

## 1. TÍTULO

Informe de evaluación de olaparib (Lynparza®), en monoterapia o en combinación con terapia endocrina, para el *tratamiento de portadoras de mutación en línea germinal en BRCA1/2 (gBRCAm)* con cáncer de mama (CM) temprano HER2 negativo, previamente tratadas con quimioterapia en el entorno neoadyuvante o adyuvante y alto riesgo de recurrencia.

## 2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Lynparza® (olaparib) está indicado en monoterapia o en combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CM temprano Her2 negativo gBRCA1/2m y alto riesgo de recurrencia, y que hayan sido previamente tratadas con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

La dosis recomendada de olaparib es de 300 mg dos veces al día, administrado por vía oral durante un año (o hasta recurrencia o toxicidad inaceptable). En las pacientes con tumores que expresen receptores hormonales se debe administrar junto con la terapia endocrina adyuvante estándar.

El 11 de marzo de 2022 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la indicación anteriormente citada en base a los resultados del estudio OlympiA. El 23 de junio el Comité de Medicamentos de Uso Humano

(CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó una opinión positiva del mismo. Previamente, olaparib había obtenido una calificación de beneficio clínico grado A según la escala ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) (v1.1).<sup>1</sup>

En la actualidad, olaparib está recomendado como tratamiento adyuvante en las guías de la National Comprehensive Cancer Network<sup>2</sup> (NCCN) 2022, en la última actualización de las guías de cáncer de mama hereditario de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO)<sup>3-4</sup>, y en las St. Gallen International Consensus Guidelines de 2021<sup>5</sup> para pacientes Her2 negativo con *gBRCA1/2m*.

Los resultados positivos del ensayo clínico OlympiA permiten considerar la presencia de dichas mutaciones un biomarcador predictivo de respuesta a olaparib. Por otra parte, en la ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) las mutaciones BRCA tienen una calificación de 'Tier 1 A', en las que el acceso a un tratamiento dirigido debe ser considerado como tratamiento estándar de la patología.

### **3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME**

#### **4. INTRODUCCIÓN**

El CM es el cáncer más prevalente en mujeres. La estimación del número de caso nuevos de CM en España para el año 2023<sup>6</sup> es de 35.001 situándose en segundo lugar tras los tumores colorectales. Supone la primera causa de muerte por cáncer con 6528 muertes en el año 2021.

Alrededor de un 5-10 % de los CM<sup>7</sup> están causados por mutaciones en genes de alta penetrancia de los que los mas frecuentes son las mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. La presencia de cualquiera de estas mutaciones aumenta el riesgo de desarrollar CM a lo largo de la

vida alrededor de un 80%<sup>8</sup>. Las pacientes portadoras de las mutaciones germinales en *BRCA* además suelen padecer tumores con fenotipos más agresivos<sup>9</sup>, de mayor grado y a una edad inferior a la población general. Así mismo las pacientes portadoras de mutación tienen mayor riesgo de segundos tumores tanto ipsi como contralaterales<sup>10</sup> y mayor riesgo de segundas neoplasias especialmente ginecológicas (ovaricas).

Actualmente, las alternativas terapéuticas disponibles en estadios tempranos para estas pacientes son las mismas que para las pacientes no portadoras; sin existir ninguna terapia dirigida específicamente al biomarcador predictivo *BRCA*. El rol del platino en el tratamiento neoadyuvante en CM triple negativo (fenotipo especialmente representado en portadoras de mutación en *BRCA*) ha sido ampliamente discutido. En general<sup>11-13</sup> las sales de platino aumentan la tasa de respuesta sin impacto en términos de SG y con datos controvertidos en portadoras. A pesar de la ausencia de evidencia, estas pacientes suelen ser tratadas de una manera más agresiva con esquemas más duraderos, con incorporación de más fármacos, o con dosis intensificadas cuando se compara con las no portadoras<sup>14</sup>.

Hasta el momento, y pese a no tener indicación específica, presentar disparidad en su eficacia, y no contar con evidencia específicamente en población *BRCAM*, la capecitabina ha sido utilizada en práctica clínica debido a la necesidad y alto riesgo de recaída de las pacientes con CM temprano triple negativo (TN). La evidencia disponible de capecitabina en el entorno adyuvante de CM se limita a los estudios CIBOMA/2004-01<sup>15</sup> y GEICAM/2003-10<sup>16</sup>, donde ambos concluyeron que el uso de la capecitabina como tratamiento adyuvante en pacientes CMTN no ofrece beneficio clínico frente a placebo, y al estudio CREATE-X<sup>17</sup> que demostró beneficio clínico frente a placebo en pacientes de alto riesgo definidas como ausencia de RCp al tratamiento neoadyuvante. Estas limitaciones han quedado recogidas en las guías ESMO para CM, que

consideran insuficiente la evidencia de eficacia de capecitabina en este entorno<sup>18</sup>.

*Olaparib* (Lynparza ®), es una oportunidad para ofrecer a las pacientes *BRCA* mutadas el primer tratamiento específico que ha demostrado beneficio clínico y estadísticamente significativo en todas las variables claves para medir los objetivos terapéuticos que se buscan en esta etapa temprana de la enfermedad (supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad a distancia y supervivencia libre de enfermedad invasiva), con un perfil de seguridad manejable y conocido en comparación con las terapias sistémicas convencionales, manteniendo además la calidad de vida.

Olaparib es un inhibidor potente de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1, PARP-2, y PARP-3) humanas. Los PARPs son necesarios para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN. 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 celular esto produce roturas de la doble hélice. En células tumorales que además tienen mutaciones en *BRCA*, estas dobles roturas no se pueden reparar de forma eficaz produciendo así que se acumulen errores, que se pongan en marcha otros mecanismos de reparación menos eficientes que ocasionan gran inestabilidad genómica y finalmente la apoptosis celular (se conoce con el nombre de letalidad sintética).

Actualmente olaparib<sup>19</sup> está indicado en:

1. Cáncer de ovario (CO) como monoterapia para el
  - Tratamiento de mantenimiento de pacientes con CO epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación *BRCA1/2* (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta tras

haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.

- Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con CO epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta a quimioterapia basada en platino.
- En combinación con bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con CO epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de falopio o peritoneal primario, que están en respuesta tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer está asociado con resultado positivo para deficiencia en la recombinación homóloga (HRD).

## 2. Cáncer de mama: Lynparza está indicado como

- Monoterapia o en combinación con terapia endocrina para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CM temprano HER2-negativo, de alto riesgo, con *gBRCA1/2m* y que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante
- Monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CM 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 (HR) positivo también deben haber progresado durante o después de la terapia endocrina previa

o ser considerados no aptos para la terapia endocrina (no financiado en España)

3. Adenocarcinoma 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.
4. 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. EFICACIA

OlympiA constituye el primer ensayo clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo que evalúa la eficacia y seguridad de olaparib frente a placebo como tratamiento adyuvante en pacientes con CM HER2 negativo y g*BRCA1/2* de alto riesgo<sup>20</sup>.

El concepto de “alto riesgo” para poder incluirse en el estudio se definió de la siguiente manera:

- Para las pacientes que se incluyeron desde la adyuvancia que tras al menos 6 ciclos de QT adyuvante fueran:
  - En caso de fenotipo TN  $\geq$ cT2 ó  $\geq$ N1
  - En caso de luminal  $\geq$ N2

- Para las pacientes que se incluyeron desde la neoadyuvancia que tras al menos 6 ciclos de QT neoadyuvante fueran:
  - o En caso de TN la ausencia de RCp
  - o En caso de fenotipo luminal no RCp y CPS EG  $\geq 3$

Más de 1800 pacientes fueron incluidas en el estudio y aleatorizadas 1:1 a recibir durante 52 semanas: olaparib 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) dos veces al día o placebo (dos comprimidos dos veces al día) (Figura 1).

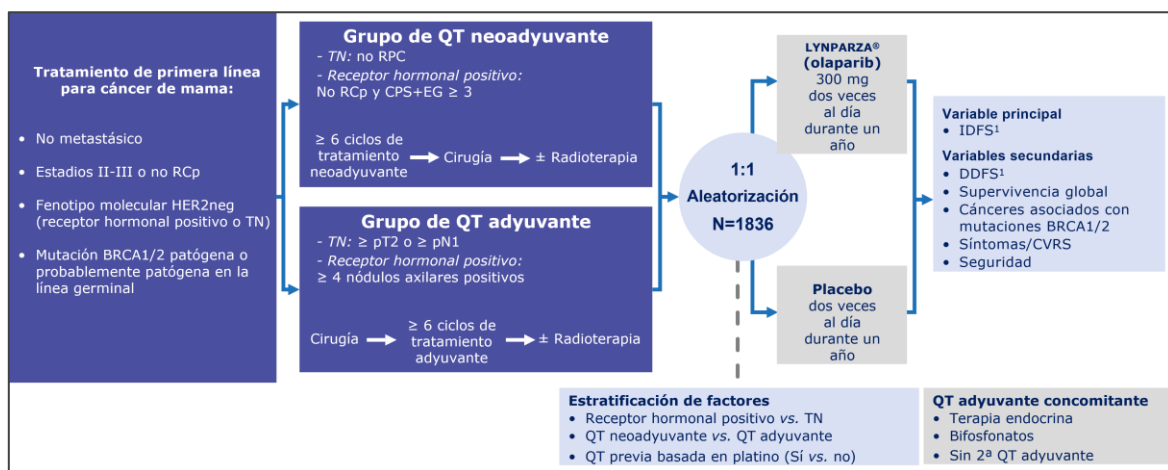


**Figura 1. Diseño y objetivos del estudio OlympiA**

Después de la primera dosis de olaparib o placebo, los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia locoregional o a distancia de la enfermedad, el diagnóstico de una segunda neoplasia primaria maligna no mamaria, aparición de cáncer de mama invasivo contralateral, la discontinuación del tratamiento o la finalización de este. La duración máxima del tratamiento fue de 12 meses.

Las pacientes fueron estratificadas en base a:

- El estado del HR (HR+ o triple negativo).
- El tipo de quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante).
- La terapia previa con platino (sí o no).

Después de la aleatorización, se realizaron evaluaciones de eficacia (historial médico y examen físico) cada 3 meses durante los dos primeros años. Posteriormente, semestralmente durante los años tres a cinco, y anualmente a partir de entonces. Todos los pacientes tuvieron evaluaciones de seguridad cada dos semanas durante el primer mes, cada cuatro semanas durante los cinco meses siguientes y trimestrales durante los seis meses restantes del tratamiento de estudio, más treinta días después de su interrupción.

La variable primaria del ensayo es la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS) definida como el tiempo que transcurre desde la aleatorización hasta la fecha de la primera recidiva (locorregional o a distancia), nuevo cáncer o muerte por cualquier causa. Las variables secundarias incluyeron la supervivencia libre de enfermedad a distancia (DDFS), definido como el tiempo desde aleatorización hasta la primera recurrencia a distancia de CM (CM metastásico confirmado por biopsia o CM invasivo recurrente diagnosticado radiológicamente) o muerte por cualquier causa, la supervivencia global (SG), la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) medida según las puntuaciones *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-Fatigue) y *EORTC Quality of Life Core Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) y la seguridad.

La mediana de edad de los pacientes fue 42 años y la proporción de pacientes que recibieron neoadyuvancia o adyuvancia con quimioterapia fue del 50/50. Dentro del grupo de pacientes HR+ (18% del total) incluidos en el estudio, el 86,9% de los tratados en el brazo de *olaparib* recibió además terapia endocrina concurrente. Alrededor de un 25% de pacientes en cada brazo recibió terapias con platinos. Las principales características de los pacientes que participaron en el estudio se detallan en la Tabla 1.

| Characteristic                                                                           | Olaparib<br>(N=921) | Placebo<br>(N=915) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|
| Median age (interquartile range) — yr                                                    | 42 (36–49)          | 43 (36–50)         |
| Germline BRCA mutation — no. (%)†                                                        |                     |                    |
| BRCA1                                                                                    | 657 (71.3)          | 670 (73.2)         |
| BRCA2                                                                                    | 261 (28.3)          | 239 (26.1)         |
| BRCA1 and BRCA2                                                                          | 2 (0.2)             | 5 (0.5)            |
| Missing data                                                                             | 1 (0.1)             | 1 (0.1)            |
| Previous adjuvant or neoadjuvant chemotherapy — no. (%)                                  |                     |                    |
| Adjuvant                                                                                 | 461 (50.1)          | 455 (49.7)         |
| Neoadjuvant                                                                              | 460 (49.9)          | 460 (50.3)         |
| Regimen with both anthracycline and taxane                                               | 871 (94.6)          | 849 (92.8)         |
| Anthracycline regimen, without taxane                                                    | 7 (0.8)             | 13 (1.4)           |
| Taxane regimen, without anthracycline                                                    | 43 (4.7)            | 52 (5.7)           |
| Regimen not reported                                                                     | 0                   | 1 (0.1)            |
| <6 Cycles of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy                                        | 7 (0.8)             | 15 (1.6)           |
| Platinum-based neoadjuvant or adjuvant therapy                                           |                     |                    |
| No                                                                                       | 674 (73.2)          | 676 (73.9)         |
| Yes                                                                                      | 247 (26.8)          | 239 (26.1)         |
| Concurrent hormone therapy (hormone-receptor–positive patients only) — no./total no. (%) | 146/168 (86.9)      | 142/157 (90.4)     |
| Hormone-receptor status — no. (%)‡                                                       |                     |                    |
| Hormone-receptor positive and HER2 negative§                                             | 168 (18.2)          | 157 (17.2)         |
| Triple-negative breast cancer¶                                                           | 751 (81.5)          | 758 (82.8)         |
| Menopausal status (women only) — no./total no. (%)                                       |                     |                    |
| Premenopausal                                                                            | 572/919 (62.2)      | 553/911 (60.7)     |
| Postmenopausal                                                                           | 347/919 (37.8)      | 358/911 (39.3)     |
| Surgery for primary breast cancer — no. (%)                                              |                     |                    |
| Mastectomy                                                                               | 698 (75.8)          | 673 (73.6)         |
| Conservative surgery only                                                                | 223 (24.2)          | 240 (26.2)         |
| Missing data                                                                             | 0                   | 2 (0.2)            |

**Tabla 1. Características de las pacientes incluidas en el estudio OlympiA (Tutt A. N Engl J Med 2021)**

En febrero de 2021, el Comité independiente de monitorización de datos (IDMC, *Independent Data Monitoring Committee*) del estudio OlympiA, concluyó que olaparib había cruzado el límite de superioridad de la IDFS vs. placebo en el análisis intermedio planeado recomendando que se adelantara el análisis primario. Se realizó un primer análisis intermedio, cuando se habían producido 165 eventos de IDFS con una mediana de seguimiento de 2,5 años. En este análisis, OlympiA cumplió su objetivo primario, demostrando una mejora estadística y clínicamente significativa en la IDFS con olaparib frente a placebo en la población ITT (HR: 0,58 (99,5% CI, 0,41–0,82; P<0,001) lo que implica una reducción del 42% en el riesgo de recurrencia de enfermedad invasiva.

Además, la separación de las curvas Kaplan Meier se mantuvo a los 3 años con una diferencia de 8,8 puntos porcentuales entre los brazos de olaparib y placebo (95% CI: 4,5 - 13,0) (Figura 2).

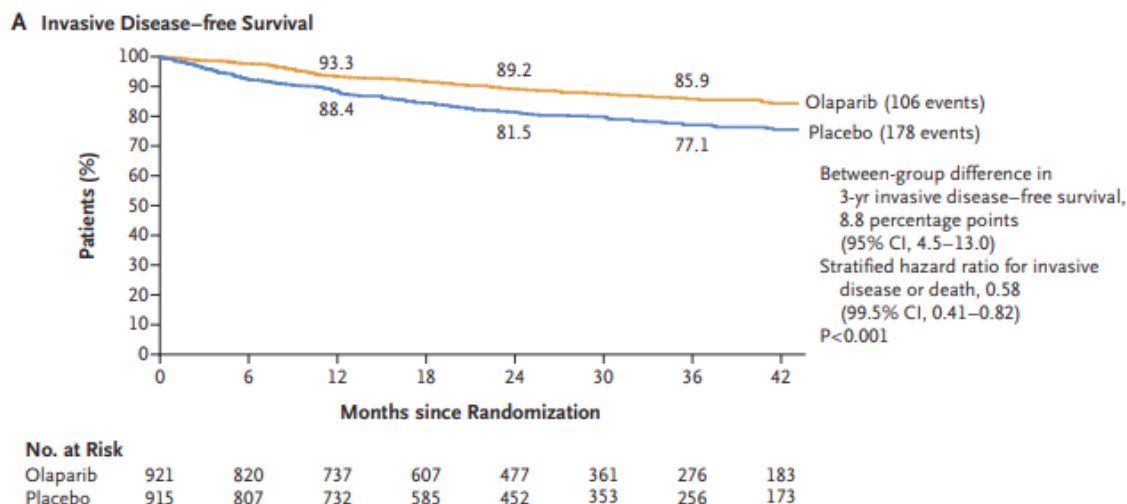


**Figura 2. Eficacia de olaparib en términos de IDFS en el estudio OlympiA (Tutt A. N Engl J Med 2021)**

Por otro lado, en el resultado de la variable secundaria DDFS también se observó una diferencia estadística y clínicamente significativa con olaparib frente placebo en la población ITT, con una reducción del 42,6% en el riesgo de enfermedad recurrente a distancia o muerte: HR: 0,57 (99,5% CI: 0,39 - 0.83;  $p < 0,001$ ) (Figura 3). A los 3 años se mantiene una diferencia de 7,1 puntos porcentuales entre los brazos de olaparib y placebo.

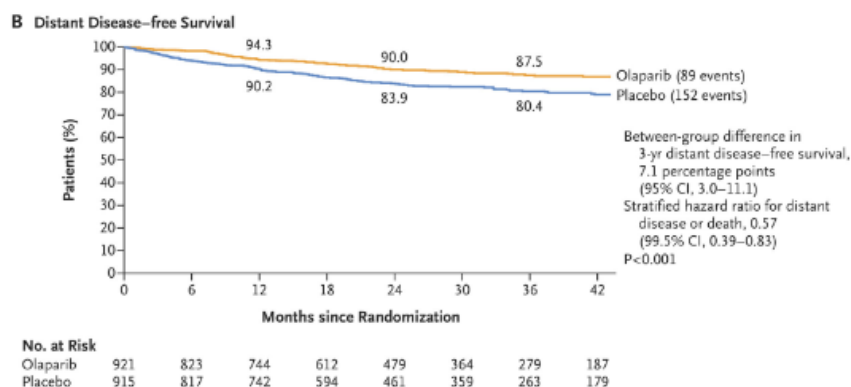


**Figura 3. Eficacia de olaparib en términos de DDFS en el estudio OlympiA (Tutt A. N Engl J Med 2021)**

El nuevo corte de datos con una mediana de seguimiento de 3,5 años demostró el beneficio de olaparib en términos de SG con una reducción del riesgo de muerte del 32%, clínica y estadísticamente significativa y un HR estratificado de 0,68 (98,5% IC: 0,47, 0,97; P=0,009) que cruza el límite de significancia estadística fijado en 0,015)<sup>21</sup> (Figura 4). La tasa de SG a cuatro años fue del 89,8% en el grupo de olaparib y del 86,4% en el grupo de placebo ( $\Delta$  3,4%, IC del 95%: -0,1% a 6,8%).

Estos resultados de SG son especialmente destacables<sup>22</sup> al tratarse de un tratamiento en el entorno de adyuvancia en el que es complicado observar diferencias estadísticamente significativas con periodos de seguimiento tan cortos. Olaparib, es el único tratamiento dirigido que ha demostrado beneficio estadísticamente significativo en SG en estadios tempranos el CM Her2 negativo gBRCAm y de alto riesgo.

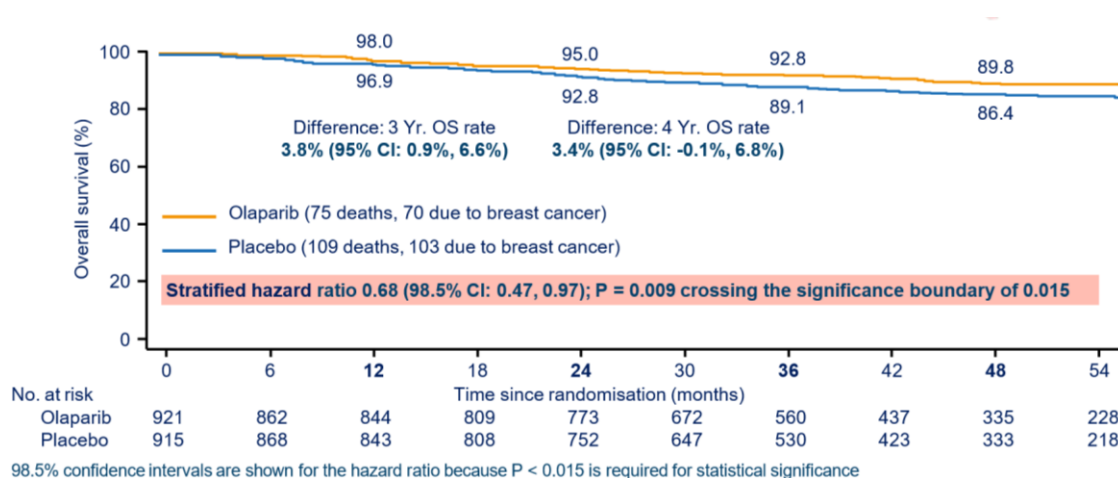


**Figura 4. Eficacia de olaparib en términos de SG en el estudio OlympiA (Tutt A. ESMO Virtual Plenaries 2022)**

Adicionalmente, en este nuevo corte de datos más maduros, olaparib demostró su consistencia con los resultados previamente publicados en términos de IDFS y DDFS (HR: 0,63 (95,0% IC: 0,50-0,78)) y (HR: 0,61 (95,0% IC: 0,48 - 0,77)) respectivamente (Tabla 2), tras cuatro años de seguimiento.

El beneficio de olaparib en términos de SG, IDFS y DDFS en la población ITT del estudio OlympiA fue consistente a través de la estratificación y los subgrupos preespecificados, sin observarse heterogeneidad estadística lo que permite extrapolar las conclusiones obtenidas para la población ITT a todos los subgrupos analizados<sup>23</sup>. Como se ha comentado anteriormente este beneficio parece menos llamativo en poblaciones mal representadas en el estudio OlympiA (como por ejemplo pacientes previamente tratadas con platino o pacientes hormonossensibles).

Finalmente, la evidencia publicada señala que tanto la IDFS como la DDFS han demostrado ser variables subrogadas de la SG aceptadas dentro del entorno del cáncer de mama en estadios temprano<sup>24-25</sup>.

| <b>Olaparib</b>                      | <b>IA1</b><br>Mediana seguimiento 2,5 años   | <b>IA2</b><br>Mediana seguimiento 3,5 años   |
|--------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>IDFS (Hazard radio; IC)</b>       | <b>0,58</b><br><b>(IC 99,5%: 0,41; 0,82)</b> | <b>0,63</b><br><b>(IC 95%: 0,50; 0,78)</b>   |
| Valor p necesario para significancia | 0,005                                        | NA                                           |
| Valor p observado en el análisis     | <0,0001                                      | NA                                           |
| <b>SG (Hazard radio; IC)</b>         | <b>0,68</b><br><b>(IC 99%: 0,44; 1,05)</b>   | <b>0,68</b><br><b>(IC 98,5%: 0,47; 0,97)</b> |
| Valor p necesario para significancia | 0,010                                        | 0,015                                        |
| Valor p observado en el análisis     | 0,024                                        | 0,009                                        |
| <b>DDFS (Hazard radio; IC)</b>       | <b>0,57</b><br><b>(IC 99,5%: 0,39; 0,83)</b> | <b>0,61</b><br><b>(IC 95%: 0,48; 0,77)</b>   |
| Valor p necesario para significancia | 0,005                                        | NA                                           |
| Valor p observado en el análisis     | <0,0001                                      | NA                                           |

**Tabla 2. Datos de eficacia del estudio OlympiA (Tutt A. N Engl J Med 2021 y Tutt A. ESMO Virtual Plenaries 2022)**

En lo que respecta a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), las puntuaciones medias iniciales de FACIT-Fatiga fueron comparables entre los brazos de tratamiento sin observarse reducciones significativas desde el punto de vista clínico **Error! Marcador no definido.0**. Del mismo modo, las puntuaciones iniciales medias del cuestionario EORTC QLQ-C30 sobre el estado de salud global/funcionamiento de la CVRS también fueron comparables. Las puntuaciones de la CVRS del EORTC QLQ-C30 se mantuvieron estables tanto en el grupo de olaparib como en el de placebo a los 6 y 12 meses; observándose pequeñas mejoras desde el inicio en la CVRS en ambos grupos a los 18 y 24 meses, aunque no se evidenciaron diferencias clínicamente significativas entre los grupos de tratamiento.

## **6. SEGURIDAD**

Un total de 1815 pacientes (911 en el olaparib y 904 en el grupo placebo) se incluyeron en el análisis de seguridad **20**. La mediana del número de días a la dosis indicada por protocolo fue de 338 en el grupo de olaparib y de 358 en el grupo placebo; con un porcentaje medio de dosis prevista que se recibió del 94,8% y 98,9% respectivamente.

En el grupo de olaparib, 228 pacientes (25,0%) requirieron una reducción de dosis en comparación con 47 (5,2%) en el grupo placebo.

Los principales acontecimientos adversos (AE) comunicados en el estudio se resumen en la tabla 3. Los EA más frecuentes fueron las náuseas (56,9% en el brazo de olaparib vs 23,3% en el brazo de placebo) y la fatiga (40,1% en el brazo de olaparib vs 27,1% en el brazo de placebo).

Respecto a las toxicidades hematológicas grado 3-4 la anemia (8,7% en el brazo de *olaparib* vs un 0,3% en el brazo de placebo) y la neutropenia (4,8% en el brazo de olaparib vs 0,8% en el brazo de placebo) fueron las más frecuentes.

Se produjeron EA graves en 79 pacientes (8,7%) que recibieron olaparib y 76 pacientes (8,4%) que recibieron placebo. Los EA que condujeron a la muerte fueron 1 parada cardíaca en 1 paciente en el grupo olaparib y una leucemia mieloide aguda (LMA) y un cáncer de ovario en el grupo placebo. Cabe destacar que ni tanto en el caso de los eventos adversos graves (EAG) como en los eventos adversos de especial interés (EAEI) se observaron diferencias significativas entre los brazos del estudio tal y como se puede observar en la Tabla 4.

Los EAs motivaron el abandono del tratamiento con *olaparib* en un 9,9% de los pacientes en comparación con el 4,2% en el brazo de placebo, siendo las náuseas, la anemia y la neutropenia aquellos EA que más frecuentes lo produjeron.

| Adverse Events According to Grade.* |                  |            |            |           |                 |            |          |           |
|-------------------------------------|------------------|------------|------------|-----------|-----------------|------------|----------|-----------|
| Adverse Event                       | Olaparib (N=911) |            |            |           | Placebo (N=904) |            |          |           |
|                                     | Any Grade        | Grade 1    | Grade 2    | Grade ≥3† | Any Grade       | Grade 1    | Grade 2  | Grade ≥3† |
| <i>number of patients (percent)</i> |                  |            |            |           |                 |            |          |           |
| Nausea                              | 518 (56.9)       | 390 (42.8) | 121 (13.3) | 7 (0.8)   | 211 (23.3)      | 185 (20.5) | 26 (2.9) | 0         |
| Fatigue                             | 365 (40.1)       | 240 (26.3) | 109 (12.0) | 16 (1.8)  | 245 (27.1)      | 188 (20.8) | 53 (5.9) | 4 (0.4)   |
| Anemia                              | 214 (23.5)       | 68 (7.5)   | 67 (7.4)   | 79 (8.7)  | 35 (3.9)        | 19 (2.1)   | 13 (1.4) | 3 (0.3)   |
| Vomiting                            | 206 (22.6)       | 160 (17.6) | 40 (4.4)   | 6 (0.7)   | 74 (8.2)        | 64 (7.1)   | 10 (1.1) | 0         |
| Headache                            | 180 (19.8)       | 145 (15.9) | 33 (3.6)   | 2 (0.2)   | 152 (16.8)      | 120 (13.3) | 31 (3.4) | 1 (0.1)   |
| Diarrhea                            | 160 (17.6)       | 125 (13.7) | 32 (3.5)   | 3 (0.3)   | 124 (13.7)      | 96 (10.6)  | 25 (2.8) | 3 (0.3)   |
| Decreased neutrophil count          | 146 (16.0)       | 36 (4.0)   | 66 (7.2)   | 44 (4.8)  | 59 (6.5)        | 17 (1.9)   | 35 (3.9) | 7 (0.8)   |
| Decreased white-cell count          | 143 (15.7)       | 41 (4.5)   | 75 (8.2)   | 27 (3.0)  | 52 (5.8)        | 27 (3.0)   | 22 (2.4) | 3 (0.3)   |
| Decreased appetite                  | 119 (13.1)       | 101 (11.1) | 16 (1.8)   | 2 (0.2)   | 53 (5.9)        | 45 (5.0)   | 8 (0.9)  | 0         |
| Dysgeusia                           | 107 (11.7)       | 101 (11.1) | 6 (0.7)    | 0         | 38 (4.2)        | 36 (4.0)   | 2 (0.2)  | 0         |
| Dizziness                           | 104 (11.4)       | 91 (10.0)  | 12 (1.3)   | 1 (0.1)   | 67 (7.4)        | 61 (6.7)   | 5 (0.6)  | 1 (0.1)   |
| Arthralgia                          | 84 (9.2)         | 60 (6.6)   | 22 (2.4)   | 2 (0.2)   | 107 (11.8)      | 85 (9.4)   | 20 (2.2) | 2 (0.2)   |

\* Shown are adverse events of any grade with an incidence of at least 10% in either trial group in the safety analysis set.

† All listed adverse events are grade 3 except for 10 grade 4 events in the olaparib group: 5 events involving decreased neutrophil count, 4 involving anemia, and 1 involving fatigue.

**Tabla 3. Perfil de toxicidad de olaparib en el estudio OlympiA (Tutt A. N Engl J Med 2021)**

| Summary of Adverse Events in the Safety Analysis Set.*                    |                            |                    |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|
| Adverse Event                                                             | Olaparib<br>(N=911)        | Placebo<br>(N=904) |
|                                                                           | <i>no. of patients (%)</i> |                    |
| Any adverse event                                                         | 835 (91.7)                 | 753 (83.3)         |
| Serious adverse event                                                     | 79 (8.7)                   | 76 (8.4)           |
| Adverse event of special interest†                                        | 30 (3.3)                   | 46 (5.1)           |
| MDS or AML                                                                | 2 (0.2)                    | 3 (0.3)            |
| Pneumonitis‡                                                              | 9 (1.0)                    | 11 (1.2)           |
| New primary cancer§                                                       | 19 (2.1)                   | 32 (3.5)           |
| Grade ≥3 adverse event                                                    | 221 (24.3)                 | 102 (11.3)         |
| Grade 4 adverse event¶                                                    | 17 (1.9)                   | 4 (0.4)            |
| Adverse event leading to permanent discontinuation of olaparib or placebo | 90 (9.9)                   | 38 (4.2)           |
| Adverse event leading to death**                                          | 1 (0.1)                    | 2 (0.2)            |

**Tabla 4. Resumen de la seguridad estudio OlympiA (Tutt A. N Engl J Med 2021)**

En los 6 años desde la comercialización de *olaparib* para las distintas indicaciones aprobadas, no se han comunicado nuevos efectos adversos (EA) diferentes a los observados en los ensayos clínicos. Los datos generales de seguridad y tolerabilidad de *olaparib* en el estudio OlympiA confirman su perfil de seguridad ya conocido y manejable, en línea con el del resto de indicaciones estudiadas. Adicionalmente, cabe destacar que la mediana de duración real del tratamiento con *olaparib* (350 días) en el estudio OlympiA fue similar a la duración máxima de tratamiento en la indicación evaluada (12 meses) lo que indica que las interrupciones del tratamiento fueron breves.

## 7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

*Olaparib* obtuvo una valoración de beneficio clínico grado A en la escala ESMO-MCBS (v1.1) como tratamiento adyuvante para pacientes con CM temprano Her2 negativo *gBRCA1/2m* y alto riesgo de recurrencia, lo que

supone la máxima puntuación posible dentro de este entorno **Error!**

**Marcador no definido.**

Las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022 **Error! Marcador no definido.** en CM ya posiciona a olaparib como único tratamiento recomendado para el CM HER2 negativo en estadios tempranos recomendado en presencia de mutación gBRCA, con una duración máxima de un año de tratamiento, en pacientes de alto riesgo según la definición del ensayo clínico (Figura 5).

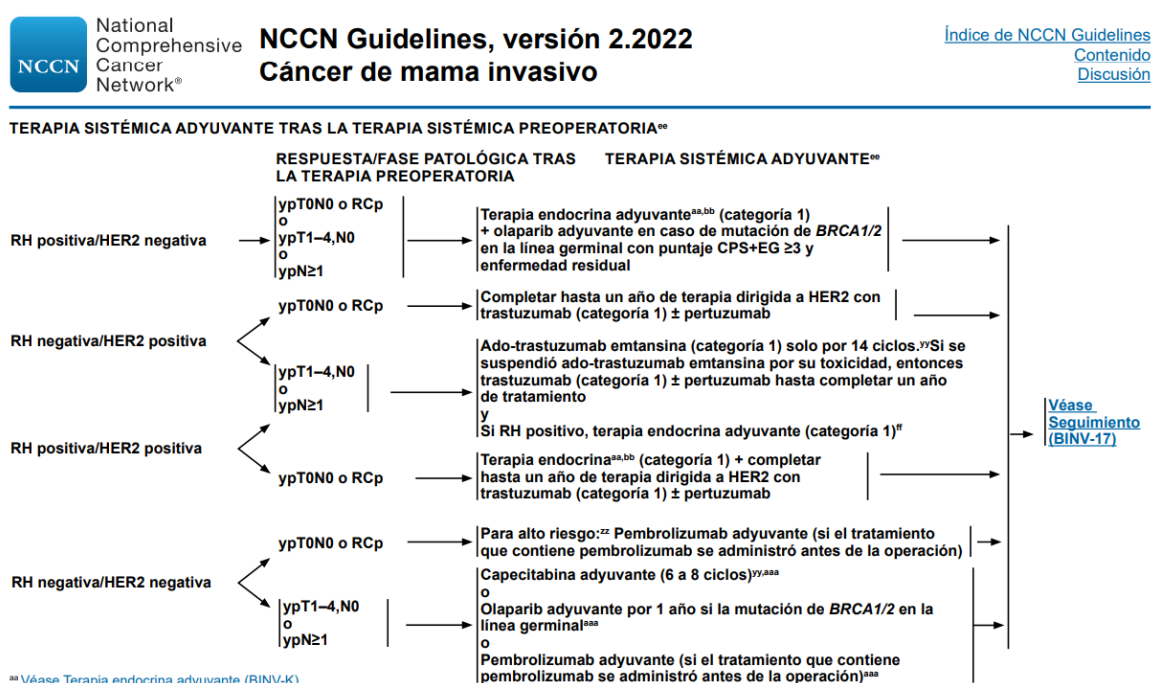


**Figura 5. Algoritmo terapéutico de las Guías clínicas de cáncer de mama del NCCN 2022**

Por su parte, la American Society of Clinical Oncology (ASCO), incluyó en la actualización del 2021 de sus guías de manejo del cáncer de mama hereditario **Error! Marcador no definido.** la recomendación de olaparib como tratamiento adyuvante con una duración máxima de tratamiento de un año, en pacientes con CM temprano Her2 negativo con alto riesgo de recurrencia de acuerdo a los criterios del ensayo clínico y con mutación germinal BRCA1/BRCA2.

Por último, las St. Gallen International Consensus Guidelines para el tratamiento del CM del 2021<sup>Error! Marcador no definido.</sup>, también recomienda olaparib como tratamiento adyuvante para las pacientes con CM Her2 negativo con mutación *BRCA*.

*Olaparib* es la primera terapia oral dirigida dentro del entorno de adyuvancia del CM vinculada a un biomarcador, *BRCA*, ya recomendado en las principales guías clínicas<sup>Error! Marcador no definido.6-27</sup>, y con una calificación de nivel IA (Tier 1 Targets) en la Escala ESMO de Accionabilidad Clínica de Dianas Moleculares (ESCAT)<sup>28</sup>.

El beneficio clínico de *olaparib* ha sido demostrado en el estudio OlympiA<sup>Error! Marcador no definido.20-21</sup>, con mejoras estadísticamente significativas en SG, IDFS y DDFS, tres variables clínicas claves a la hora de evaluar los objetivos terapéuticos buscados en esta etapa temprana de la enfermedad.

Olaparib es el único tratamiento adyuvante para portadoras de mutación en *BRCA* y alto riesgo de recaída que ha demostrado un impacto en términos de SG. El beneficio absoluto en términos de SG de más de un 3% no solo es estadísticamente significativo sino que clínicamente es muy importante. Para poner los datos en contexto cabe destacar que en el meta-análisis que comprobó la eficacia de antraciclinas<sup>29</sup> en el entorno adyuvante, la diferencia absoluta de dicho fármaco en relación al CMF fue del 3% a 5 años. De la misma manera el añadir taxanos<sup>30</sup> a regímenes con antraciclinas supuso un beneficio de SG en términos absolutos del 3% a 5 años. El hecho de observar una separación en las curvas de SG para olaparib tan precoz predice que dicho beneficio se mantendrá con el seguimiento más maduro.

La aprobación de *olaparib* cubre la necesidad de la falta de tratamientos sistémicos dirigidos más allá de la quimioterapia neoadyuvante o

adyuvante y la terapia endocrina para las pacientes con mutación *BRCA*; siendo esta una población más joven, con un fenotipo más agresivo y que suele presentar peores factores pronóstico asociados como un grado histológico alto, así como un mayor riesgo de desarrollo de metástasis a distancia, recurrencia contralateral y aparición de segundas neoplasias como cáncer de ovario<sup>31,8</sup>.

## 8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La detección de las mutaciones en línea germinal en los genes *BRCA1/2* juega un papel importante en el consejo genético familiar de cara a instaurar medidas de prevención primarias y secundarias. La detección de mutación en una paciente con CM permite disponer de una información relevante para decidir el tipo de cirugía que tendrá la paciente y con estos datos, a elegir la terapia adyuvante posterior en las pacientes de alto riesgo.

*Olaparib* es la primera terapia adyuvante dirigida para el CM temprano HER2neg, de alto riesgo, asociada a un biomarcador predictivo de respuesta al tratamiento, la mutación *BRCA1/2*, que permite identificar a las pacientes que se benefician de dicho tratamiento.

Con el objetivo de implementar una terapia de medicina de precisión para el manejo del cáncer, dando prioridad a aquellas alteraciones genómicas como marcadores para la elección de pacientes candidatos a terapias dirigidas, la Escala ESMO de ESCAT da una calificación de nivel de IA (Tier 1 Targets) a las mutaciones germinales del *BRCA1/2*<sup>i</sup>. En dicho nivel se considera que los tratamientos dirigidos a aquellas pacientes con dicha alteración molecular que hayan demostrado un

beneficio clínico en ensayos clínicos prospectivos deben ser considerado como estándar de tratamiento<sup>28</sup>.

La indicación de estudio genético en *BRCA* se basa actualmente en características tumorales y/o familiares atendiendo a criterios definidos previamente y que se encuentran recogidos en las principales guías de práctica clínica de SEOM<sup>26</sup>, ESMO<sup>iError! Marcador no definido.</sup>, NCCN<sup>32</sup> y el National Institute for Health and Care (NICE)<sup>27</sup>. Muy probablemente estas guías tendrán que modificarse y hacerse más laxas para tratar de incluir para estudio genético germinal un subgrupo de pacientes que actualmente no están incluidos en las guías de testado pero que si podrían ser candidatas a olaparib (teniendo en cuenta los criterios de inclusión del estudio Olympia) si fueran portadoras. Sería el caso por ejemplo de pacientes TN de más de 60 años (punto de corte utilizado por la mayor parte de las guías clínicas para indicar el estudio germinal) que no hubieran hecho RCp a la QT neoadyuvante. Otro ejemplo serían pacientes lumbinales intervenidas de entrada con afectación N2 independientemente de la historia familiar. Estas cuestiones deberán ser abordadas en los grupos cooperativos y sociedades médicas para que no se pierda ninguna paciente portadora de mutación para ser tratada en el entorno adyuvante.

Desde el punto de vista de la eficiencia, tanto los programas de cribado y detección precoz del CM como el testado genético para detectar mutaciones como *BRCA1/2* han demostrado ser estrategias coste-efectivas para identificar y tratar pacientes con la mejor estrategia posible de acuerdo con sus características, en el momento de mayor posibilidad de curación<sup>33</sup>.

Actualmente, las pacientes portadoras de mutación en *BRCA* no disponen de tratamientos adyuvantes dirigidos y las alternativas de

tratamiento se limitan a la quimioterapia en neoadyuvancia o adyuvancia, terapia endocrina y capecitabina. Ninguno de estos tratamientos dispone de estudios que avalen su eficacia en población portadora de mutación. Por ello, la no administración de un inhibidor del PARP como *olaparib* que ha demostrado beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante en el contexto de enfermedad temprana podría privar a las pacientes de evitar una recurrencia de su enfermedad y una progresión hacia un estadio donde el objetivo terapéutico ya deja de ser la curación; estaríamos por tanto incurriendo en una falta de oportunidad terapéutica para estas pacientes.

Desde un punto de vista social, una de las características que define a las pacientes con CM *gBRCAm* es que son más jóvenes que las pacientes no portadoras (mediana de 42 años en el estudio OlympiA). Este factor hace que las implicaciones económicas indirectas de la enfermedad sean más graves, implicando una sustancial pérdida de productividad laboral asociada a un mayor número de días de baja e incurriendo en costes asociados a los cuidados informales.

Adicionalmente, desde el punto de vista económico y de sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud (SNS), se ha estimado que el coste medio del manejo de una paciente con CM en estadios I-III es de 13.727€, ascendiendo a 20.690€ una vez se alcanza el estadio metastásico<sup>34</sup>. Estas cifras demuestran que el abordaje del CM en estadios más tempranos de la enfermedad unido a la inversión en tratamientos que eviten la progresión de la enfermedad se traduciría en una reducción de la carga económica asociada al CM metastásico y a los cuidados paliativos<sup>35</sup> y, finalmente, en ahorros de costes para el SNS.

Olaparib es el único fármaco disponible con esta indicación aprobado. El fármaco cuenta con unas características indiscutibles:

- Estudio de registro con población seleccionada por biomarcador (portadoras de mutación en línea germinal en BRCA).
- Estudio bien diseñado con comparador estándar (placebo) por ausencia de fármacos disponibles en adyuvancia en esta situación.
- Eficacia demostrada en todos los endpoints del estudio destacando la SG de forma estadísticamente significativa y clínicamente relevante
- Fármaco oral, fácilmente manejable con perfil de toxicidad aceptable y con experiencia en su uso para muchos clínicos puesto que ya dispone de otras indicaciones
- No hay ningún otro fármaco disponible actualmente dentro de esta indicación.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. ESMO Scorecards. Disponible en: [https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs\\_score\\_cards\\_form%5BsearchText%5D=OLYMPIA](https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=OLYMPIA)
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 5.2020. 2020
3. Tung, N. M., Boguey, J. C., Pierce, L. J., et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 38(18), 2080–2106.
4. American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. Hereditary Breast Cancer Guideline Rapid Update 2021. Disponible en: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/advocacy/documents/2021-Hereditary-Breast-Cancer-Guideline-Rapid-Update-Summary-Table.pdf>
5. Burstein, H. J., Curigliano, G., Thürlimann, B., et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 32(10), 1216–1235. 3
6. Sociedad Española de Oncología Médica. El cáncer en cifras - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica 2023.[Internet]. Available from: <https://www.seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom>
7. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. Genes Dis. 2018;5(2):77–106.

8. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DF, Antoniou AC; BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium; McGuffog L, Evans DG, Barrowdale D, Frost D, Adlard J, Ong KR, Izatt L, Tischkowitz M, Eeles R, Davidson R, Hodgson S, Ellis S, Nogues C, Lasset C, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP, Faivre L, Berthet P, Hoening MJ, van der Kolk LE, Kets CM, Adank MA, John EM, Chung WK, Andrulis IL, Southey M, Daly MB, Buys SS, Osorio A, Engel C, Kast K, Schmutzler RK, Caldes T, Jakubowska A, Simard J, Friedlander ML, McLachlan SA, Machackova E, Foretova L, Tan YY, Singer CF, Olah E, Gerdes AM, Arver B, Olsson H. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112. PMID: 28632866.
9. Sharma, P., Klemp, J. R., Kimler, B. F., et al. (2014). Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast cancer research and treatment*, 145(3), 707–714.
10. Pellegrino B, Bella M, Michiara M, et al. Triple negative status and BRCA mutations in contralateral breast cancer: a population-based study. *Acta Biomed Atenei Parm*. 2016;87(1):54–63.
11. . Poggio F, Tagliamento M, Ceppi M, Bruzzone M, Conte B, Fregatti P, et al. Adding a platinum agent to neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: the end of the debate. *Annals of Oncology*. 2022 Mar;33(3):347–9.
12. Jia X, Wang K, Xu L, Li N, Zhao Z, Li M. A systematic review and meta-analysis of BRCA1/2 mutation for predicting the effect of platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *The Breast*. 2022 Dec;66:31–9.
13. Saleh RR, Nadler MB, Desnoyers A, Meti N, Fazelzad R, Amir E. Platinum-based chemotherapy in early-stage triple negative breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2021 Nov;100:102283.
14. Kurian AW et al. ASCO 2022 #2571 (Poster Discussion)
15. Lluch, A., Barrios, C. H., Torrecillas, L. et al. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11\_CIBOMA/2004-01). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(3), 203–213
16. Martín, M., Ruiz Simón, A., Ruiz Borrego, M., et al. (2015). Epirubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Docetaxel Versus Epirubicin Plus Docetaxel Followed by Capecitabine As Adjuvant Therapy for Node-Positive Early Breast Cancer: Results From the GEICAM/2003-10 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(32), 3788–3795.
17. Masuda, N., Lee, S. J., Ohtani, S., et al. (2017). Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *The New England journal of medicine*, 376(22), 2147–2159.
18. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Aug 1 2019;30(8):1194-1220.
19. Ficha técnica lypnarza: [Lynparza, INN-olaparib \(aemps.es\)](https://www.aemps.es/lynparza)

20. Tutt A.N ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. Supplementary Appendix. N Engl J Med. 2021b;384(25):2394–405.
21. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. ESMO Virtual Plenary Session date: 16-17 March 2022.
22. kGeyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, Rastogi P, Cui K, Arahmami A, Aktan G, Armstrong AC, Arnedos M, Balmaña J, Bergh J, Bliss J, Delaloge S, Domchek SM, Eisen A, Elsafy F, Fein LE, Fielding A, Ford JM, Friedman S, Gelmon KA, Gianni L, Gnant M, Hollingsworth SJ, Im SA, Jager A, Jóhannsson ÓP, Lakhani SR, Janni W, Linderholm B, Liu TW, Loman N, Korde L, Loibl S, Lucas PC, Marmé F, Martinez de Dueñas E, McConnell R, Phillips KA, Piccart M, Rossi G, Schmutzler R, Senkus E, Shao Z, Sharma P, Singer CF, Španić T, Stickeler E, Toi M, Traina TA, Viale G, Zoppoli G, Park YH, Yerushalmi R, Yang H, Pang D, Jung KH, Mailliez A, Fan Z, Tennevet I, Zhang J, Nagy T, Sonke GS, Sun Q, Parton M, Colleoni MA, Schmidt M, Brufsky AM, Razaq W, Kaufman B, Cameron D, Campbell C, Tutt ANJ; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1250-1268. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.159. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36228963.
23. Rothenwell PM. Subgroup analysis in randomized controlled trials: importance, indications, and interpretation. The Lancet, 2005; 365 (9454), 8–14: 176-186
24. Kriege M, Jager A, Hoening MJ, et al. The efficacy of taxane chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Cancer. 2012;118(4):899–907.7
25. SEER Breast Cancer Stat Facts 2017
26. González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, Balmaña J, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). Clin Transl Oncol. 2020;22(2):193–200.
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Overview | Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>
28. Condorelli et al. Ann Oncol. 2019 Mar 1;30(3):365-373. doi: 10.1093/annonc/mdz036. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)
29. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 365 (9472): 1687-717, 2005
30. De Laurentiis M, Cancellio G, D'Agostino D, et al.: Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol 26 (1): 44-53, 200
31. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009;27(35):5887–92.

32. NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. V1.2022
33. Mühlberger N, Sroczynski G, Gogollari A, et al. Cost effectiveness of breast cancer screening and prevention: a systematic review with a focus on risk-adapted strategies. *Eur J Health Econ* HEPAC Health Econ Prev Care. 2021 Nov;22(8):1311–44.
34. Ibarrondo O, Lizeaga G, Martínez-Llorente JM, Larrañaga I, Soto-Gordoa M, Álvarez-López I. Health care costs of breast, prostate, colorectal and lung cancer care by clinical stage and cost component. *Gac Sanit*. 2022;36(3):246–52.
35. Bermejo de Las Heras B, Cortes Ramon Y Cajal J, Galve Calvo E, de la Haba Rodriguez J, Garcia Mata J, Moreno Anton F, et al. The economic burden of metastatic breast cancer in Spain. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2020;27(1):19–24.

## **10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Participación en reuniones de asesoría, ponencias remuneradas y/o viajes/estancias en cursos y congresos: Novartis, Pfizer, Roche, AstraZeneca, Daichii-Sankyo, Seagen, Gilead, MSD y Lilly.

---

<sup>i</sup> Condorelli et al. Ann Oncol. 2019 Mar 1;30(3):365-373. doi: 10.1093/annonc/mdz036. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)