

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

OLAPARIB EN EL TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS METASTÁSICO CON MUTACIÓN GERMINAL EN *BRCA1/2*

1. RESUMEN

El cáncer de páncreas exocrino es una enfermedad sistémica desde el diagnóstico. La resección quirúrgica con intención curativa sólo es posible en el 15-20% de los casos y la supervivencia a los cinco años tras la cirugía oscila entre el 10-30%, según la presencia o no de afectación ganglionar. En los pacientes con enfermedad metastásica, los tratamientos de primera línea de quimioterapia ofrecen una mediana de supervivencia libre de progresión de aproximadamente 6 meses, y menos del 10% de los pacientes están vivos a los 5 años del diagnóstico inicial.

A nivel mundial, el cáncer de páncreas es la séptima causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres según la base de datos GLOBOCAN 2018. (1) En el cáncer de páncreas la mortalidad es paralela a su incidencia, y ambas son crecientes en los últimos años. En España, según el informe de cifras de cáncer SEOM 2020, se produjeron 7.132 fallecimientos por cáncer de páncreas en 2018, siendo la tercera causa de muerte por cáncer más frecuente, tras el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal. (2) La incidencia estimada de cáncer de páncreas en España en 2020 es de 8.338 nuevos casos diagnosticados (3% del total de los casos de cáncer, exceptuando tumores de piel no melanoma).

La edad es un factor de riesgo, siendo raro el diagnóstico en menores de 45 años y aumentando progresivamente la incidencia desde esa edad. La mayoría de los casos se diagnostican en mayores de 65 años, y un tercio por encima de los 75 años. La incidencia es mayor en hombres que en mujeres (ratio hombre-mujer de 1,3:1). Al consumo de tabaco se atribuyen el 20-30% de los casos de cáncer de páncreas, por lo que es la causa prevenible más frecuente. También se ha relacionado con la glucemia elevada en ayunas, la diabetes mellitus, la obesidad y el sobrepeso (incremento del índice de masa corporal), el sedentarismo, el alcohol, la dieta rica en grasas y carne roja y pobre en verduras, la exposición a ciertas sustancias químicas, la enfermedad

periodontal, la infección por *Helicobacter pylori*, la fibrosis quística, la pancreatitis crónica y las lesiones quísticas pancreáticas, entre otros.

Entre el 5-10% de los casos de cáncer de páncreas tienen historia familiar de cáncer. Mutaciones en línea germinal en genes de susceptibilidad a cáncer no son raras en pacientes con cáncer de páncreas, incluso en ausencia de historia familiar de cáncer de páncreas. Las guías de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan el estudio genético en línea germinal en los pacientes con cáncer de páncreas, independientemente de su historia familiar, si un resultado informativo puede beneficiar directamente al paciente o a sus familiares. (3,4)

Del 4-7% de los pacientes con cáncer de páncreas tiene una mutación germinal en los genes *BRCA1* o *BRCA2*. Estos genes están localizados en los cromosomas 17q y 13q, respectivamente. Inicialmente se relacionaron con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, aunque posteriormente se han asociado con riesgo elevado de otros cánceres, como cáncer de próstata, cáncer gástrico, melanoma, etc. El espectro de mutaciones es similar para los genes *BRCA1* y *BRCA2*, siendo las más frecuentemente identificadas las mutaciones *frameshift* (70%) y las *nonsense* (10%), aunque las *missense* también constituyen aproximadamente el 10%. Algunas de estas alteraciones son “variantes de significado incierto”. Otros tipos de alteraciones, que son relativamente raras, son mutaciones en sitios de *splicing* y grandes reordenamientos.

Los genes *BRCA1* y *BRCA2* tienen un papel importante en mantener la estabilidad del genoma y la reparación del daño al ADN, a través de la reparación recombinación homóloga (HRR, de sus siglas en inglés). Otros genes que también intervienen en la HRR son *PALB2*, *ATM*, *BAP1*, *BARD1*, *BLM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FAM175A*, *FANCA*, *FANCC*, *NBN*, *RAD50*, *RAD51*, *RAD51C* y *RTEL1*.

Las células con deficiencia HRR son particularmente susceptibles si se producen daños de doble cadena del ADN. Por este motivo, las células con deficiencia HRR son más sensibles a la quimioterapia basada en platino, que provoca roturas de doble cadena del ADN. Al igual que lo son a fármacos que actúan en la vía de respuesta al daño del ADN, incluyendo los inhibidores de *poly(ADP-ribose) polymerase* (PARP), como olaparib.

La actividad de PARP es esencial en la reparación de roturas de cadena única del ADN por la vía de escisión-reparación de bases, que es la principal vía de reparación de las roturas de cadena única del ADN en las células con deficiencia HRR. Las células con

mutaciones en genes que provocan deficiencia HRR, como las mutaciones patogénicas de genes *BRCA1* y *BRCA2*, tras el tratamiento con inhibidores de PARP, no reparan adecuadamente las roturas del ADN que ocurren, lo que conduce a la muerte celular que se conoce como “letalidad sintética”.

Los inhibidores de PARP se han estudiado más ampliamente en cáncer de ovario y cáncer de mama en pacientes con deficiencia HRR. En cáncer de páncreas metastásico y mutación germinal en los genes *BRCA1* o *BRCA2*, se han obtenido datos del estudio POLO que evaluó el papel del tratamiento de mantenimiento con el inhibidor de PARP, olaparib, administrado tras un periodo inicial de tratamiento con quimioterapia basada en platino.

2. TÍTULO:

Lynparza (Olaparib) para su uso en cáncer de páncreas metastásico en paciente con mutación en *BRCA1/BRCA2*.

3. FECHA DE EVALUACIÓN

Febrero 2021.

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

Según la ficha técnica, con fecha de la última renovación de 01 de octubre de 2019, (5) Lynparza está indicado en:

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para el:

- tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación *BRCA1* y *BRCA2* (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.
- tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a

platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de mama

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

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

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

Cáncer de páncreas

Lynparza está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mutaciones germinales en *BRCA1/2* que tienen adenocarcinoma de páncreas metastásico, 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.

Cáncer de próstata

Lynparza está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y mutaciones *BRCA1/2* (línea germinal y/o somática) que han progresado tras terapia previa que incluyera un nuevo agente hormonal.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

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

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Grading Scale (ESMO-MCBS) utiliza el formulario de evaluación 2b para Olaparib en cáncer de páncreas, ya que se trata de una terapia no curativa y que el objetivo principal del ensayo POLO (6) fue la supervivencia libre de progresión (SLP), siendo la mediana de SLP con el tratamiento estándar ≤ 6 meses.

En esta situación, la magnitud preliminar del beneficio clínico es grado 3, basada en que la HR fue ≤ 0.65 y la ganancia en SLP $\geq 1,5$ meses. En concreto en el estudio POLO, el límite inferior del intervalo de confianza al 95% (IC 95%) basado en la HR observada para la SLP o muerte fue de 0,35 (HR 0,53; IC 95%, 0,35-0,82) y la ganancia en la mediana de SLP en el grupo de tratamiento con Olaparib frente al grupo con placebo fue de 3,6 meses (7,4 meses versus 3,8 meses).

En el contexto no curativo, el informe final de grado debe ser ajustado teniendo en cuenta la toxicidad, la ventaja de supervivencia, la magnitud del efecto y la calidad de vida cuando sea aplicable. En el estudio POLO, el tratamiento con Olaparib no se asoció a un incremento significativo de toxicidades importantes respecto al tratamiento control con placebo. Los datos disponibles no demostraron beneficio en la supervivencia global (SG) y la calidad de vida, que fue un objetivo secundario del estudio, no demostró mejoría al compararlo con placebo.

Por último, es importante notar que, siguiendo las indicaciones del formulario de evaluación 2b, se debe aplicar un ajuste adicional y disminuir un nivel el grado determinado previamente dado que el Olaparib SOLO ha demostrado un efecto en SLP, no hay datos de beneficio en SG y no ha demostrado una mejoría en la calidad de vida. Por otro lado, se debe subir un nivel en la valoración puesto que la magnitud del efecto en SLP al año es superior al 10%.

En conclusión, la magnitud final del beneficio clínico, ajustado por toxicidad y calidad de vida, es **GRADO 3**.

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

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

El ensayo clínico POLO evaluó la eficacia y la seguridad de Olaparib como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de páncreas metastásico con mutaciones *BRCA1* y/o *BRCA2* en la línea germinal. Se trata de un ensayo clínico en fase III, aleatorizado, doble ciego, con una razón de aleatorización 3:2 entre el tratamiento con Olaparib (comprimidos de 300 mg 2 veces al día en monoterapia) frente a placebo. Los pacientes debían estar sin progresión durante la primera línea de tratamiento con quimioterapia basadas en platino.

En cuanto al diseño del estudio POLO, cabe destacar que los pacientes se aleatorizaron sin que hubiera progresión tumoral tras 16 semanas de tratamiento con primera línea de quimioterapia. La quimioterapia se suspendía antes de la aleatorización y los pacientes pasaban a recibir placebo (rama control) u Olaparib (rama experimental). Este aspecto resulta reseñable porque habitualmente la primera línea de quimioterapia en cáncer de páncreas metastásico continúa hasta progresión, toxicidad inaceptable o muerte del paciente. Por ejemplo, en el estudio ACCORD-11 que comparó el esquema FOLFIRINOX con gemcitabina en primera línea, se recomendó un tratamiento de al menos 6 meses en los pacientes que tuvieran respuesta, y la mediana de número de ciclos de tratamiento administrados fue de 10 (rango de 1 a 47) en el grupo de FOLFIRINOX y 6 (rango de 1 a 26) en el grupo de gemcitabina. (7) La estrategia de “*stop and go*” para disminuir la toxicidad de esquemas como FOLFIRINOX, sobre todo con la discontinuación de oxaliplatino por neurotoxicidad, todavía está en evaluación, pendiente de ensayos fase III (el mantenimiento con 5-fluorouracilo modulado con leucovorin se estudió en el ensayo fase II PRODIGE 35-PANOPTIMOX); como alternativa se podría discontinuar oxaliplatino y continuar con FOLFIRI hasta la progresión (8–10). Estas observaciones sobre el diseño del estudio POLO, en el que el grupo control es placebo, generan una dificultad importante para poder extrapolar las estimaciones del beneficio clínico en SLP del Olaparib a la práctica clínica habitual, en la que los pacientes se mantienen en un régimen con quimioterapia hasta progresión o toxicidad inaceptable.

A continuación, se analizan críticamente otros aspectos metodológicos relevantes, el análisis estadístico y los resultados del estudio POLO (6).

Tamaño muestral y población a estudio

El estudio realizó un intenso cribado de 3315 pacientes en 119 centros de 12 países. Se determinó que sólo 247 (7,5%) pacientes tuvieron mutaciones *BRCA* en línea germinal (49 con mutación conocida antes del cribado de elegibilidad para el ensayo). De estos sólo pudieron ser aleatorizados 154 pacientes. Este flujo de pacientes tan restrictivo refleja lo estricto de los criterios de inclusión y exclusión, que derivaron en una muestra de pacientes muy seleccionada. La aleatorización 3:2, mediante bloques aleatorios, no fue estratificada, con lo que se considera crucial realizar un profundo análisis de las características basales de ambos grupos con importante valor pronóstico en estos pacientes. El tratamiento asignado comenzó entre 4-8 semanas después de la última dosis de la primera línea quimioterápica y se continuó hasta evidencia radiológica de progresión (determinada por un panel centralizado ciego e independiente siguiendo criterios RECIST 1.1.) o toxicidad inaceptable. Los sobrecruzamientos de tratamiento

no fueron permitidos. Tras la progresión se permitió cualquier terapia a discreción de los investigadores.

Los criterios de inclusión más destacados:

- Los pacientes eran elegibles si tenían confirmada o se sospechaba que tenían una mutación deletérea de la línea germinal en *BRCA1* y/o *BRCA2*. El análisis de la presencia de las mutaciones se realizó mediante el uso de BRAC-Análisis (*Myriad Genetics Lab.*) centralizadamente o mediante pruebas locales que requirieron posterior confirmación por el mismo laboratorio *core* tras la aleatorización.
- Los pacientes debían haber recibido al menos 16 semanas continuadas de quimioterapia de primera línea basada en platino para cáncer de páncreas metastásico. La duración de esta primera línea no tenía ninguna acotación mientras no se evidenciara progresión de la enfermedad a criterio del investigador responsable. El componente de platino de la quimioterapia sólo podía haber sido interrumpido por motivos de toxicidad durante el periodo de 16 semanas.
- Los pacientes debían tener función renal, hepática y hematopoyética normales.

Las características más destacadas de esta población se muestran en la tabla 1.

Como se ha mencionado previamente, y atendiendo a las características de la tabla 1, se considera que la población del ensayo POLO es muy seleccionada. La mediana de edad de los pacientes fue de 57 años en ambos grupos, de Olaparib (rango de 37 a 84 años) y de placebo (rango de 36 a 75 años), incluyéndose sólo 41 pacientes con edad ≥ 65 años (30% en el grupo de Olaparib y 21% en el grupo de placebo). La edad mediana de los pacientes con cáncer de páncreas es superior a los 70 años y dos terceras partes de los pacientes tienen más 65 años al diagnóstico. Igual sucede con el *performance status* ECOG, que era de 0 en la mayoría de los pacientes (65 (71%) en el grupo de Olaparib y 38 (61%) en el grupo de placebo). La presencia de sintomatología y deterioro del estado general es frecuente en muchos de los pacientes con cáncer de páncreas metastásico. Igualmente, el criterio de inclusión de primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino es selectivo, ya que esquemas como FOLFIRINOX, que lo recibieron en alguna de sus variantes gran parte de los pacientes (79 (86%) pacientes en el grupo de Olaparib y 50 (81%) en el grupo de placebo), debido a su toxicidad, sólo se aconseja administrarlo en pacientes más jóvenes y con mejor estado general (ECOG 0-1, edad < 75 años, bilirrubinemia $< 1,5$ veces el límite superior de sus valores normales, buen estado nutricional y sin comorbilidades). (11)

Principales resultados de eficacia:

De los 154 pacientes aleatorizados, 92 fueron asignados a recibir Olaparib y 62 placebo. El análisis de eficacia se realiza por intención de tratar. En el momento del análisis principal (15 Enero 2019), 30 pacientes en el grupo de Olaparib y 8 en el grupo placebo continuaban recibiendo el tratamiento del ensayo. La mediana de seguimiento para el tiempo libre de progresión fue de 9,1 meses (rango 0-39,6) y 3,8 meses (rango 0-29,8) para los grupos de Olaparib y placebo respectivamente.

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*		
Characteristic	Olaparib (N = 92)	Placebo (N = 62)
Age at randomization — yr		
Median	57	57
Range	37–84	36–75
Age ≥65 yr at randomization — no. (%)	28 (30)	13 (21)
Male sex — no. (%)	53 (58)	31 (50)
ECOG performance status — no. (%)		
0, normal activity	65 (71)	38 (61)
1, restricted activity	25 (27)	23 (37)
Missing data	2 (2)	1 (2)
Germline <i>BRCA</i> mutation — no. (%)†		
<i>BRCA1</i>	29 (32)	16 (26)
<i>BRCA2</i>	62 (67)	46 (74)
Both <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i>	1 (1)	0
Time from diagnosis to randomization — mo		
Median	6.9	7.0
Range	3.6–38.4	4.1–30.2
First-line platinum-based chemotherapy — no. (%)‡		
FOLFIRINOX variants	79 (86)	50 (81)
Gemcitabine–cisplatin	2 (2)	3 (5)
Other platinum-based treatments	10 (11)	8 (13)
Missing data	1 (1)	1 (2)
Duration of first-line chemotherapy before randomization		
Median — mo	5.0	5.1
Range — mo	2.5–35.2	3.4–20.4
16 wk–6 mo — no. (%)	61 (66)	40 (65)
>6 mo — no. (%)	30 (33)	21 (34)
Missing data — no. (%)	1 (1)	1 (2)
Best response with first-line chemotherapy — no. (%)		
Complete or partial response	46 (50)	30 (48)
Stable disease	45 (49)	31 (50)
Missing data	1 (1)	1 (2)

El desenlace principal del estudio fue la SLP definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica según criterios RECIST 1.1, determinada por un panel centralizado ciego e independiente, o la muerte del paciente. Este análisis principal de eficacia se realizó cuando se habían alcanzado 104 eventos (68% de los 154 pacientes aleatorizados) evaluados por un panel centralizado independiente y ciego a los tratamientos asignados. La mediana de SLP en el grupo de Olaparib fue de 7,4 meses frente a los 3,8 meses en el grupo placebo, con una prueba de Log-rank significativa ($p=0,004$) y un HR 0,53 (IC 95% 0,35-0,82). Las probabilidades de SLP estimadas mediante Kaplan-Meier fueron más altas en el grupo Olaparib que en placebo desde el mes 6 (53% frente a 23% respectivamente) hasta el mes 24 (22,1 frente a 9,6 respectivamente) (Figura 1).

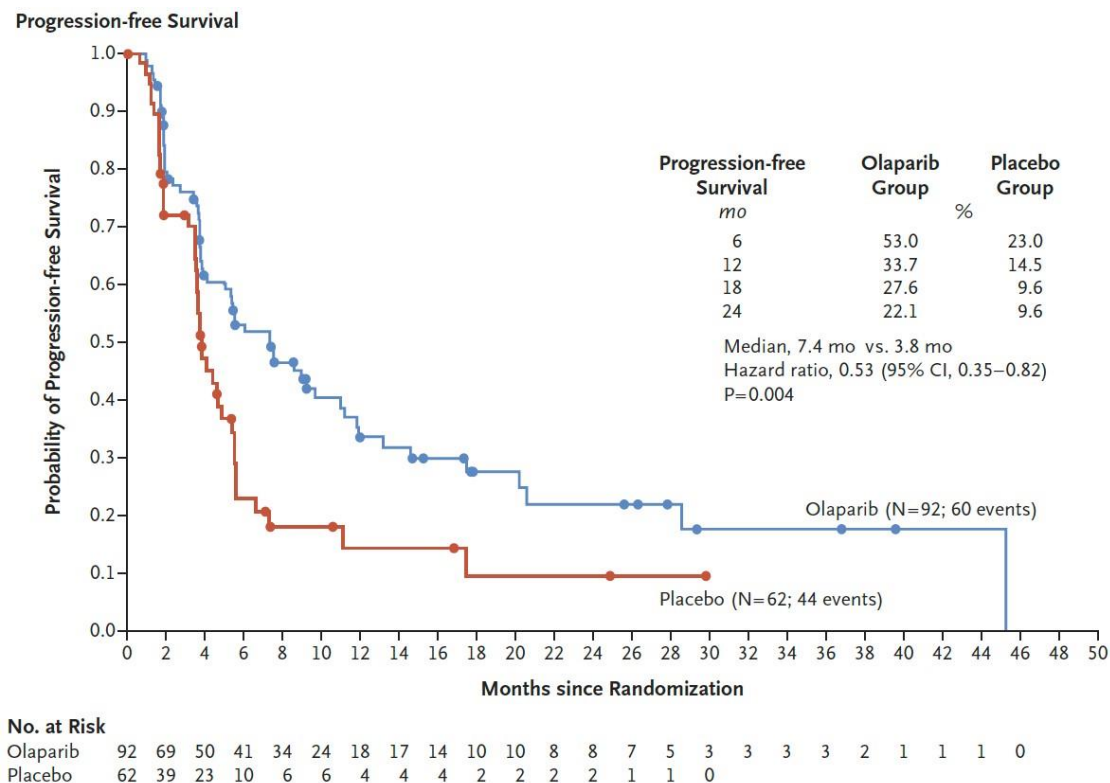


Figura 1. Estimaciones de supervivencia Kaplan-Meier de la SLP

Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar la SLP determinada por el investigador, siendo los resultados consistentes con el análisis principal (HR=0,51; IC95% 0,34-0,78).

El análisis de subgrupos planificado en el protocolo no encontró efectos significativos de subgrupo, con lo que el efecto de la intervención fue consistente en todos los

subgrupos analizados, incluidos el tipo de quimioterapia previa (dobletes o tripletes), su duración (superior vs inferior a 6 meses) o su mejor respuesta (respuesta completa [RC] o respuesta parcial [RP] versus enfermedad estable) y el tipo de mutación (*BRCA1* frente a *BRCA2*) (Figura 2).

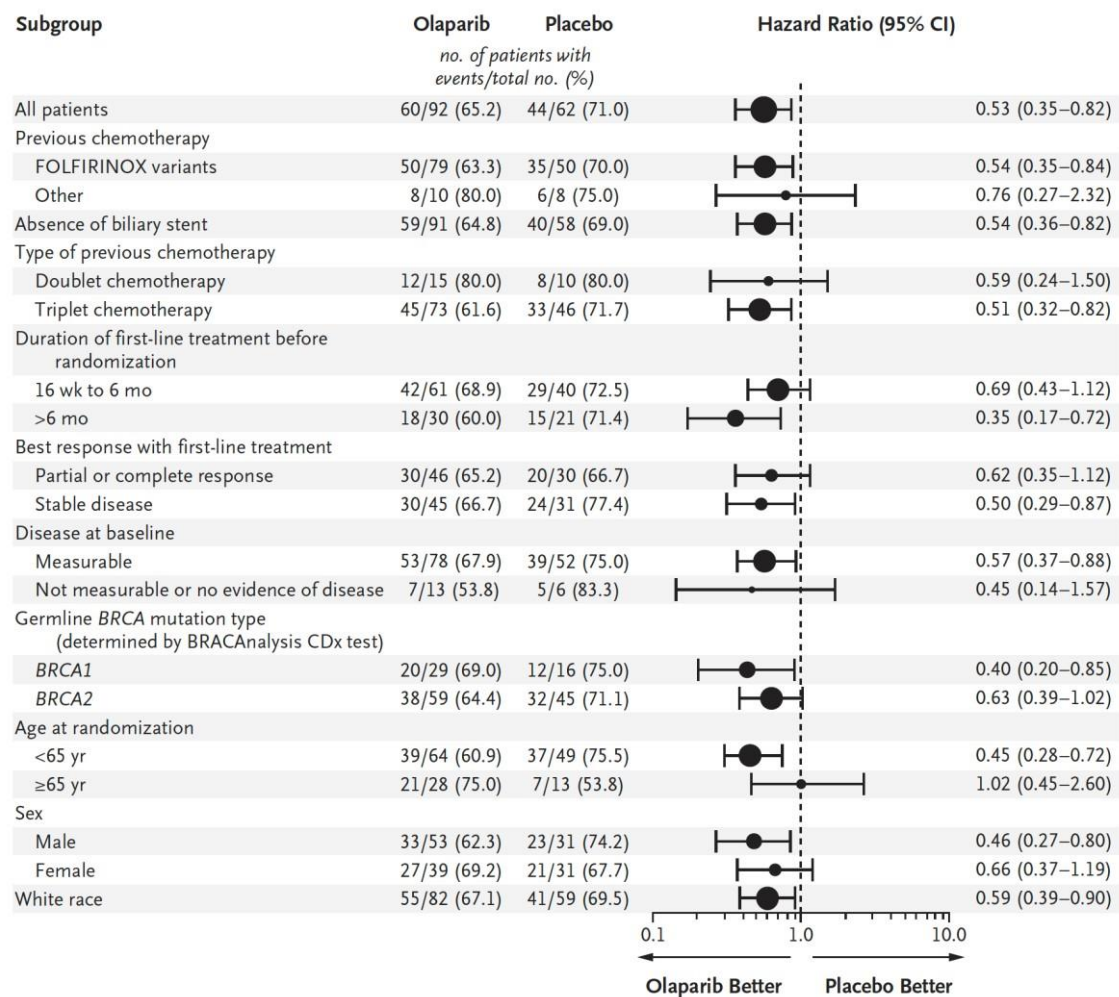


Figura 2. Análisis de subgrupos del estudio POLO.

Un análisis multivariante, para ajustar el análisis principal y evitar que se desbalancen las características basales de los pacientes, mostró resultados consistentes con el análisis primario (material suplementario. Tabla S6). Debe hacerse notar que este análisis multivariante se hace sobre una población de la que se han perdido 10 pacientes (7 en el grupo de Olaparib y 3 en el grupo de placebo). No existe ninguna explicación para este hecho. Se puede asumir que son pérdidas por valores perdidos en alguna de las co-variables de ajuste. Atendiendo a la tabla 1, sorprende ver que hay valores perdidos en variables que son criterios de inclusión (ECOG, uso previo de quimioterapia con platino y duración de la misma).

Los análisis de sensibilidad planteados en el protocolo rindieron resultados consistentes con los del análisis principal, apoyando la robustez del resultado principal.

Los objetivos secundarios fueron la SG, la supervivencia libre de progresión 2 (SLP2), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión radiológica o sintomática evaluada por el investigador o la muerte, la tasa de respuesta objetiva evaluada de forma ciega por un panel centralizado independiente y la calidad de vida relacionada con la salud (ver más adelante).

En cuanto a la SG, en el primer análisis interino planificado para realizarse en el momento del análisis del desenlace principal, se habían observado 41 muertes en el grupo de Olaparib y 30 en el grupo de placebo (el 46% de los 153 eventos planificados). El análisis no encontró diferencias significativas. Se estimó una mediana de supervivencia de 18,9 meses en el grupo de Olaparib y 18,1 en el grupo placebo (HR 0,91; IC 95% 0,56 – 1,46, $p=0,68$). El análisis principal de mortalidad está planificado para cuando se hayan observado 106 eventos.

En relación con la SLP2, la mediana de supervivencia fue de 13,2 meses para el grupo con Olaparib frente a los 9,2 meses en el grupo placebo (HR 0,76; IC 95% 0,46 – 1,23) (Figura S1).

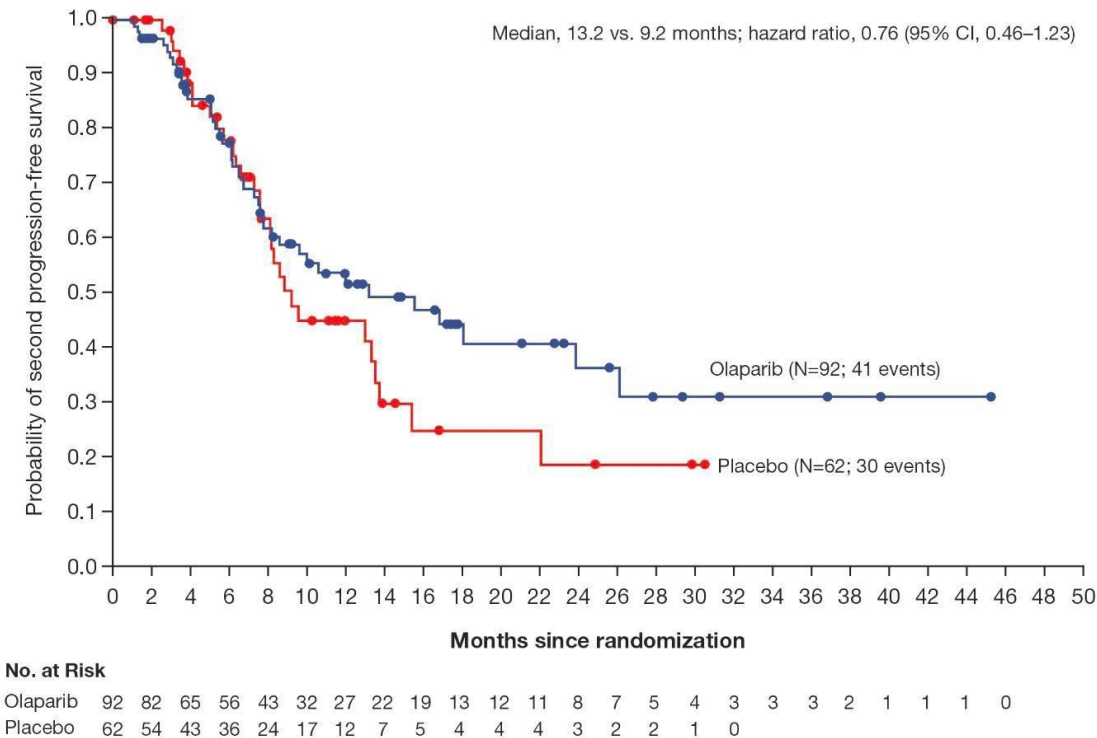


Figura S1. Estimaciones Kaplan–Meier de SLP2.

Tanto para los resultados de la SG como la SLP2 resulta importante analizar los tratamientos sucesivos que recibieron los pacientes tras discontinuar el tratamiento del estudio (tabla suplementaria S7). 45 pacientes (48,9%) en el grupo de Olaparib y 46 pacientes (74,2%) en el grupo de placebo, recibieron tratamientos sucesivos. Todos los pacientes del grupo de Olaparib recibieron quimioterapia y todos, excepto uno, del grupo de placebo. La quimioterapia basada en platino se volvió a utilizar en 20 pacientes (21,7% del total) del grupo de Olaparib y en 18 (29% del total) del grupo de placebo; siendo FOLFIRINOX el elegido en 17 pacientes del grupo de Olaparib y en 18 del grupo de placebo. Pese a que no estaba permitido por el protocolo, un paciente (1,1% del total) del grupo de Olaparib y 9 pacientes (14,5% del total) del grupo de placebo recibieron tratamiento subsiguiente con inhibidores de PARP. En el caso del paciente del grupo de Olaparib se administró Rucaparib en líneas sucesivas; mientras que en el grupo de placebo, 7 pacientes (11,3% del total) recibieron Olaparib en líneas sucesivas, y otros dos pacientes se trataron con Rucaparib y Veliparib, respectivamente.

Para el análisis del desenlace secundario de la tasa de respuesta objetiva evaluada de forma ciega por un panel centralizado independiente, se observaron 18 respuestas en el grupo de olaparib (20%) y 6 en el grupo placebo (10%). Si estas respuestas se evalúan en el subgrupo de pacientes con enfermedad medible basalmente, los porcentajes cambian a un 23% (18 de 78) y 12% (6 de 52) para los grupos de Olaparib y placebo respectivamente (OR 2,3 IC 95% 0,89 – 6,76).

La mediana de la duración de la respuesta fue superior en el grupo de Olaparib (24,9 meses; IC 95% 14,8 – no estimable) que en el grupo placebo (3,7 meses; IC 95% 2,1 – no estimable).

El análisis de seguridad se realizó en la población de seguridad formada por los 151 pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado. La mediana de duración del tratamiento fue de 6 meses (rango 0,8 – 45,3 meses) en el grupo de Olaparib, frente a los 3,7 meses (rango 0,1 – 30,1 meses) en el grupo de placebo.

La tabla 2 muestra un resumen de las toxicidades más frecuentes de cualquier grado que acontecen al menos en el 15% de los pacientes de la población de seguridad. La fatiga/astenia fue el evento adverso más frecuente observado en el grupo de Olaparib (60%; grado ≥ 3 : 5%) seguido de náuseas (45%; grado ≥ 3 : 0%), dolor abdominal, diarrea, anemia, pérdida de apetito, estreñimiento, vómitos, lumbalgia y artralgias. En el grupo placebo la fatiga (35%; grado ≥ 3 : 2%) fue la toxicidad más frecuente, seguido de dolor abdominal (25%, grado ≥ 3 : 2%), náuseas, anemia, lumbalgia, diarrea y vómitos.

Eventos adversos graves ocurrieron en un 24% de los pacientes que recibieron Olaparib frente al 15% de los pacientes que recibieron placebo. En el grupo de Olaparib, un 5,5% de los pacientes sufrieron eventos adversos que requirieron la retirada del fármaco del estudio mientras que en el grupo placebo este porcentaje fue el 1,7%.

Tabla 2: efectos adversos del estudio POLO.

Variable	Olaparib (N=91)		Placebo (N=60)		Between-Group Difference (95% CI)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	number (percent)		number (percent)		percentage points	
Adverse event						
Any	87 (96)	36 (40)	56 (93)	14 (23)	2 (-5 to 12)	16 (-0.02 to 31)
Fatigue or asthenia	55 (60)	5 (5)	21 (35)	1 (2)	25 (7 to 41)	4 (-4 to 11)
Nausea	41 (45)	0	14 (23)	1 (2)	22 (4 to 36)	-2 (-9 to 3)
Anemia†	25 (27)	10 (11)	10 (17)	2 (3)	11 (-3 to 24)	8 (-2 to 17)
Abdominal pain	26 (29)	2 (2)	15 (25)	1 (2)	4 (-12 to 18)	1 (-8 to 6)
Diarrhea	26 (29)	0	9 (15)	0	14 (-1 to 26)	NC
Decreased appetite	23 (25)	3 (3)	4 (7)	0	19 (5 to 30)	3 (-3 to 9)
Constipation	21 (23)	0	6 (10)	0	13 (-0.02 to 25)	NC
Vomiting	18 (20)	1 (1)	9 (15)	1 (2)	5 (-9 to 17)	-1 (-8 to 5)
Back pain	17 (19)	0	10 (17)	1 (2)	2 (-12 to 14)	-2 (-9 to 3)
Arthralgia	14 (15)	1 (1)	6 (10)	0	5 (-7 to 16)	1 (-5 to 6)
Interruption of intervention owing to adverse event	32 (35)	NA	3 (5)	NA	30 (17 to 42)	NA
Dose reduction owing to adverse event	15 (16)	NA	2 (3)	NA	13 (2 to 23)	NA
Discontinuation of intervention owing to adverse event	5 (5)	NA	1 (2)	NA	4 (-4 to 11)	NA

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

El estudio POLO incluyó como desenlace secundario la evaluación del cambio ajustado desde la medición basal en la Calidad de Vida Global, medida en una escala de 100 puntos (mayor puntuación significa mejor CV) basada en el EORTC Quality of Life Questionnaire de 30 ítems (EORTC QLQ-C30). El cambio mínimo clínicamente relevante en esta escala es de 10 puntos. Las mediciones se tomaron cada 4 semanas hasta la progresión o retirada del estudio. La diferencia ajustada entre grupos fue clínicamente irrelevante, con 2,47 puntos a favor del grupo comparador (IC 95%, -7,27 a 2,33). En el estudio se evaluaron otros cuestionarios de calidad de vida como desenlaces exploratorios (EuroQoL-5D-5L y el cuestionario específico de EORTC-QLQ-PAN26). Sólo se han podido analizar los resultados sobre el cuestionario EQ-5D-5L en

una comunicación en ASCO 2020, (12) observándose una diferencia no significativa a favor del placebo (0.81 en placebo frente a 0.78 en Olaparib, diferencia = -0.03 (p=0.28).

c. Revisiones sistemáticas y metaanálisis disponibles:

No se han identificado revisiones sistemáticas que hayan evaluado al tratamiento con Olaparib en cáncer de páncreas. Búsqueda PubMed 8 de Enero 2021:

("olaparib"[Supplementary Concept] OR "olaparib"[All Fields]) AND ("pancreatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "pancreatic neoplasms"[All Fields] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "pancreatic cancer"[All Fields]) AND "systematic review"[Filter]

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

La mayor evidencia sobre el uso de biomarcadores para seleccionar a la población que se beneficia de los inhibidores de PARP proviene de estudios realizados en cáncer de mama y en cáncer de ovario, especialmente de estos últimos, que sugieren beneficio no sólo en pacientes con mutaciones germinales de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, sino también con mutaciones somáticas de estos genes, y en aquellos casos con deficiencia HRR.

En el caso de cáncer de páncreas la evidencia es limitada. El estudio POLO incluyó pacientes con mutación germinal en los genes *BRCA1* y/o *BRCA2*, sin incluirse mutaciones somáticas en estos genes, ni el estudio de otros genes relacionados con la HRR.

El análisis de subgrupos del ensayo POLO, que estaba pre-especificado, no encontró diferencias para establecer conclusiones sobre si algún tipo de pacientes se beneficia más del tratamiento de mantenimiento con Olaparib. No hubo diferencias tampoco entre pacientes con mutación germinal en el gen *BRCA1* o *BRCA2* ni en cuanto al tipo de mutación (*frameshift*, *nonsense*, fundadora o no fundadora). (13)

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

Olaparib se posiciona como estrategia de tratamiento de mantenimiento en adenocarcinoma de páncreas metastásico, para aquellos pacientes que son portadores

de una mutación germinal de los genes *BRCA1* y/o *BRCA2*, que no han progresado tras 16 semanas de quimioterapia basada en platino. En el estudio POLO se comparó Olaparib frente a placebo en este contexto clínico.

Ésta se considera una estrategia novedosa en cáncer de páncreas metastásico, ya que habitualmente los pacientes candidatos a primera línea de quimioterapia continúan con el tratamiento hasta progresión, toxicidad inaceptable o muerte, teniendo en cuenta que pueden realizarse modificaciones por toxicidad, por ejemplo, en el caso de primera línea con FOLFIRINOX resulta frecuente suspender oxaliplatino por neurotoxicidad y continuar con FOLFIRI. Olaparib no se ha comparado directamente con continuar con quimioterapia.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA/EMA

Además de las siguientes indicaciones aprobadas por la FDA/EMA:

- Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con mutaciones germinales o somáticas *BRCA*.
- Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con deficiencia HRR en combinación con bevacizumab.
- Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recidivante.
- Cáncer de ovario avanzado con mutación en *BRCA* de línea germinal después de 3 o más líneas de quimioterapia.
- Cáncer de mama metastásico negativo para HER2 y mutado en *BRCA* de línea germinal.
- Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y mutaciones *BRCA1/2* (de línea germinal y/o somáticas) que han progresado después de una terapia previa que incluía un nuevo agente hormonal.

Olaparib tiene indicación aprobada por la FDA y la EMA para el tratamiento en monoterapia de mantenimiento de pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas metastásico con mutaciones germinales *BRCA* cuya enfermedad no ha progresado en al menos 16 semanas con un régimen de quimioterapia de primera línea basada en platino.

b. Guías de práctica clínica

Las guías de la ASCO (14), dentro de las “opciones de tratamiento tras terapia de primera-línea” incluyen la siguiente recomendación: “En pacientes que tienen una

mutación germinal *BRCA1* o *BRCA2* y que han recibido una primera línea de quimioterapia basada en platino sin progresión de la enfermedad durante al menos 16 semanas, las opciones para continuar tratamiento incluyen quimioterapia o el inhibidor de PARP Olaparib (Tipo: basada en la evidencia; los beneficios están balanceados con los daños; calidad de la evidencia: baja; fuerza de la recomendación: moderada)."

Las guías NCCN (v1.2021) de adenocarcinoma de páncreas señalan que los pacientes que tienen respuesta o enfermedad estable tras 4-6 meses de quimioterapia. Establecen como régimen preferido, si previamente recibieron quimioterapia basada en platino y mutación germinal *BRCA1/2*, Olaparib (categoría 2A: basada en bajo nivel de evidencia, hay consenso uniforme NCCN de que la intervención es apropiada).

Las guías de ESMO (15) y las de SEOM (16) no están actualizadas en relación con el tratamiento de mantenimiento en adenocarcinoma de páncreas metastásico.

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

Este ensayo no es el más adecuado para evaluar estos aspectos. Se desconoce qué hubiera ocurrido si el tratamiento con Olaparib se hubiera comparado con continuar con quimioterapia hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable.

En este sentido, las guías de la ASCO, tras su recomendación 3.3 sobre el tratamiento de mantenimiento, indican que: "para el grupo de pacientes platino-sensibles, la decisión de continuar el tratamiento con quimioterapia o proceder al tratamiento de mantenimiento con Olaparib deberá basarse en una discusión entre el paciente y el oncólogo médico, incluyendo la consideración de si se ha obtenido una máxima respuesta y el *plateau* de la respuesta con la quimioterapia, el nivel de toxicidades acumuladas asociadas a la quimioterapia, las preferencias del paciente, los objetivos del tratamiento, el coste, y la evidencia clínica, incluyendo la falta de beneficio demostrada en SG en el ensayo aleatorizado POLO". (14)

a. Coste-oportunidad general

Olaparib es el primer fármaco dirigido a pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico con mutación germinal *BRCA1/2*. Los inhibidores de PARP frenan el crecimiento de tumores con deficiencia HRR, como es el caso de los producidos por mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. El tratamiento con Olaparib, que

se administra por vía oral, en el ensayo POLO demostró beneficio en SLP en pacientes con cáncer de páncreas metastásico que se encontraban estables o con respuesta tras 16 semanas de quimioterapia basada en platino. En este ensayo no se demostró un efecto significativo sobre la CV y, hasta la fecha, tampoco se han observado beneficios significativos en SG; además, es esperable que esta observación se consolide cuando se disponga de los resultados más maduros con mayor seguimiento de los pacientes.

Por tanto, según se señaló en el apartado anterior, la decisión de continuar el tratamiento con quimioterapia o proceder al tratamiento de mantenimiento con Olaparib en el grupo de pacientes candidatos se deberá basar en una discusión entre el paciente y el oncólogo médico de manera individualizada, y por tanto no se puede evaluar de manera general.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

El estudio POLO evidenció un importante beneficio de Olaparib frente a placebo en términos de SLP, así como que el perfil de seguridad era aceptable, con un porcentaje reducido de efectos adversos que condujeron a la discontinuación del tratamiento (5 pacientes (5,5%) en el grupo de Olaparib frente a 1 paciente (1,7%) en el grupo de placebo) (tabla suplementaria S8).

Sin embargo, no se ha podido evidenciar un beneficio en CV ni en SG.

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

El análisis de subgrupos del estudio POLO no demostró ningún efecto diferencial en los subgrupos analizados.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

El inhibidor de la PARP, Olaparib, supone una nueva opción terapéutica para pacientes con cáncer de páncreas portadores de una mutación germinal en *BRCA1/2* y se sitúa como alternativa a la quimioterapia convencional. Se trata del primer tratamiento de mantenimiento para adenocarcinoma de páncreas metastásico que ha demostrado beneficio en SLP en base a los resultados de un ensayo fase III.

La demostración de la utilidad de inhibidores de PARP en un subgrupo de pacientes con adenocarcinoma de páncreas es un hito por el empleo de biomarcadores, mutaciones germinales *BRCA1/2*, para la selección de los pacientes. Y, al igual que en otros tipos de cáncer, se podría esperar la ampliación de su aplicabilidad a más pacientes, en concreto a que tengan tumores con mutaciones somáticas en los genes *BRCA1/2* o en otros genes asociados a deficiencia HRR.

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

El ensayo POLO utilizó placebo como grupo control. Los pacientes tratados con Olaparib no mejoraron su calidad de vida respecto al grupo de placebo. Tampoco se analizaron en el ensayo las cargas económicas para el paciente y sus familiares ni el impacto del tratamiento en los cuidadores.

No es posible determinar el impacto de Olaparib comparado con la continuación de quimioterapia en cuanto a estos parámetros relacionados con la calidad de vida y el impacto en cuidadores o la carga económica de las familias. Pese a lo anterior, y aunque no se ha demostrado, al tratarse Olaparib de un fármaco oral, que no requiere administración hospitalaria ni en el Hospital de Día, y dado su perfil de seguridad, cabe esperar que durante el curso del tratamiento el paciente acuda a menos visitas médicas, tenga menos ingresos hospitalarios y que esto impacte positivamente en sus cuidadores, en las cargas económicas y en la calidad de vida del paciente respecto a lo que sucedería con un tratamiento de quimioterapia convencional.

c. Impacto para el sistema sanitario.

No hay estudios de coste efectividad en nuestro medio. Se dispone de dos estudios de evaluación económica completa en los que se compara el balance coste-efectividad del tratamiento de mantenimiento con Olaparib frente a placebo empleando los datos del estudio POLO. Uno de los estudios se realizó desde la perspectiva del sistema sanitario (pagador) en EE.UU. (17) y el otro desde una perspectiva social en China. (18) El cociente de coste-efectividad incremental (ICER) fue de 265.290 USD por QUALY en el estudio de EE.UU. y 34.122 USD por QUALY en el estudio chino. En ambos casos, la disposición a pagar (WTP: *willingness to pay*) está en el límite de los umbrales aceptabilidad.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es el impacto económico del estudio genético para la selección de los pacientes candidatos. En el ensayo POLO, de 3194 pacientes

que se cribaron prospectivamente, se obtuvo un resultado válido del test *BRCA* para 3175 pacientes (99%) procedentes de 12 países; la prevalencia de mutaciones germinales *BRCA* fue de 6,2% en los pacientes que previamente no se conocía que tenían una mutación (196/3175; 1,6% *BRCA1* y 4,5% *BRCA2*). En los países (n=8) con más de 100 pacientes testados, la mayor prevalencia de mutaciones germinales *BRCA* fue del 9,2% (EE.UU.) y la más baja del 4% (España). (13) Teniendo en cuenta que la prevalencia de mutaciones germinales *BRCA1/2* en pacientes españoles con cáncer de páncreas metastásico fue de un 4%, sería necesario cribar a 25 pacientes para identificar un paciente susceptible de tratamiento con inhibidores de la PARP, con el consiguiente sobrecoste. Es preciso notar que el sobrecoste adicional por este cribado podría ser incluso superior dado que no todos los pacientes con un resultado positivo en el cribado de mutaciones germinales *BRCA1/2* finalmente reciben tratamiento debido a progresión de su enfermedad, muerte o no cumplimiento de otros criterios.

Pese a lo anterior, retrasar el cribado mutacional en línea germinal de *BRCA1/2* en los pacientes con cáncer de páncreas metastásico para evitar testar a los que no se van a beneficiar del tratamiento por progresión o muerte precoz durante las primeras 16 semanas de quimioterapia de primera línea no parece una opción razonable, ya que la información que proporciona el estudio genético puede ayudar a planificar la estrategia de tratamiento del paciente desde el principio, incluida la elección de la primera línea (basada en platino). Todo esto sin contar aspectos sobre el asesoramiento genético a familiares, que también se considera importante.

d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento.

En España, los pacientes con mutación germinal *BRCA1/2* representan un 4% del total de pacientes con adenocarcinoma metastásico de páncreas (13). Esta prevalencia puede ser considerada un límite superior puesto que finalmente, no todos los pacientes con un resultado positivo en el cribado de mutaciones germinales *BRCA1/2* reciben tratamiento con Olaparib debido a progresión de su enfermedad, muerte o no cumplimiento de otros criterios.

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

Es necesario tener información sobre la SG con un mayor seguimiento y teniendo en cuenta el impacto de las terapias sucesivas tras la progresión (tabla S7). Sin embargo,

es improbable que una mayor madurez de los datos resulte en cambios sustanciales en la SG.

Se desconoce la eficacia de otros inhibidores de PARP diferentes a Olaparib en el contexto de tratamiento de mantenimiento en adenocarcinoma metastásico. Y sería interesante explorar el uso de Olaparib en otras líneas de tratamiento o con otras combinaciones, así como en pacientes menos seleccionados en cuanto a su estado general, edad, etc.

Por otra parte, se necesita conocer la eficacia de Olaparib en pacientes con mutaciones somáticas de *BRCA1/2* y con mutaciones en otros genes relacionados con la deficiencia HRR. Se dispone de datos muy limitados, como los del estudio fase II TAPUR, que recientemente se comunicó en ASCO 2020, en el que Olaparib en monoterapia mostró actividad antitumoral en pacientes muy pre-tratados con cáncer de páncreas con mutación *BRCA1/2* germinal (5/12) y somática (3/16). (19)

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

En pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico con mutación germinal en *BRCA1/2* cuya enfermedad no ha progresado en al menos 16 semanas con un régimen de quimioterapia de primera línea basado en platino, las opciones terapéuticas pueden ser continuar con quimioterapia o iniciar el mantenimiento con Olaparib después de una evaluación individualizada de la respuesta observada con la quimioterapia, del nivel de toxicidades acumuladas, de las preferencias del paciente y de los costes.

Desafortunadamente, no existe una comparación directa de Olaparib frente a continuar con quimioterapia que ayude a tomar la decisión sobre la terapia de mantenimiento más adecuada. Por tanto, la decisión de continuar tratamiento con quimioterapia o proceder a la terapia de mantenimiento con Olaparib debe basarse en una discusión entre el paciente y el oncólogo médico, valorando globalmente beneficios y riesgos de las dos alternativas descritas.

De acuerdo con la metodología de ESMO para evaluar la magnitud del beneficio clínico, Olaparib recibiría una calificación **GRADO 3** dado que se trata de una terapia no curativa, con datos de eficacia evaluada en SLP, sin demostrar beneficio en SG ni

mejoría en la Calidad de Vida, aunque con una magnitud del efecto en SLP a 12 meses superior al 10%.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. The Global Cancer Observatory (GCO) [Internet]. IARC. Section of Cancer Surveillance (CSU); [último acceso: 15/1/2021]. Accesible en: <http://gco.iarc.fr/>
2. Las Cifras del Cáncer en España 2020 (actualizado 29/01/2020) [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); [último acceso: 15/1/2021]. Accesible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCC Guidelines). Pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2020 [Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2019. Accesible en:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
4. Stoffel EM, McKernin SE, Brand R, Canto M, Goggins M, Moravek C, et al. Evaluating Susceptibility to Pancreatic Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019 Jan 10;37(2):153–64.
5. Ministerio de Sanidad y Política Social. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. Ficha técnica LYNPARZA (150 MG) comprimidos recubiertos con película. [Internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS); 2019. Accesible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114959004/FT_114959004.html
6. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA* -Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):317–27.
7. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817–25.
8. Dahan L, Phelip JM, Le Malicot K, Williet N, Desrame J, Volet J, et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic

pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15_suppl):4000–4000.

9. Ryan D. Initial systemic chemotherapy for metastatic exocrine pancreatic cancer [Internet]. UoToDate; 2020. Accesible en: <https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-chemotherapy-for-metastatic-exocrine-pancreatic-cancer>

10. Tempero MA, Reni M, Riess H, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter JM, et al. AFACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15_suppl):4000–4000.

11. Hidalgo M, Álvarez R, Gallego J, Guillén-Ponce C, Laquente B, Macarulla T, et al. Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2017 Jun;19(6):667–81.

12. Yoo HK, Kindler HL, McCutcheon S, McGuinness D, Patel N, Hettle R, et al. POLO: Quality-adjusted (QA) progression-free survival (PFS) and patient (pt)-centered outcomes with maintenance olaparib in pts with metastatic pancreatic cancer (mPaC). *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15_suppl):4626–4626.

13. Golan T, Kindler HL, Schatz P, Goranova T, Locker GY, Cui K, et al. Olaparib sensitivity observed in metastatic pancreatic cancer (mPaC) with a wide spectrum of germline BRCA1 and BRCA2 mutations (gBRCAm). *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15_suppl):4621–4621.

14. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, Conroy T, Copur MS, Crane CH, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 5;38(27):3217–30.

15. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v56-68.

16. Vera R, Dotor E, Feliu J, González E, Laquente B, Macarulla T, et al. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016;18(12):1172–8.

17. Wu B, Shi L. Cost-Effectiveness of Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020

Nov;18(11):1528–36.

18. Zhan M, Zheng H, Yang Y, He Z, Xu T, Li Q. Cost-Effectiveness Analysis of Maintenance Olaparib in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation Based on the POLO Trial. *Cancer Manag Res.* 2020 Dec;Volume 12:12919–26.
19. Ahn ER, Garrett-Mayer E, Halabi S, Mangat PK, Calfa CJ, Alva AS, et al. Olaparib (O) in patients (pts) with pancreatic cancer with BRCA1/2 inactivating mutations: Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) study. *J Clin Oncol.* 2020 May 20;38(15_suppl):4637–4637.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este posicionamiento terapéutico participan en estudios de investigación promovidos por AstraZeneca.