en el que se basó la aprobación de olaparib. En el estudio POLO se incluyeron pacientes con cáncer de páncreas metastásico que hubieran recibido tratamiento de primera línea con un régimen basado en platino durante al menos 16 semanas y no hubieran presentado progresión. En el estudio un 83,8% de los pacientes recibió FOLFIRINOX o un esquema modificado como primera línea de tratamiento. Por tanto, la

población incluida en el estudio POLO refleja el perfil de pacientes tratado en la práctica clínica habitual que podría ser elegible para tratamiento de mantenimiento, lo que corresponde a un grupo muy seleccionado de pacientes con menor edad que la habitual, excelente estado general (mayoría de ECOG 0) y sin contraindicaciones para la administración de un esquema más tóxico. Sin embargo, hay que considerar que dentro del criterio de haber recibido tratamiento de primera línea con un régimen basado en platino durante al menos 16 semanas y no haber presentado progresión se pueden englobar dos escenarios posibles: Pacientes que han presentado toxicidad a platino, y en los que se puede considerar bien mantener el resto de quimioterápicos del esquema FOLFIRINOX, o el inicio de un nuevo tratamiento de mantenimiento; y pacientes que no han progresado ni han presentado toxicidad y que podrían continuar el tratamiento con FOLFIRINOX hasta una duración total de alrededor de 6 meses. En el ensayo clínico PRODIGE4/ACCORD (7) la proporción de pacientes que presentó neuropatía fue del 9%. A pesar de que este tipo de evento adverso es mal tolerado y conlleva en muchos casos la discontinuación del tratamiento, se puede asumir que podría haber una proporción relevante de pacientes que no haya presentado progresión ni toxicidad con FOLFIRINOX y que pueda continuar con este tratamiento hasta los 6 meses, especialmente en pacientes con mutaciones de gBRCA1/2, en los que la eficacia del tratamiento es mayor. Aunque, como se ha expuesto anteriormente, ésta es la limitación fundamental del estudio para su traslación a la práctica clínica, deben ponerse en contexto con la dificultad de mantener tratamientos prolongados con este esquema o con esquemas reducidos. En este sentido, los datos comunicados sobre la duración del tratamiento previo no son demasiado diferentes a los del estudio ACCORD. Así, la mediana de ciclos de FOLFIRINOX administrada en el estudio POLO fue de 9 en ambos brazos de tratamiento frente a los 10 del estudio ACCORD. Igualmente, la mediana de SLP en la rama de FOLFIRINOX del estudio ACCORD fue de 6,4 meses, una cifra solo ligeramente superior a los 5 meses de mediana de SLP para la primera línea en los dos brazos del estudio POLO.

Como ya se ha expuesto en el apartado de beneficio clínico, en el ensayo clínico POLO se observaron diferencias significativas de la variable principal, SLP (incremento de 3,6 meses), sin beneficio en SG ni en calidad de vida, mantenida a lo largo del estudio, y con aumento significativo de SLP-2 que implicó una prolongación del tiempo hasta la siguiente línea de tratamiento, aunque las comparaciones de calidad de vida y SLP-2 no estaban ajustadas para comparaciones múltiples.

Como también se ha expuesto en detalle en la sección introductoria, estos datos deben ponerse en contexto con el impacto que en la práctica clínica ha tenido el estudio fase II aleatorizado PRODIGE 35-PANOPTIMOX(9), en el que el brazo A de seis meses con FOLFIRINOX, que podría equivaler al estándar actual (4), mostró resultados similares en SG (10,1 vs 11,2 meses) y SLP (6,3 vs 5,7 meses) a los del brazo B, que correspondería a un esquema de mantenimiento con 5-FU y LV hasta progresión, aunque reintroduciendo el tratamiento con FOLFIRINOX en ese

momento. En el estudio POLO la mediana de SLP fue de 7,4 en el brazo de tratamiento de mantenimiento con olaparib, si bien este dato no es comparable porque el punto de partida es el de la aleatorización tras al menos 16 semanas de tratamiento mientras que en el estudio PRODIGE35/PANOPTIMOX es el inicio de la primera línea. Las cifras de SG, de 19 meses en el brazo de olaparib y 19,2 meses en el de placebo, claramente superior a la comunicada en estudios de primera línea, probablemente reflejan el carácter muy seleccionado de los pacientes (sin progresión en las primeras 16 semanas) y quizá un mejor pronóstico de los portadores de mutaciones en gBRCA1/2 cuando reciben tratamiento con platino. Tampoco son totalmente comparables los resultados de toxicidad, con una mayor neurotoxicidad de grados 3-4 en los brazos que contenían platino (10% en el brazo A y 19% en el brazo B) del estudio PRODIGE 35-PANOPTIMOX, frente a la anemia (17,4%, de los cuales un 16,5% requirieron transfusión) y la fatiga (13%) en el estudio POLO. No hay datos de calidad de vida del estudio PRODIGE 35-PANOPTIMOX, mientras que en el estudio POLO la calidad de vida global no mostró diferencias entre ambos brazos de tratamiento y tampoco fue significativa la diferencia en el tiempo al deterioro clínico significativo. Dado que en el estudio POLO se comparó frente a la opción de no dar tratamiento (placebo), es posible que estos eventos adversos fueran compensados por el retraso a la progresión de la neoplasia. Sin embargo, debido a las limitaciones señaladas anteriormente en cuanto al registro y control de las líneas iniciales de tratamiento y sus modificaciones posteriores, y su heterogeneidad inherente,

no resulta posible realizar una comparación directa formal con el estándar de tratamiento actual en términos de calidad de vida, ni conocer el impacto real del tratamiento en calidad de vida en el grupo de pacientes que no continuó tratamiento quimioterápico inicial frente al que sí continuó dicho tratamiento.

También debe tenerse en cuenta que la prolongación de la quimioterapia con o sin platino, de acuerdo a la práctica clínica habitual, implica la administración intravenosa, una mayor frecuentación del hospital y probablemente una mayor toxicidad que la de olaparib, como muestran otros estudios en los que el fármaco se ha comparado directamente frente a quimioterapia en otras neoplasias.

La comparación entre ambos estudios está también limitada porque la variable principal fue diferente, la comparación en el estudio POLO se realizó frente a placebo y en el estudio PRODIGE 35-PANOPTIMOX, que además es un ensayo en fase II no publicado, no se consideraron de forma específica los pacientes con mutación germinal en genes BRCA. Las comparaciones indirectas tampoco son posibles porque las poblaciones de ambos estudios no son equivalentes (tratamiento inicial frente a población previamente seleccionada por la respuesta o estabilización prolongada con el tratamiento). Por tanto, resulta difícil establecer comparaciones indirectas entre el tratamiento de 6 meses con FOLFIRINOX, el mantenimiento con LV5FU2 y el mantenimiento con olaparib, si bien es relevante su consideración dado que esta estrategia es de

uso habitual asistencia y es aceptada como una opción razonable por todas las guías de práctica clínica. Con los datos disponibles no es posible determinar qué beneficio habría tenido el tratamiento en comparación con la continuación de la quimioterapia hasta progresión o toxicidad. Así mismo, tampoco se dispone de datos de comparaciones directas entre mantenimiento con olaparib y otros regímenes de mantenimiento. Esta limitación es, de hecho, recogida por la guía de práctica clínica americana (ASCO), que plantea las dos opciones como alternativas (con nivel de evidencia bajo y grado de recomendación moderado) y establece que la decisión de continuar el tratamiento con quimioterapia o realizar el mantenimiento con olaparib en pacientes sensibles a platino debe basarse en una discusión entre el paciente y el oncólogo médico, incluyendo la consideración de si se ha obtenido la máxima respuesta y el *plateau* de la respuesta con quimioterapia, el grado de toxicidad acumulada, las preferencias del paciente, la conveniencia, la toxicidad, los objetivos del tratamiento, el coste y la evidencia clínica, incluyendo la falta de beneficio demostrado en SG en el estudio POLO (21).

Por otra parte, en relación con la traslación a la práctica clínica de los resultados y la aplicabilidad práctica, debe destacarse que olaparib sólo se ha estudiado en pacientes que presenten mutaciones germinales en genes BRCA1/2, bajo la evidencia de que los pacientes que presenta esta mutación son sensibles al tratamiento con platino y a los inhibidores de PARP. En la práctica clínica estas mutaciones son poco frecuentes, y precisan de la realización de test genéticos para su detección. Si bien en USA estos test son de rutina, y tanto en la guía ASCO como en las guías de la NCCN, versión 2 de 2021 se indican previo al inicio del tratamiento, en Europa y en España no son de rutina (salvo en pacientes con antecedentes familiares en los que está protocolizado a nivel hospitalario), y esto implicaría un mayor coste asociado al tratamiento, además de la dificultad implícita para encontrar pacientes potencialmente elegibles para el tratamiento en práctica habitual. Como contrapartida, este hecho supone la existencia de un biomarcador claro que permite identificar para el tratamiento a una población que como máximo supondría un 4% de los pacientes con cáncer de páncreas, y que probablemente es inferior dado el requerimiento de no progresión con platino y buena situación funcional.

En resumen, si bien es cierto que existe una necesidad clínica no cubierta en la indicación estudiada, con las limitaciones metodológicas señaladas anteriormente y los datos disponibles para olaparib, por el momento es difícil posicionar su beneficio clínico con respecto al estándar actual de tratamiento. Teniendo en cuenta que no se dispone de comparaciones directas ni indirectas ajustadas que permitan cuantificar el beneficio clínico de olaparib frente al mantenimiento de tratamiento de primera línea con o sin platino, que sería el comparador actualmente estándar en el tratamiento de la patología. Así mismo, a pesar de la respuesta observada en términos de SLP y duración de la respuesta, en el estudio POLO no se observó mejora ni en SG ni en calidad de vida. Por tanto, el

mantenimiento con olaparib podría ser considerado una opción adicional en pacientes sensibles a platino tras una valoración individualizada y una toma de decisiones conjunta con el oncólogo.

CONCLUSIÓN

Olaparib ha demostrado, en un ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio POLO), una mejora significativa de SLP, con un HR 0,531; IC95% 0,346-0,815, y una diferencia de 3,6 meses frente a placebo (7,4 vs. 3,8 meses) como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de páncreas avanzado con mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y/o *BRCA2* que sean sensibles a quimioterapia basada en platino tras un tratamiento de al menos 16 semanas. Sin embargo, no ha demostrado un beneficio en SG (variable secundaria) frente a placebo (HR 0,83 IC 95: 0,56-1,22; p=0,3487 en el análisis final). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta el inicio de primer o segundo nuevo tratamiento o muerte (medianas de 8,6 meses (IC 95%: 6,21 -12,45) y 5,7 meses (IC 95%: 4,17 - 6,34) en los brazos de olaparib y placebo, respectivamente; HR de 0,496 (IC 95%: 0,324, 0,760), y en el tiempo hasta la discontinuación del tratamiento o muerte (medianas de 7,2 (5,52, 10,84) y 3,8 (3,55, 4,80) en los brazos de olaparib y placebo, respectivamente. La diferencia en la duración de la respuesta al tratamiento fue de 24,9 meses en el brazo de olaparib y de 3,7 meses en el brazo de placebo. Sin embargo, no se realizó ajuste para comparaciones múltiples en el análisis de variables secundarias del estudio, y por tanto estos resultados deben interpretarse como no definitivos. Así mismo, no se encontraron diferencias significativas en calidad de vida ni en el tiempo al deterioro clínico. Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas comentadas en secciones anteriores no es posible realizar una comparación directa con el estándar de tratamiento actual en términos de calidad de vida, ni conocer el impacto real del tratamiento en calidad de vida en el grupo de pacientes que no continuó tratamiento quimioterápico inicial, frente al que sí continuó dicho tratamiento sin platino.

En cuanto a toxicidad, los eventos adversos de grado 3-4 más frecuentes en el brazo de olaparib fueron anemia (17,4%, de los cuales un 16,5% requirieron transfusión) y fatiga (13%). En general, el perfil de toxicidad fue comparable con el perfil de toxicidad de olaparib en otras indicaciones. No se dispone de comparaciones directas ni indirectas ajustadas que permitan comparar el perfil de seguridad de olaparib frente al mantenimiento de tratamiento de primera línea con o sin platino.

Hasta el momento no existe otro medicamento aprobado específicamente para la indicación de mantenimiento del cáncer de páncreas metastásico. La ausencia de comparador y el uso de una variable de eficacia subrogada limitan la interpretación de los resultados. Con los datos disponibles, se puede concluir que en el pequeño grupo de pacientes con cáncer de páncreas metastásico portadores de mutaciones gBRCA1/2 que hayan sido tratados sin progresión con

report-variation_en.pdf

16. Golan T, Hammel P, Reni M, Cutsem EV, Macarulla T, Hall MJ et al. Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(3_suppl (abstract)):378–378.
17. Al. HP et. Health-related quality of life in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance Olaparib. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1959–68.
18. Hammel P et al. Maintenance therapies in metastatic pancreatic cancer: present and future with a focus on PARP inhibitors. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1–9.
19. NICE. Guidance. Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive metastatic pancreatic cancer after initial platinum-based chemotherapy [ID1518] [Internet]. [cited 2021 May 7]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10504>
20. Khalique S, Hook JM LJ. Maintenance therapy in ovarian cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014;26(5):521–8.
21. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, Conroy T, Copur MS, Crane CH et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38:3217–30.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Joaquín Sáez Peñataro. Servicio de Farmacología Clínica, Área del Medicamento, Hospital Clínic de Barcelona

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Digestivo, renal y próstata.

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

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

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES			
Nombre	Olaparib	FOLFIRINOX (Leucovorin, Fluorouracilo, Irinotecan, Oxaliplatino)	5-FU + LV
Presentación	Comprimidos 100 y 150 mg	Leucovorín: Solución inyectable o para perfusión Fluorouracilo: Solución inyectable o para perfusión Irinotecan: Concentrado para solución para perfusión Oxaliplatino: Concentrado para solución para perfusión	Fluorouracilo Leucovorin
Posología	300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día.	Esquema FOLFIRINOX (6 meses): Oxaliplatino, 85 mg/m ² de superficie corporal; irinotecan, 180 mg/m ² ; leucovorin, 400 mg/m ² ; y fluorouracilo, 400 mg/m ² en bolus seguido de 2.400 mg/m ² dado en infusión continua de 46 horas, cada dos semanas	Esquema LV5FU2: Infusión de leucovorín de 2 horas a dosis de 200 mg/m ² seguido de 5-FU en bolus a dosis de 400 mg/m ²
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Leucovorín: Sí Fluorouracilo: Sí Irinotecan: No Oxaliplatino: No	Leucovorín: Sí Fluorouracilo: Sí
Efectos adversos	Anemia, neutropenia, fatiga/astenia, leucopenia, trombocitopenia, otros	Para la combinación FOLFIRINOX: Neutropenia, leucopenia, astenia y neuropatía periférica	Neutropenia y otros efectos de quimioterapia Mucositis (estomatitis, esofagitis, faringitis, proctitis), anorexia, diarrea acuosa, náuseas, vómitos
Utilización de recursos*	Test BRCA Oral, atención farmacéutica	Administrado en hospital de día	Administrado en hospital de día
Conveniencia**	Vía de administración oral	Vía de administración iv	Vía de administración iv
Otras características diferenciales	iPARP Solo en gBRCAm	Leucovorín: metabolito activo del ácido folínico Fluorouracilo: Análogo de pirimidinas, antimetabolito Irinotecan: derivado semisintético de la camptotecina, que actúa como inhibidor específico de la ADN topoisomerasa I Oxaliplatino: Derivado de platino	Leucovorín: metabolito activo del ácido folínico Fluorouracilo: Análogo de pirimidinas, antimetabolito

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados

Tabla A2A. Resultados.					
Resultado principal SLP (según SRI)	Olaparib N=92	Placebo N=62	HR (IC95%)	p	RRR instan- táneo (IC95%)
Eventos	60 (65,2)	44 (71,0)	HR 0,531 (IC95 0,346 a 0,815)	0,0038	46,9% (18,5 a 65,4)
Medianas	7,4 meses	3,8 meses	3,6 meses
Probabilidad de SLP a 6 meses*	53,0%	23,0%	30%
Resultado secundario SG (análisis final)	N= 92	N=62	HR (IC95%)	p	RRR instan- táneo
Eventos	41 (44,6%)	30 (48,4%)	HR 0,906 (0,563 a 1,457)	0,6833	19,4% (-45,7 a 43,7)
Medianas	18,9 meses	18,1 meses	0,8 meses
Resultado secundario Tiempo hasta la segunda progresión o muerte desde la aleatorización (SLP2)	N= 92	N=62	HR (IC95%)	p	RRR instan- táneo
Eventos	41 (44,6)	30 (48,4)	HR 0,755 (0,464, 1,230)	0,2597	24,5% (-23 a 53,6)
Medianas	13,2 meses	9,2 meses	4 meses
Resultado secundario Tiempo hasta el inicio del primer tratamiento	N= 92	N=62	HR (IC95%)	p	RRR instan- táneo
Eventos	58 (63,0)	46 (74,2)	HR 0,496 (0,324, 0,760)	0,0013	50,4% (24 a 67,6)
Medianas	8,6 meses	5,7 meses	2,9 meses
Resultado secundario Tasa de respuesta (confirmada)	N= 92	N=62	Odds ratio (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Tasa de Respuestas Globales (%)	23,1	11,5	ORR 2,30 (0,89, 6,76)	0,1028	8,62 (4,55 a 88,68)
Respuesta completa	2 (2,2)	0 (0)			
Respuesta parcial	18(19,6)	6 (9,7)			
(*) Probabilidades acumuladas (Kaplan-Meier)					

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para SLP (SRI) – análisis final

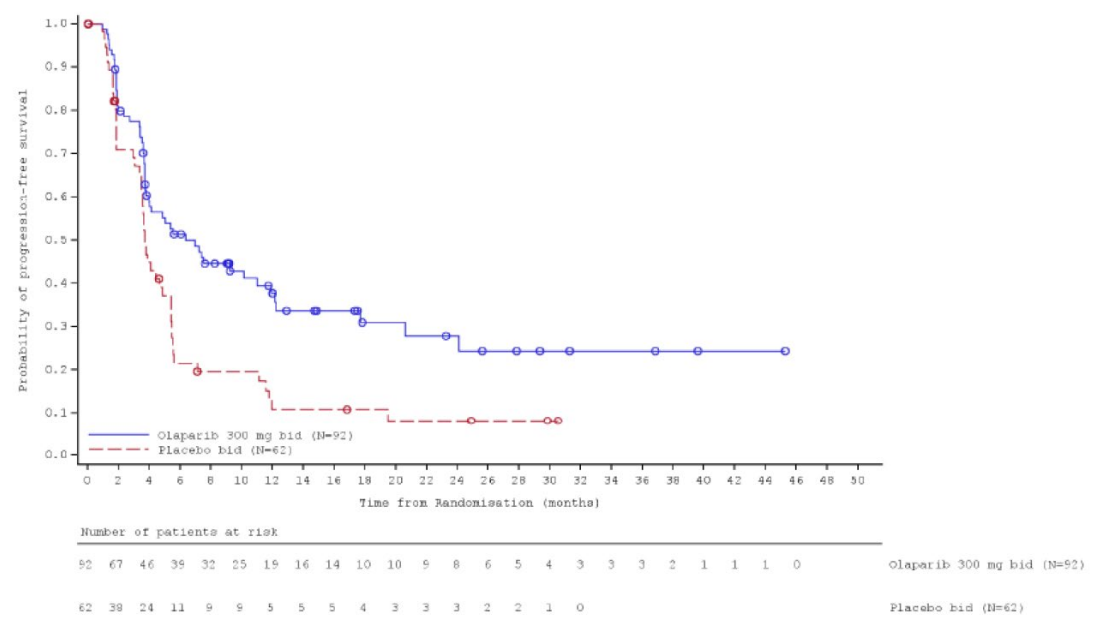
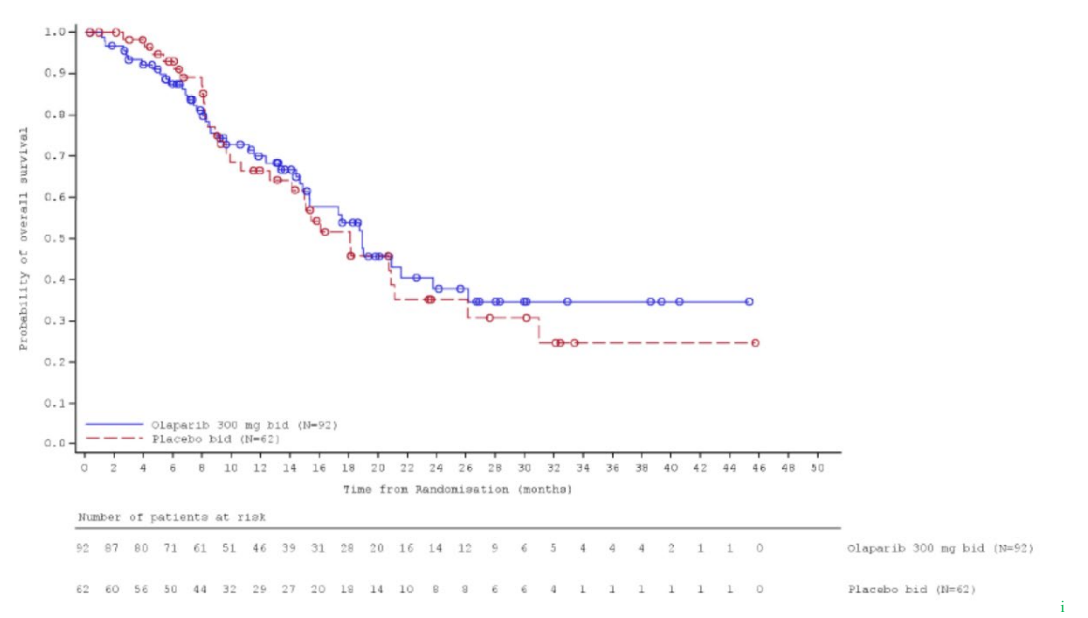


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para SG (ITT) – análisis final



ⁱ Lynparza. Type II variation Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0036 [Internet]. [cited 2021 May 7]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation_en.pdf