

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lynparza 100 mg comprimidos recubiertos con película

Lynparza 150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lynparza 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de olaparib.

Lynparza 150 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de olaparib.

Excipiente con efecto conocido:

Este medicamento contiene 0,24 mg de sodio en cada comprimido de 100 mg y 0,35 mg de sodio en cada comprimido de 150 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Lynparza 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido de color amarillo a amarillo oscuro, ovalado, biconvexo, marcado con 'OP100' por un lado y liso por el otro lado.

Lynparza 150 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido de color verde a gris verdoso, ovalado, biconvexo, marcado con 'OP150' por un lado y liso por el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 *BRCA1/2* (germinal y/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.

Lynparza en combinación con bevacizumab está indicado para el:

- tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), 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 en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer está asociado con resultado positivo para deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación *BRCA1/2* y/o inestabilidad genómica (ver sección 5.1).

Cáncer de mama

Lynparza está indicado como:

- monoterapia o en combinación con terapia endocrina para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano HER2-negativo, de alto riesgo, con mutaciones germinales en *BRCA1/2* y que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante (ver secciones 4.2 y 5.1).
- 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 (ver sección 5.1). 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.

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.

Cáncer de próstata

Lynparza está indicado:

- como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) y mutaciones *BRCA1/2* (línea germinal y/o somática) que han progresado tras terapia previa que incluyera un nuevo agente hormonal.
- en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm en los que la quimioterapia no está indicada a juicio del clínico (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Selección del paciente

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA:
Antes de iniciar Lynparza para el tratamiento de mantenimiento en primera línea del cáncer de ovario epitelial de alto grado (COE), cáncer de trompa de falopio (CTF) o cáncer peritoneal primario (CPP), las pacientes deben tener confirmación de mutaciones germinales y/o somáticas deletéreas o sospechosas de ser deletéreas en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama (*BRCA*) 1 o 2 utilizando un test validado.

Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario en recaída sensible al platino:

No se requiere realizar el test *BRCA1/2* antes de utilizar Lynparza en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de la recaída del COE, CTF o CPP que responde de forma completa o parcial a terapia basada en platino.

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con HRD positivo en combinación con bevacizumab:

Antes de iniciar el tratamiento de Lynparza con bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento en primera línea de COE, CTF o CPP, las pacientes deben tener confirmación de la mutación *BRCA1/2* deletérea o sospechosa de ser deletérea y/o inestabilidad genómica determinada mediante una prueba validada (ver sección 5.1).

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo con mutación germinal BRCA

Antes de iniciar el tratamiento con Lynparza para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano HER2 negativo, de alto riesgo, los pacientes deben tener confirmación de una mutación *gBRCA1/2* deletérea o sospechosa de ser deletérea utilizando un método de análisis validado (ver sección 5.1).

Tratamiento en monoterapia del cáncer de mama metastásico HER2 negativo con mutación gBRCA1/2:

Para el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con mutación germinal de los genes de susceptibilidad al cáncer de mama (*gBRCA1/2*), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) negativo, los pacientes deben tener confirmación de una mutación *gBRCA1/2* deletérea o sospechosa de ser deletérea, antes de comenzar el tratamiento con Lynparza. El estado de la mutación de *gBRCA* debe determinarse por un laboratorio con experiencia utilizando un método de análisis validado. Actualmente no hay datos de validación clínica del test *BRCA1/2* en tumor.

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma de páncreas metastásico con mutación gBRCA:

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

Tratamiento en monoterapia del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación BRCA1/2:

Para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) con mutación en *BRCA1/2*, los pacientes deben tener la confirmación de una mutación de *BRCA1/2* deletérea o sospechosa de ser deletérea (utilizando una muestra de tumor o de sangre) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza (ver sección 5.1). El estado de la mutación *BRCA1/2* debe ser determinado por un laboratorio experimentado utilizando un método de análisis validado.

Tratamiento del CPRCm en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona:

No se requieren pruebas genómicas antes de usar Lynparza en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes con CPRCm.

Para pacientes con mutaciones *BRCA1/2* se debe realizar consejo genético de acuerdo a las regulaciones locales.

Posología

Lynparza está disponible en comprimidos de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza en monoterapia o en combinación con bevacizumab para cáncer de ovario o en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el cáncer de próstata o terapia endocrina es 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. Los comprimidos de 100 mg están disponibles para la reducción de dosis.

Lynparza en monoterapia

Las pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio o peritoneal primario, con recaída platino-sensible (RPS), que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino deben iniciar el tratamiento con Lynparza no más tarde de transcurridas 8 semanas después de la finalización de su última dosis de la pauta de tratamiento que contiene platino.

Lynparza en combinación con bevacizumab

Cuando Lynparza se usa en combinación con bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento en primera línea del cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompa de falopio o peritoneal primario después de completar la terapia en primera línea basada en platino con bevacizumab, la dosis de bevacizumab es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas. Consultar la información completa del producto para bevacizumab (ver sección 5.1).

Lynparza en combinación con terapia endocrina

Consultar la información completa del producto del(os) medicamento(s) usado(s) como terapia endocrina de combinación (inhibidor de la aromatasas/antiestrógeno y/o LHRH) para su posología recomendada.

Lynparza en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona

Cuando Lynparza se usa en combinación con abiraterona para el tratamiento de pacientes con CPRCm, la dosis de abiraterona es de 1000 mg por vía oral una vez al día (ver sección 5.1). Se debe administrar abiraterona con prednisona o prednisolona 5 mg por vía oral dos veces al día. Consulte la información del producto completa de abiraterona.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de primera línea de cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA:

Las pacientes pueden continuar el tratamiento hasta la progresión radiológica de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años si no hay evidencia radiológica de progresión de la enfermedad tras 2 años de tratamiento. Las pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, que en opinión del médico puedan seguir beneficiándose del tratamiento continuado, pueden recibir tratamiento más allá de 2 años.

Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario en recaída platino-sensible

Para las pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, platino-sensible, se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con HRD positivo en combinación con bevacizumab:

Las pacientes pueden continuar el tratamiento con Lynparza hasta la progresión radiológica de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años si no hay evidencia radiológica de progresión de la enfermedad tras 2 años de tratamiento. Las pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, que en opinión del médico puedan seguir beneficiándose del tratamiento continuado con Lynparza, pueden continuar recibiendo el tratamiento más allá de 2 años. Consultar la información del producto de bevacizumab para conocer la duración total recomendada del tratamiento de un máximo de 15 meses, incluidos los períodos en combinación con quimioterapia y de mantenimiento (ver sección 5.1).

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo con mutación germinal BRCA

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

Tratamiento en monoterapia del cáncer de mama HER2 negativo con mutación gBRCA1/2:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

No se ha establecido la eficacia y seguridad del retratamiento de mantenimiento con Lynparza tras la primera recaída o siguientes en pacientes con cáncer de ovario: No hay datos de eficacia o seguridad de retratamiento de pacientes con cáncer de mama (ver sección 5.1).

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación gBRCA:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o toxicidad inaceptable.

Tratamiento en monoterapia del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación BRCA1/2:

Se recomienda que el tratamiento se continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o una toxicidad inaceptable. La castración médica con un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) debe continuarse durante el tratamiento en pacientes que no hayan sido castrados quirúrgicamente.

Tratamiento de CPRCm en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o toxicidad inaceptable cuando se utiliza Lynparza en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona. El tratamiento con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) debe continuarse durante el tratamiento en todos los pacientes, o los pacientes deben haber tenido una orquiectomía bilateral previa. Consulte la información del producto de abiraterona.

No hay datos de eficacia o seguridad de retratamiento con Lynparza en pacientes con cáncer de próstata (ver sección 5.1).

Dosis olvidada

Si un paciente olvida una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal en el momento programado.

Ajustes de dosis para reacciones adversas

El tratamiento puede ser interrumpido para tratar reacciones adversas tales como náuseas, vómitos, diarrea y anemia y se puede considerar una reducción de la dosis (ver sección 4.8).

La reducción de dosis recomendada es a 250 mg (un comprimido de 150 mg y un comprimido de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, se recomienda reducir a 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Ajustes de dosis para la administración concomitante con inhibidores del CYP3A

No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados del CYP3A y se deben considerar agentes alternativos. Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de Lynparza a 100 mg (un comprimido de 100 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor moderado del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de Lynparza a 150 mg

(un comprimido de 150 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste en la dosis inicial para pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

La dosis recomendada de Lynparza en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) es 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total de 400 mg al día) (ver sección 5.2).

Lynparza se puede administrar a pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) sin ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en estadio terminal (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) no se recomienda Lynparza, ya que no se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética en estas pacientes. Lynparza sólo se puede usar en pacientes con insuficiencia renal grave, si el beneficio supera el posible riesgo, debiéndose monitorizar cuidadosamente estas pacientes en cuanto a la función renal y acontecimientos adversos.

Insuficiencia hepática

Lynparza se puede administrar sin ajuste de dosis a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Clasificación A o B de Child-Pugh) (ver sección 5.2). No se recomienda el uso de Lynparza en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh), ya que no se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética en estas pacientes.

Pacientes no caucásicas

Existen datos clínicos limitados en pacientes no caucásicas. No obstante, no es necesario ajuste de dosis en función de la raza (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Lynparza se administra por vía oral.

Los comprimidos de Lynparza se deben tragar enteros y no deben masticarse, triturarse, disolverse ni dividirse. Los comprimidos de Lynparza se pueden tomar con independencia de las comidas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Toxicidad hematológica

Se ha notificado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo el diagnóstico clínico y/o los hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia,

generalmente leves o moderadas (CTCAE grado 1 o 2). Las pacientes no deben iniciar el tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por la terapia antineoplásica previa (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos deben ser \leq CTCAE grado 1). Se recomienda realizar pruebas al inicio, seguidas de una monitorización mensual, del recuento sanguíneo completo durante los primeros 12 meses de tratamiento y de forma periódica a partir de este momento, para monitorizar los cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento (ver sección 4.8).

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica grave o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza y se debe iniciar un análisis hematológico adecuado. Si los parámetros sanguíneos continúan siendo clínicamente anormales tras 4 semanas de la interrupción de la dosis de Lynparza, es recomendable un análisis de la médula ósea y/o un análisis citogenético de sangre.

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

La incidencia total de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en pacientes tratadas en ensayos clínicos con Lynparza en monoterapia, incluyendo el seguimiento a largo plazo de supervivencia, fue $<1,5\%$, con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario *BRCAM* en recaída sensible al platino que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y que tuvieron un seguimiento durante 5 años (ver sección 4.8). La mayoría de los acontecimientos fueron mortales. La duración del tratamiento con olaparib en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de <6 meses a >4 años.

Si hay sospecha de SMD/LMA, se debe derivar a la paciente a un hematólogo para realizar más pruebas, incluido el análisis de médula ósea y la toma de muestras de sangre para citogenética. Si tras la prueba de toxicidad hematológica prolongada, se confirma SMD/LMA, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza y tratar a la paciente adecuadamente.

Eventos tromboembólicos venosos

Se han producido eventos tromboembólicos venosos, predominantemente eventos de embolia pulmonar, en pacientes tratados con Lynparza y no tenían un patrón clínico consistente. Se observó una mayor incidencia en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que también recibieron terapia de privación de andrógenos, en comparación con otras indicaciones aprobadas (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas clínicos de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratarlos médicamente de forma apropiada. Los pacientes con antecedentes de TEV pueden correr un mayor riesgo de que se repita y se deben controlar adecuadamente.

Neumonitis

En ensayos clínicos se ha notificado neumonitis en $<1,0\%$ de las pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo acontecimientos mortales. Los informes de neumonitis carecían de un patrón clínico coherente y se confundían con varios factores de predisposición (cáncer y/o metástasis en pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, antecedentes de tabaquismo y/o quimioterapia y radioterapia previas). Si las pacientes presentan síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de los mismos tales como disnea, tos y fiebre, o un hallazgo radiológico anormal de tórax, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar una rápida investigación. Si se confirma neumonitis, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza y tratar a la paciente adecuadamente.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatotoxicidad en pacientes tratados con olaparib (ver sección 4.8). Si aparecen síntomas o signos clínicos que sugieran hepatotoxicidad, se debe realizar una evaluación clínica inmediata del paciente y una medición de las pruebas de la función hepática. En caso de sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, se debe interrumpir el tratamiento. En caso de lesión hepática grave inducida por medicamentos, la interrupción del tratamiento se debe considerar clínicamente apropiada.

Toxicidad embriofetal

Según su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Estudios preclínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos en la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes, a exposiciones por debajo de las esperadas a la dosis recomendada en humanos de 300 mg dos veces al día.

Embarazo/anticoncepción

Lynparza no se debe usar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de iniciar el tratamiento con Lynparza, durante la terapia y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Lynparza. Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza (ver sección 4.6).

Interacciones

No se recomienda la administración concomitante de Lynparza con inhibidores potentes o moderados del CYP3A (ver sección 4.5). Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente o moderado del CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza (ver las secciones 4.2 y 4.5).

No se recomienda la administración concomitante de Lynparza con inductores potentes o moderados del CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza precise tratamiento con un inductor potente o moderado del CYP3A, el médico prescriptor debe tener en cuenta que la eficacia de Lynparza puede reducirse substancialmente (ver sección 4.5).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada comprimido de 100 mg o de 150 mg, esto es esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Estudios clínicos de olaparib en combinación con otros medicamentos antineoplásicos, incluyendo fármacos que dañan el ADN, indican una potenciación y prolongación de toxicidad mielosupresora. La dosis recomendada de Lynparza en monoterapia no es adecuada para la combinación con medicamentos antineoplásicos mielosupresores.

No se ha estudiado la combinación de olaparib con vacunas o agentes inmunosupresores. Por consiguiente, se debe tener precaución si estos medicamentos se administran de forma concomitante con Lynparza y las pacientes deben ser monitorizadas minuciosamente.

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de otros medicamentos sobre olaparib

CYP3A4/5 son las isoenzimas predominantemente responsables de la eliminación metabólica de olaparib.

Un estudio clínico para evaluar el impacto de itraconazol, un inhibidor conocido del CYP3A, ha demostrado que la administración concomitante con olaparib aumenta la C_{max} media de olaparib un 42% (90% IC: 33-52%) y el AUC medio un 170% (90% IC: 144-197%). Por lo tanto, se recomienda evitar la administración de inhibidores conocidos potentes (p. ej., itraconazol, telitromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir) o moderados (p. ej., eritromicina, diltiazem, fluconazol, verapamilo) de esta isoenzima con Lynparza (ver sección 4.4). Si

es necesario administrar de forma concomitante inhibidores potentes o moderados del CYP3A4, se debe reducir la dosis de Lynparza. Se recomienda reducir la dosis de Lynparza a 100 mg tomados dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg) con un inhibidor potente del CYP3A o a 150 mg tomados dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) con un inhibidor moderado del CYP3A4 (ver sección 4.2 y 4.4). Tampoco se recomienda el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con Lynparza, ya que es un inhibidor del CYP3A.

Un estudio clínico para evaluar el impacto de rifampicina, un inductor conocido del CYP3A, ha demostrado que la administración concomitante con olaparib disminuye la C_{max} media de olaparib un 71% (90% IC: 76-67%) y el AUC medio un 87% (90% CI: 89-84%). Por lo tanto, se recomienda evitar la administración de inductores potentes conocidos de esta isoenzima (p. ej., fenitoína, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital y hierba de San Juan) con Lynparza, ya que es posible que la eficacia de Lynparza pueda reducirse substancialmente. No se ha establecido la magnitud del efecto de los inductores de moderados a potentes (p.ej., efavirenz, rifabutina) sobre la exposición a olaparib, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Lynparza con estos medicamentos (ver sección 4.4).

Efecto de olaparib sobre otros medicamentos

Olaparib *in vitro* es un inhibidor del CYP3A4 y se espera que *in vivo* sea un inhibidor leve del CYP3A. Por tanto, se debe tener precaución cuando se combinan sustratos sensibles del CYP3A o sustratos con un estrecho margen terapéutico (p.ej., simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergotamínicos, fentanilo, pimozida, sirolimus, tacrolimus y quetiapina) con olaparib. Se recomienda realizar una monitorización clínica apropiada a las pacientes que reciben sustratos del CYP3A con un margen terapéutico estrecho de forma concomitante con olaparib.

Se ha observado *in vitro* inducción del CYP1A2, 2B6 y 3A4, siendo más probable que la inducción del CYP2B6 alcance un grado clínicamente relevante. Tampoco puede excluirse el potencial de olaparib para inducir CYP2C9, CYP2C19 y P gp. Por lo tanto, la administración concomitante de olaparib puede reducir la exposición a los sustratos de estas enzimas metabólicas y de la proteína transportadora. La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran junto con olaparib (ver también las secciones 4.4 y 4.6).

Olaparib *in vitro* es un inhibidor del transportador de eflujo P-gp ($IC_{50}=76 \mu M$), por lo tanto, no puede excluirse que olaparib pueda causar interacciones farmacológicas relevantes con sustratos de P-gp (por ej. simvastatina, pravastatina, dabigatran, digoxina y colchicina). Se recomienda realizar una monitorización clínica adecuada a las pacientes que reciben de forma concomitante este tipo de medicamentos

Se ha observado *in vitro* que olaparib es un inhibidor de BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. No se puede excluir que olaparib pueda aumentar la exposición a sustratos de BCRP (p.ej., metotrexato, rosuvastatina), OATP1B1 (p. ej., bosentán, glibenclamida, repaglinida, estatinas y valsartán), OCT1 (p. ej., metformina), OCT2 (p. ej., creatinina sérica), OAT3 (p. ej., furosemida y metotrexato), MATE1 (p. ej., metformina) y MATE2K (p. ej., metformina). En particular, se debe tener precaución si olaparib se administra en combinación con cualquier estatina.

Combinación con anastrozol, letrozol y tamoxifeno

Se ha realizado un ensayo clínico para evaluar la combinación de olaparib con anastrozol, letrozol o tamoxifeno. No se han observado interacciones clínicamente relevantes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil no se deben quedar embarazadas mientras estén tomando Lynparza y no deben estar embarazadas al inicio del tratamiento. Antes del tratamiento se debe realizar un test de embarazo a todas las mujeres en edad fértil y de debe considerarse su realización regularmente durante el tratamiento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de empezar la terapia con Lynparza, durante la terapia y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Lynparza, a menos que se elija la abstinencia como método anticonceptivo (ver sección 4.4). Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios.

La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran de forma concomitante con olaparib, ya que no se puede excluir que olaparib pueda reducir la exposición a sustratos del CYP2C9 mediante la inducción de la enzima. Por lo tanto, se debe considerar un método anticonceptivo no hormonal adicional (ver sección 4.5). Para mujeres con cáncer hormonodependiente, se deben considerar dos métodos anticonceptivos no hormonales.

Anticoncepción en hombres

No se conoce si olaparib o sus metabolitos se encuentran en el fluido seminal. Los pacientes masculinos deben usar preservativo durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza cuando mantengan relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer en edad fértil. Las parejas femeninas de pacientes masculinos deben utilizar también anticoncepción altamente efectiva si son potencialmente fértiles (ver sección 4.4). Los pacientes masculinos no deben donar esperma durante la terapia ni durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo efectos teratogénicos graves y efectos en la supervivencia embrionofetal en la rata a exposiciones sistémicas en la madre inferiores a la alcanzada en humanos a dosis terapéuticas (ver sección 5.3). No se dispone de datos del uso de olaparib en mujeres embarazadas, sin embargo, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de olaparib, Lynparza no se debe usar durante el embarazo ni en mujeres potencialmente fértiles que no utilicen un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Lynparza. (Ver párrafo anterior: “Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres”, para información adicional sobre los métodos anticonceptivos y las pruebas de embarazo.)

Lactancia

No se dispone de estudios en animales de la excreción de olaparib en la leche materna. Se desconoce si olaparib/o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Lynparza está contraindicado durante la lactancia y durante 1 mes después de haber recibido la última dosis, dadas las propiedades farmacológicas del medicamento (ver sección 4.3).

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre fertilidad. En estudios en animales, no se observó ningún efecto sobre la concepción, aunque sí existen efectos adversos sobre la supervivencia embrionofetal (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Lynparza sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Las pacientes que toman Lynparza pueden experimentar fatiga, astenia o mareo. Las pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Lynparza se ha asociado con reacciones adversas generalmente de gravedad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y por lo general no requieren interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos en pacientes que recibieron Lynparza en monoterapia las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) fueron náuseas, fatiga/astenia, anemia, vómitos, diarrea, disminución del apetito, cefalea, neutropenia, disgeusia, tos, leucopenia, mareo, disnea y dispepsia.

Las reacciones adversas de grado ≥ 3 que ocurrieron en $>2\%$ de los pacientes fueron anemia (14%), neutropenia (5%), fatiga/astenia (4%), leucopenia (2%) y trombocitopenia (2%).

Las reacciones adversas que más frecuentemente ocasionaron interrupciones y/o reducciones de la dosis en monoterapia fueron anemia (16%), náuseas (7%), fatiga/astenia (6%), neutropenia (6%) y vómitos (6%). Las reacciones adversas que más frecuentemente ocasionaron la interrupción definitiva fueron anemia (1,7%), náuseas (0,9%), fatiga/astenia (0,8%), trombocitopenia (0,7%), neutropenia (0,6%) y vómitos (0,5%).

Cuando Lynparza se usa en combinación con bevacizumab para cáncer de ovario o en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el cáncer de próstata, el perfil de seguridad es generalmente consistente con el de las terapias individuales.

Las reacciones adversas ocasionaron la interrupción y/o reducción de la dosis de olaparib en el 57% de las pacientes cuando se usó en combinación con bevacizumab y ocasionaron la interrupción definitiva del tratamiento con olaparib/bevacizumab y placebo/bevacizumab en el 21% y en el 6% de las pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas que más frecuentemente ocasionaron la interrupción y/o reducción de la dosis fueron anemia (21,7%), náuseas (9,5%), fatiga/astenia (5,4%), vómitos (3,7%), neutropenia (3,6%), trombocitopenia (3,0%) y diarrea (2,6%). Las reacciones adversas que más frecuentemente ocasionaron la interrupción definitiva fueron anemia (3,7%), náuseas (3,6%) y fatiga/astenia (1,5%).

Las reacciones adversas ocasionaron la interrupción y/o reducción de la dosis de olaparib en el 50,7% de los pacientes cuando se usó en combinación con abiraterona y ocasionaron la interrupción definitiva del tratamiento con olaparib/abiraterona y placebo/abiraterona en el 19,0% y el 8,8% de los pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia ocasionaron la interrupción y/o reducción de la dosis fueron anemia (17,1%), fatiga/astenia (5,5%), náuseas (4,1%), neutropenia (3,4%), vómitos (2,3%), diarrea (2,1%) y acontecimientos de trombosis venosa (2,1%). Las reacciones adversas que con mayor frecuencia motivó la suspensión definitiva fueron anemia (4,5%) y fatiga/astenia (1,3%).

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad se basa en los datos combinados de 4 499 pacientes con tumores sólidos tratadas con Lynparza en monoterapia en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

En ensayos clínicos con pacientes que recibieron Lynparza en monoterapia, con exposición conocida, se han identificado las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas a medicamentos se enumeran en la Tabla 1 mediante la Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA y después por el nivel de término preferido MedDRA. Dentro de cada sistema de clasificación por órganos, los términos preferidos se ordenan por orden decreciente de frecuencia y de gravedad. Las frecuencias de aparición de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 **Tabla de reacciones adversas**

Clasificación por Órganos y	Reacciones Adversas	
	Frecuencia de CTCAE todos los grados	Frecuencia de CTCAE grado 3 y superior

Sistemas de MedDRA		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda ^a	Poco frecuentes Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático ^b	Muy frecuentes Anemia ^a , Neutropenia ^a , Leucopenia ^a Frecuentes Linfopenia ^a , Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes Anemia ^a Frecuentes Neutropenia ^a , Trombocitopenia ^a , Leucopenia ^a , Linfopenia ^a
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes Hipersensibilidad ^a Raras Angioedema [*]	Raras Hipersensibilidad ^a
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Aumento de las transaminasas ^a Frecuencia no conocida Lesión hepática inducida por medicamentos [*]	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito	Poco frecuentes Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Mareo, Cefalea, Disgeusia ^a	Poco frecuentes Cefalea, Mareo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Tos ^a , Disnea ^a	Frecuentes Disnea ^a Poco frecuentes Tos ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Vómitos, Diarrea, Náuseas, Dispepsia Frecuentes Estomatitis ^a , Dolor en la parte superior del abdomen	Frecuentes Vómitos, Náuseas Poco frecuentes Estomatitis ^a , Diarrea Raras Dispepsia, Dolor en la parte superior del abdomen
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Exantema ^a Poco frecuentes Dermatitis ^a Raras Eritema nodoso	Poco frecuentes Exantema ^a Raras Dermatitis ^a

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga (incluyendo astenia)	Frecuentes Fatiga (incluyendo astenia)
Exploraciones complementarias ^b	Frecuentes Creatinina en sangre elevada Poco frecuentes Aumento del Volumen celular medio	Raras Creatinina en sangre elevada
Trastornos vasculares	Frecuentes Tromboembolismo venoso ^a	Frecuentes Tromboembolismo venoso ^a

- ^a SMD/LMA incluye los términos preferidos (TPs) de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide.
Anemia incluye los TPs de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, disminución del hematocrito, disminución de hemoglobina, anemia normocítica y disminución del recuento de glóbulos rojos.
Neutropenia incluye los TPs de neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y disminución del recuento de neutrófilos.
Trombocitopenia incluye los TPs de disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.
Leucopenia incluye los TPs de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.
Linfopenia incluye los TPs de disminución del recuento de linfocitos y linfopenia.
Hipersensibilidad incluye los TPs de hipersensibilidad al medicamento e hipersensibilidad.
El aumento de las transaminasas incluye los términos preferidos (TP) de aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas e hipertransaminasemia.
Disgeusia incluye los PTs de disgeusia y trastorno del gusto.
Tos incluye los TPs de tos y tos productiva.
Disnea incluye los TPs de disnea y disnea de esfuerzo.
Estomatitis incluye los TPs de úlcera aftosa, ulceración de la boca y estomatitis.
Exantema incluye los TPs de eritema, exantema exfoliativo, exantema, exantema eritematoso, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular y exantema prurítico.
Dermatitis incluye los TPs de dermatitis y dermatitis alérgica.
El tromboembolismo venoso incluye TPs de embolismo, embolismo pulmonar, trombosis, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena cava y trombosis venosa.
- ^b Los datos de laboratorio registrados se presentan a continuación en *Toxicidad hematológica y Otros hallazgos de laboratorio*.
- ^{*} Como se ha observado en el contexto posterior a la comercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

Tanto la anemia, como otras toxicidades hematológicas fueron generalmente de grado bajo (CTCAE grado 1 o 2). No obstante, se notificaron acontecimientos CTCAE grado 3 y superior. La anemia fue la reacción adversa más frecuente CTCAE grado ≥ 3 notificada en ensayos clínicos. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de anemia fue aproximadamente 4 semanas (aproximadamente 7 semanas para acontecimientos CTCAE grado ≥ 3). La anemia se manejó con interrupciones y reducciones de dosis (ver sección 4.2) y, cuando fue apropiado, con transfusiones sanguíneas. En estudios clínicos con la formulación en comprimidos, la incidencia de reacciones adversas de anemia fue del 35,2% (CTCAE grado ≥ 3 14,8%) y las incidencias de interrupciones, reducciones y suspensiones de la dosis para anemia fueron del 16,4%, 11,1% y 2,1%, respectivamente. El 15,6% de las pacientes tratadas con olaparib necesitó una o más transfusiones sanguíneas. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y las disminuciones en la hemoglobina. En los ensayos clínicos con Lynparza la incidencia de cambios (disminuciones) de CTCAE grado ≥ 2 respecto al valor inicial fue del 21% para hemoglobina, del 17% para neutrófilos absolutos, del 5% para plaquetas, del 26% para linfocitos y del 19% para leucocitos (todo porcentaje aproximado).

La incidencia de elevaciones en el volumen corpuscular medio desde valores inicialmente bajos o normales hasta por encima del LSN, fue aproximadamente del 51%. Los niveles parecían volver a la normalidad después de la interrupción del tratamiento y no parecían tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda realizar pruebas al inicio, seguidas de una monitorización mensual, del recuento sanguíneo completo durante los primeros 12 meses de tratamiento y de forma periódica a partir de ese momento, para monitorizar los cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir la interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

SMD/LMA son reacciones adversas graves que se produjeron con poca frecuencia en los ensayos clínicos en monoterapia a la dosis terapéutica, en todas las indicaciones (0,9%). La incidencia fue del 0,5%, incluidos los acontecimientos notificados durante el seguimiento de la seguridad a largo plazo (tasa calculada en base a la población de seguridad general de 18 576 pacientes expuestas a al menos una dosis de olaparib oral en ensayos clínicos). Todas las pacientes presentaban factores potenciales que contribuían al desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa basada en platino. Muchas también habían recibido otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. La mayoría de las notificaciones fueron en portadoras de la mutación germinal en el gen 1 o 2 de susceptibilidad al cáncer de mama (*gBRCA1/2*). La incidencia de casos de SMD/LMA fue similar entre las pacientes *gBRCA1m* y *gBRCA2m* (1,6% y 1,2%, respectivamente). Algunas de las pacientes tenían antecedentes de cáncer o displasia de médula ósea.

En pacientes con cáncer de ovario *BRCAm* en recaída sensible a platino que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron el tratamiento del estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con tratamiento con olaparib ≥ 2 años en el 45% de las pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en las pacientes que recibieron olaparib y del 4% en las pacientes que recibieron placebo con un seguimiento de 5 años. En el grupo de olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción de olaparib durante el seguimiento de la supervivencia. La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de una supervivencia global prolongada en el grupo de olaparib y la aparición tardía de SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA sigue siendo bajo en el entorno de la primera línea cuando se administra el tratamiento de mantenimiento con olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante 2 años (1,5%) en el estudio SOLO1 a los 7 años de seguimiento y 1,1% en el estudio PAOLA-1 a los 5 años de seguimiento. Para la mitigación y gestión de riesgos (ver sección 4.4).

Eventos tromboembólicos venosos

En hombres que recibieron olaparib más abiraterona como tratamiento de primera línea para CPRcM (estudio PROpel), la incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue del 8% en el grupo de olaparib más abiraterona y del 3,3% en el grupo de placebo más abiraterona. La mediana de tiempo hasta el inicio en este estudio fue de 170 días (intervalo: 12 a 906 días). La mayoría de los pacientes se recuperaron del evento y pudieron continuar con olaparib con el tratamiento médico estándar.

Se excluyeron los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa. Consulte la información del producto de abiraterona para los criterios de exclusión cardiovascular (sección 4.4).

Otros hallazgos de laboratorio

En ensayos clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios (aumentos) de CTCAE grado ≥ 2 respecto al valor inicial de creatinina en sangre, fue aproximadamente del 11%. Los datos de un estudio controlado con placebo, doble ciego, mostraron una mediana de incremento de hasta el 23% con respecto al valor inicial, permaneciendo constante a lo largo del tiempo y volviendo al valor inicial después de la

interrupción del tratamiento, sin secuelas clínicas aparentes. El 90% de las pacientes tenían valores de creatinina de CTCAE grado 0 al inicio y el 10% eran de CTCAE grado 1 al inicio.

Toxicidad gastrointestinal

Generalmente se comunicaron náuseas muy temprano, con la primera aparición durante el primer mes del tratamiento con Lynparza en la mayoría de las pacientes. Se comunicaron vómitos temprano, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses del tratamiento con Lynparza en la mayoría de las pacientes. Se notificó que, tanto las náuseas como los vómitos, eran intermitentes para la mayoría de las pacientes y que pueden manejarse mediante interrupción de la dosis, reducción de la dosis y/o con terapia antiemética. No es necesaria profilaxis antiemética.

En el tratamiento de mantenimiento de primera línea para cáncer de ovario, las pacientes experimentaron como acontecimientos adversos náuseas (77% con olaparib, 38% con placebo), vómitos (40% con olaparib, 15% con placebo), diarrea (34% con olaparib, 25% con placebo) y dispepsia (17% con olaparib, 12% con placebo). Los acontecimientos de náuseas causaron la suspensión en el 2,3% de las pacientes en tratamiento con olaparib (CTCAE Grado 2) y en el 0,8% de las pacientes en tratamiento con placebo (CTCAE Grado 1); el 0,8% y 0,4% de las pacientes en tratamiento con olaparib suspendieron el tratamiento debido a vómitos y dispepsia de grado bajo (CTCAE Grado 2), respectivamente. Ninguna paciente con olaparib o con placebo suspendió el tratamiento a casusa de la diarrea. Ninguna paciente con placebo suspendió el tratamiento debido a vómitos o dispepsia. Los acontecimientos de náuseas causaron interrupción y reducciones de la dosis en el 14% y el 4%, respectivamente, de las pacientes en tratamiento con olaparib. Los acontecimientos de vómitos causaron la interrupción en el 10% de las pacientes en tratamiento con olaparib; ninguna paciente en tratamiento con olaparib experimentó vómitos que causaran reducción de la dosis.

Población pediátrica

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales

Se dispone de datos limitados sobre seguridad en pacientes no caucásicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosis con olaparib es limitada. En un pequeño número de pacientes que tomaron una dosis diaria de hasta 900 mg de comprimidos de olaparib durante dos días no se notificaron reacciones adversas inesperadas. No se han establecido los síntomas de sobredosis y no hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis con Lynparza. En el caso de una sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de soporte y deben tratar a la paciente sintomáticamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos antineoplásicos, código ATC: L01XK01

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

Los PARPs son necesarios para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN y un aspecto importante de la reparación inducida del PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, el PARP se automodifique y se disocie del ADN para facilitar el acceso de las enzimas de reparación por escisión de bases (BER). Cuando olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. Durante la replicación de células, esto produce roturas bicatenarias (DSBs) del ADN cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (HRR) es eficaz a la hora de reparar estas DSBs del ADN. En células cancerosas con ausencia de componentes funcionales críticos para una HRR eficiente, tales como *BRCA1* o *2*, las DSBs del ADN no se pueden reparar de forma exacta o efectiva, ocasionando una deficiencia en la recombinación homóloga (HRD). En su lugar, se activan vías alternativas y propensas a los errores, como la unión de extremos no homólogos (NHEJ), que ocasiona un alto grado de inestabilidad genómica. Tras varias rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar niveles no tolerables y dar como resultado la muerte de las células cancerosas, ya que las células cancerosas presentan una elevada carga de daños del ADN con respecto a las células normales. La vía de la HRR puede estar comprometida por otros mecanismos, aunque la aberración causante y la penetrancia no ha sido totalmente elucidada. La ausencia de una vía HRR totalmente funcional es uno de los determinantes clave de la sensibilidad a platino en el cáncer de ovario y posiblemente en otros tipos de cáncer.

En modelos *in vivo* *BRCA1/2* deficientes, la administración de olaparib tras el tratamiento con platino dio como resultado un retraso en la progresión del tumor y un aumento en la supervivencia global frente al tratamiento solo con platino que se correlacionó con el período de tratamiento de mantenimiento con olaparib.

Efecto antitumoral combinado con NHA

Los estudios preclínicos en modelos de cáncer de próstata notificaron un efecto antitumoral combinado cuando los inhibidores de PARP y los agentes hormonales de nueva generación se administran juntos. Las PARP participan en la co-regulación positiva de la señalización del receptor de andrógenos (AR), lo que conduce a una mayor supresión del gen objetivo de AR cuando se co-inhibe la señalización de PARP/AR. Otros estudios preclínicos notificaron que el tratamiento con NHAs inhibe la transcripción de algunos genes HRR y, por lo tanto, induce una deficiencia de HRR y una mayor sensibilidad a los inhibidores de PARP a través de mecanismos no genéticos.

Detección de la mutación *BRCA1/2*

El test genético debe ser realizado por un laboratorio con experiencia utilizando un test validado. Se han utilizado test locales o centrales en muestras de sangre o de tejido tumoral para las mutaciones germinales y/o somáticas de *BRCA1/2* en diferentes estudios. El DNA obtenido de un tejido tumoral o muestra de sangre ha sido testado en la mayoría de los estudios, mientras que el test del DNAct fue usado con fines exploratorios. Dependiendo del test y del consenso internacional de clasificación utilizados, las mutaciones *BRCA1/2* han sido identificadas como deletéreas/sospechosas de ser deletéreas o patogénicas/probablemente patogénicas. El resultado positivo de deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) se puede definir mediante la detección de una mutación *BRCA1/2* clasificada como deletérea/sospechosa de ser deletérea o patogénica/probablemente patogénica. La detección de estas mutaciones podría combinarse con una puntuación HRD positiva (ver a continuación) para determinar el resultado positivo de HRD.

Detección de inestabilidad genómica

Las alteraciones genómicas asociadas a la deficiencia en la HR que se han investigado en Paola-1 incluyen la pérdida de heterocigosidad en todo el genoma, el desequilibrio alélico telomérico y la transición a gran escala, que son medidas continuas con criterios y puntuación predefinidos. La puntuación de inestabilidad genómica compuesta (GIS, también llamada puntuación de HRD) se determina cuando las medidas combinadas y las puntuaciones respectivas se utilizan para evaluar el alcance de las aberraciones genómicas específicas acumuladas en las células tumorales. Una puntuación más baja define una menor probabilidad de deficiencia de HR de las células tumorales y una puntuación más alta determina una mayor probabilidad de deficiencia en la HR de las células tumorales en el momento de la recogida de la muestra en relación con la exposición a agentes que dañan el ADN. Deben utilizarse puntos de corte validados para determinar el resultado positivo de GIS.

El resultado de HRD positivo se puede definir mediante una puntuación GIS compuesta para las alteraciones genómicas asociadas a la deficiencia en la HR analizadas por un laboratorio con experiencia utilizando un test validado.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de mantenimiento en primera línea para el cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA Estudio SOLO1

La eficacia y seguridad de olaparib como terapia de mantenimiento fue estudiada en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario avanzado (estadios FIGO III y IV) seroso de alto grado o endometriode con mutación *BRCA1/2* (*BRCA1/2m*), tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino, en un ensayo Fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico. En este estudio 391 pacientes fueron aleatorizadas 2:1 para recibir Lynparza (300 mg [2 comprimidos x150 mg] dos veces al día) o placebo. Las pacientes fueron estratificadas por la respuesta a la primera línea de quimioterapia; respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP). El tratamiento se continuó hasta progresión radiológica de la enfermedad subyacente, toxicidad inaceptable o hasta 2 años. Para pacientes que permanecieron en respuesta clínica completa (es decir, sin evidencia radiológica de enfermedad), la duración máxima del tratamiento fue de 2 años; sin embargo, las pacientes con evidencia de enfermedad estable (es decir, sin evidencia de progresión de enfermedad) podían continuar recibiendo Lynparza durante más de 2 años.

Las pacientes con mutaciones *BRCA1/2* germinales o somáticas fueron identificadas prospectivamente mediante un test germinal en sangre utilizando un análisis local (n=208) o un análisis central (n=181) o mediante análisis de una muestra tumoral utilizando un test local (n=2). Mediante análisis germinal central se identificaron mutaciones deletéreas o sospechosa de ser deletéreas en el 95,3% (365/383) y el 4,7% (18/383) de las pacientes, respectivamente. Se detectaron grandes reordenamientos en los genes *BRCA1/2* en el 5,5% (21/383) de las pacientes aleatorizadas. El estado *gBRCAm* de las pacientes incluidas mediante análisis local fue confirmado retrospectivamente mediante análisis central. A las pacientes con muestras de tumor disponibles, se realizó retrospectivamente un test central y se generaron resultados en 341 pacientes, de las cuales, el 95% tenían una mutación elegible (patogénica conocida [n=47] o probable [n=277]) y en 2 pacientes *gBRCAwt* se confirmó que solo tenían *sBRCAm*. En el estudio SOLO1 hubo 389 pacientes con *BRCA1/2m* germinal y 2 con *BRCA1/2m* somática.

Las características demográficas y basales estaban, en general, bien equilibradas entre los grupos de olaparib y placebo. La mediana de edad fue 53 años en ambos grupos. El cáncer de ovario fue el tumor primario en el 85% de las pacientes. El subtipo histológico más frecuente fue seroso (96%), se notificó histología endometriode en el 2% de las pacientes. La mayoría de las pacientes tenían un estado funcional ECOG 0 (78%). No hay datos de pacientes con estado funcional 2 a 4. El sesenta y tres por ciento (63%) de las pacientes fueron sometidas a cirugía citorrreductora primaria y, de éstas, la mayoría (75%) no presentaba enfermedad residual macroscópica. Se realizó cirugía citorrreductora de intervalo al 35% de las pacientes y, en el 82% de ellas no se notificó enfermedad residual macroscópica. Siete pacientes, todas estadio IV, fueron sometidas a cirugía no citorrreductora. Todas las pacientes habían recibido terapia de

primera línea basada en platino. No había evidencia de enfermedad a la entrada en el estudio (RC), definida por el investigador como ausencia de evidencia radiológica de la enfermedad y antígeno cancerígeno 125 (CA-125) dentro del rango de normalidad, en el 73% y el 77% de las pacientes en los grupos de olaparib y placebo, respectivamente. RP, definida como presencia de cualquier lesión medible o no medible en el estado basal o CA-125 elevado, se notificó en el 27% y el 23% de las pacientes en los grupos de olaparib y placebo, respectivamente. El noventa y tres por ciento (93%) de las pacientes fueron aleatorizadas dentro de las 8 semanas posteriores a la última dosis recibida de quimioterapia basada en platino. Las pacientes que habían sido tratadas previamente con bevacizumab fueron excluidas del estudio, por lo tanto, no hay datos de seguridad y eficacia en pacientes tratadas con olaparib que hayan recibido anteriormente bevacizumab. Hay datos muy limitados de pacientes con una mutación *BRCA* somática.

La variable primaria fue supervivencia libre de progresión (PFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta progresión, determinada por la evaluación del investigador utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) modificados 1.1, o hasta muerte. Las variables secundarias de eficacia incluyeron tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión o muerte (PFS2), supervivencia global (OS), tiempo desde la aleatorización hasta la interrupción del tratamiento o muerte (TDT), tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la primera terapia siguiente o muerte (TFST) y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). Se realizaron evaluaciones tumorales a las pacientes al inicio y cada 12 semanas durante 3 años y después cada 24 semanas respecto a la fecha de la aleatorización, hasta la progresión radiológica objetiva de la enfermedad.

El estudio demostró relevancia clínica y una mejora estadísticamente significativa en PFS evaluada por el investigador para olaparib en comparación con placebo. La evaluación del investigador de PFS fue avalada mediante revisión central independiente ciega (BICR) de la PFS. Un análisis descriptivo llevado a cabo siete años después de que la última paciente fuera aleatorizada, demostró un beneficio clínicamente significativo en la OS que favorecía numéricamente al grupo de olaparib. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 2 y en las Figuras 1 y 2.

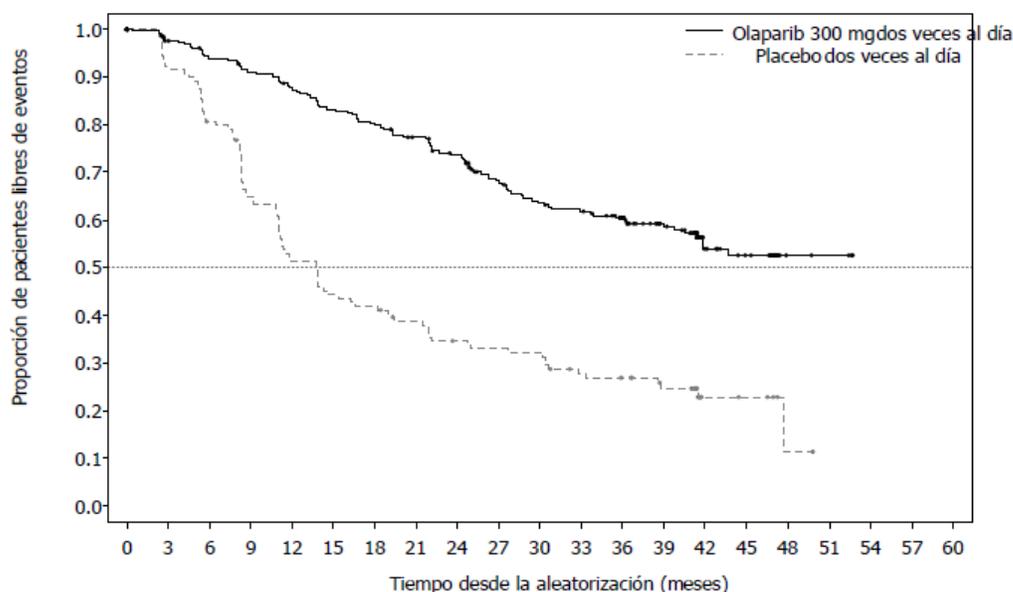
Tabla 2 Resultados de eficacia en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario avanzado *BRCA1/2m* en SOLO1.

	Olaparib 300 mg bd	Placebo
PFS (51% madurez)^a		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Mediana de tiempo (meses)	NA	13,8
HR (IC 95%) ^b	0,30 (0,23-0,41)	
Valor p (bilateral)	p<0,0001	
PFS2 (31% madurez)		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Mediana de tiempo (meses)	NA	41,9
HR (IC 95%) ^b	0,50 (0,35-0,72)	
Valor p (bilateral)	P=0,0002	
OS (38% madurez)^d		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	84:260 (32)	65:131 (50)
Mediana de tiempo (meses)	NR	75,2
HR (IC 95%) ^b	0,55 (0,40-0,76)	
TFST (60% madurez)		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	135:260 (52)	98:131 (75)

Mediana de tiempo (meses)	64,0	15,1
HR (IC 95%) ^c	0,37 (0,28-0,48)	

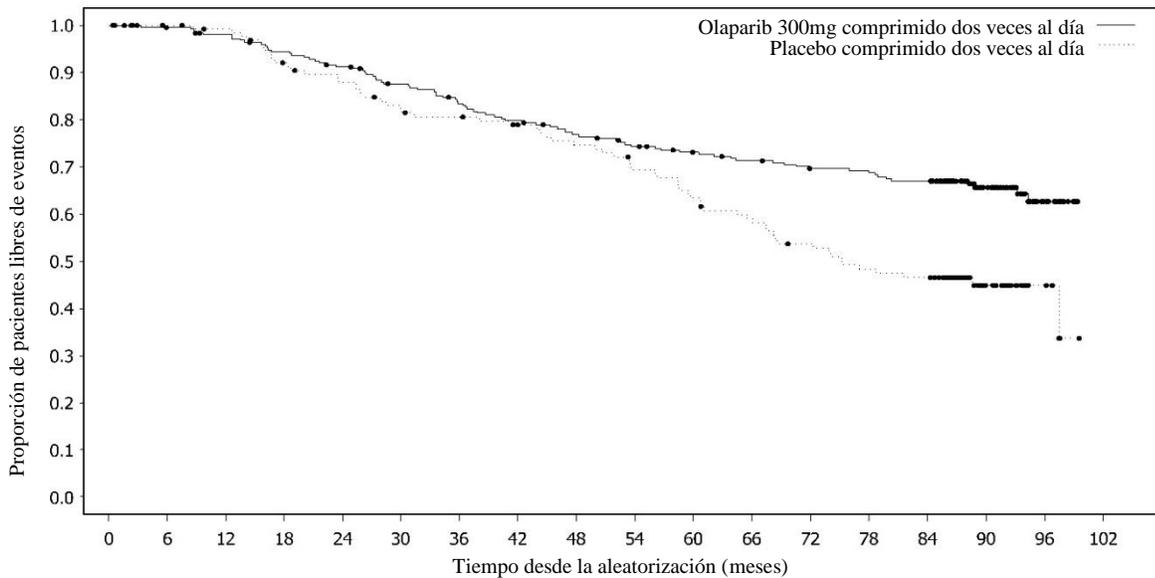
- ^a Basado en estimaciones de Kaplan-Meier, la proporción de pacientes que quedaron libres de progresión a los 24 y 36 meses fueron 74% y 60% para olaparib frente a 35% y 27% para placebo; la mediana del tiempo de seguimiento fue de 41 meses para ambos grupos de olaparib y placebo.
 - ^b Un valor <1 favorece a olaparib. El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox incluyendo respuesta a la quimioterapia de platino previa (RC o RP) como covariables.
 - ^c De las 97 pacientes en el grupo de placebo que recibieron terapia siguiente, 58 (60%) recibieron un inhibidor de PARP.
 - ^d Basado en estimaciones de Kaplan-Meier, la proporción de pacientes que seguían con vida a los 84 meses fue de 67% para olaparib frente a 47% para placebo.
- bd Dos veces al día; NA no alcanzado; IC intervalo de confianza; PFS Supervivencia libre de progresión; PFS2 Tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión o fallecimiento; OS Supervivencia Global; TFST Tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la primera terapia siguiente o fallecimiento.

Figura 1 SOLO1: Curva de Kaplan-Meier de PFS en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario avanzado con *BRCA1/2m* (madurez del 51% - evaluación del investigador)



Número pacientes en riesgo																				
Olaparib 300mg dos veces al día																				
260	240	229	221	212	201	194	184	172	149	138	133	111	88	45	36	4	3	0	0	0
Placebo dos veces al día																				
131	118	103	82	65	56	53	47	41	39	38	31	28	22	6	5	1	0	0	0	0

Figura 2 SOLO1: Curvas de Kaplan-Meier de OS in pacientes con cáncer de ovario BRCA1/2m (38% madurez)



Número de pacientes en riesgo:

Olaparib 300mg comprimido dos veces al día																	
260	252	246	236	227	214	203	194	185	177	170	165	159	157	153	79	21	0
Placebo comprimido dos veces al día																	
131	128	125	114	108	100	97	92	87	80	73	67	60	54	52	21	6	0

En todos los subgrupos de pacientes, en base a la evidencia de enfermedad a la entrada del estudio, se observaron resultados consistentes. Las pacientes con RC definida por el investigador tuvieron un HR de 0,34 (95% IC 0,24-0,47); mediana de PFS no alcanzada con olaparib frente a 15,3 meses con placebo. En los meses 24 y 36, respectivamente, el 68% y 45% de las pacientes permanecían en RC en el grupo de olaparib, y el 34% y 22% de las pacientes en el grupo placebo. Las pacientes con RP a la entrada del estudio tenían un HR para PFS de 0,31 (95% IC 0,18, 0,52; mediana de PFS 30,9 meses con olaparib frente a 8,4 meses para placebo). Las pacientes con RP a la entrada del estudio alcanzaron RC (15% en el grupo de olaparib y 4% en el grupo placebo a los 24 meses, permanecieron en RC a los 36 meses) o tuvieron mayor RP/enfermedad estable (43% en el grupo de olaparib y 15% en el grupo placebo a los 24 meses; 17% en el grupo de olaparib y 15% en el grupo placebo a los 36 meses). La proporción de pacientes que progresaron dentro de los 6 meses desde la última dosis de quimioterapia basada en platino fue el 3,5% para olaparib y el 8,4% para placebo.

Tratamiento de mantenimiento para cáncer de ovario en recaída platino-sensible (RPS)
Estudio SOLO2

La seguridad y la eficacia de olaparib como tratamiento de mantenimiento fueron estudiadas en un ensayo clínico Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario en recaída, RPS, con mutación germinal BRCA1/2. El estudio comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con Lynparza (300 mg [2 x 150 mg comprimidos] dos veces al día) administrado hasta progresión, respecto a placebo en 295 pacientes con cáncer de ovario RPS seroso de alto grado o endometriode (aleatorización 2:1: 196 con olaparib y 99 con placebo) que estaban en respuesta (RC o RP) después de completar la quimioterapia con platino.

Se incluyeron pacientes que han recibido dos o más pautas de tratamiento que incluyen platino y aquellas cuya enfermedad había recurrido en >6 meses tras completar la penúltima quimioterapia basada en

platino. Las pacientes no podían haber recibido tratamiento previo con olaparib ni otro tratamiento con inhibidor del PARP. Las pacientes podían haber recibido previamente bevacizumab, excepto en el tratamiento inmediatamente anterior a la aleatorización.

Todas las pacientes tenían evidencia de *gBRCA1/2m* al inicio. Las pacientes con mutaciones *BRCA1/2* fueron identificadas mediante análisis de sangre utilizando un test local o un análisis central Myriad o mediante análisis de una muestra del tumor utilizando un test local. En el 4,7% (14/295) de las pacientes aleatorizadas se detectaron grandes reordenamientos en los genes *BRCA1/2*.

Las características basales y demográficas estaban en general bien equilibradas entre los grupos de olaparib y placebo. La mediana de edad fue 56 años en ambos grupos. El cáncer de ovario fue el tumor primario en >80% de las pacientes. El tipo histológico más frecuente fue el seroso (>90%), la histología endometriode se notificó en el 6% de las pacientes. En el grupo con olaparib el 55% de las pacientes tuvieron sólo 2 líneas previas de tratamiento y el 45% recibieron 3 o más líneas previas de tratamiento. En el grupo con placebo, el 61% de las pacientes recibieron sólo 2 líneas previas de tratamiento y el 39% recibieron 3 o más líneas previas de tratamiento. La mayoría de las pacientes tenían estado funcional ECOG de 0 (81%); no hay datos en pacientes con estado funcional de 2 a 4. El intervalo libre de platino fue >12 meses en el 60% de las pacientes y >6-12 meses en el 40%. La respuesta a la quimioterapia basada en platino previa fue completa en el 47% de las pacientes y parcial en el 53%. En los grupos de olaparib y placebo, el 17% y el 20% de las pacientes, respectivamente, habían recibido tratamiento previo con bevacizumab.

La variable primaria fue PFS determinada por la evaluación del investigador utilizando RECIST 1.1. Las variables secundarias de eficacia incluyeron PFS2; OS, TDT, TFST, TSST; y HRQoL.

El estudio cumplió su variable primaria demostrando una mejora estadísticamente significativa en la PFS evaluada por el investigador para olaparib en comparación con placebo, con un HR de 0,30 (IC 95%: 0,22-0,41; $p < 0,0001$; mediana de 19,1 meses para olaparib vs. 5,5 meses para placebo). La evaluación de PFS realizada por el investigador fue respaldada con una revisión radiológica central independiente ciega de PFS (HR 0,25; IC del 95%: 0,18-0,35; $p < 0,0001$; mediana de 30,2 meses para olaparib y 5,5 meses para placebo). A los 2 años, el 43% de las pacientes tratadas con olaparib permanecieron libres de progresión en comparación con solo el 15% de las pacientes tratadas con placebo.

En la Tabla 3 y en la Figura 3, se presenta un resumen de los resultados de las variables primarias para las pacientes con cáncer de ovario RPS *gBRCA1/2m* en el estudio SOLO2.

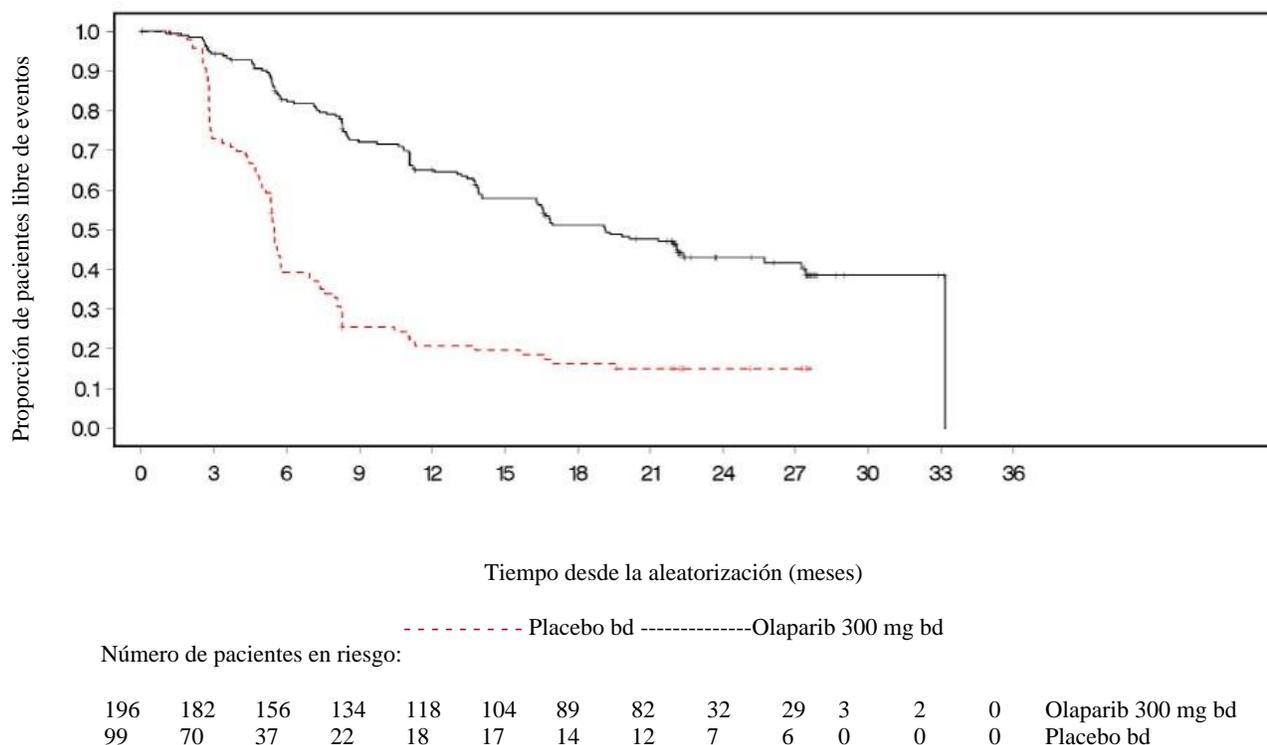
Tabla 3 Resumen de los resultados de las variables primarias para pacientes con cáncer de ovario RPS *gBRCA1/2m* en el estudio SOLO2

	Olaparib 300 mg comprimidos bd	Placebo
PFS (63% madurez)		
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (IC 95%) ^a	0,30 (0,22-0,41)	
Valor p (bilateral)	$p < 0,0001$	

^a HR= Hazard Ratio. Un valor <1 favorece a olaparib. El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox incluyendo respuesta a la quimioterapia de platino previa (RC o RP) y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (>6-12 meses y >12 meses) en la penúltima quimioterapia basada en platino como covariables.

bd Dos veces al día; PFS supervivencia libre de progresión; IC intervalo de confianza

Figura 3 SOLO2: Curva de Kaplan-Meier de PFS en pacientes con cáncer de ovario *gBRCA1/2m* RPS (63% de madurez-evaluación del investigador)



bd: dos veces al día; PFS: Supervivencia Libre de Progresión

En el análisis final de OS (61% de madurez), el HR fue 0,74 (IC del 95%: 0,54-1,00; $p=0,0537$; mediana de 51,7 meses para olaparib frente a 38,8 meses para placebo) que no alcanzó significación estadística. Las variables secundarias TFST y PFS2 demostraron una mejoría persistente y estadísticamente significativa para olaparib en comparación con placebo. Los resultados para OS, TFST y PFS2 se presentan en la Tabla 4 y la Figura 4.

Tabla 4 Resumen de resultados de las variables secundarias clave para pacientes con cáncer de ovario RPS *gBRCA1/2m* en SOLO2

	Olaparib 300 mg comprimidos bd	Placebo
OS (61% madurez)		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	116:196 (59)	65:99 (66)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	51,7 (41,5, 59,1)	38,8 (31,4, 48,6)
HR (IC 95%) ^a	0,74 (0,54-1,00)	
Valor p (bilateral)	$p=0,0537$	
TFST (71% madurez)		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	139:196 (71)	86:99 (87)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	27,4 (22,6-31,1)	7,2 (6,3-8,5)
HR (IC 95%) ^a	0,37 (0,28-0,48)	
Valor p* (bilateral)	$p<0,0001$	
PFS2 (40% madurez)		

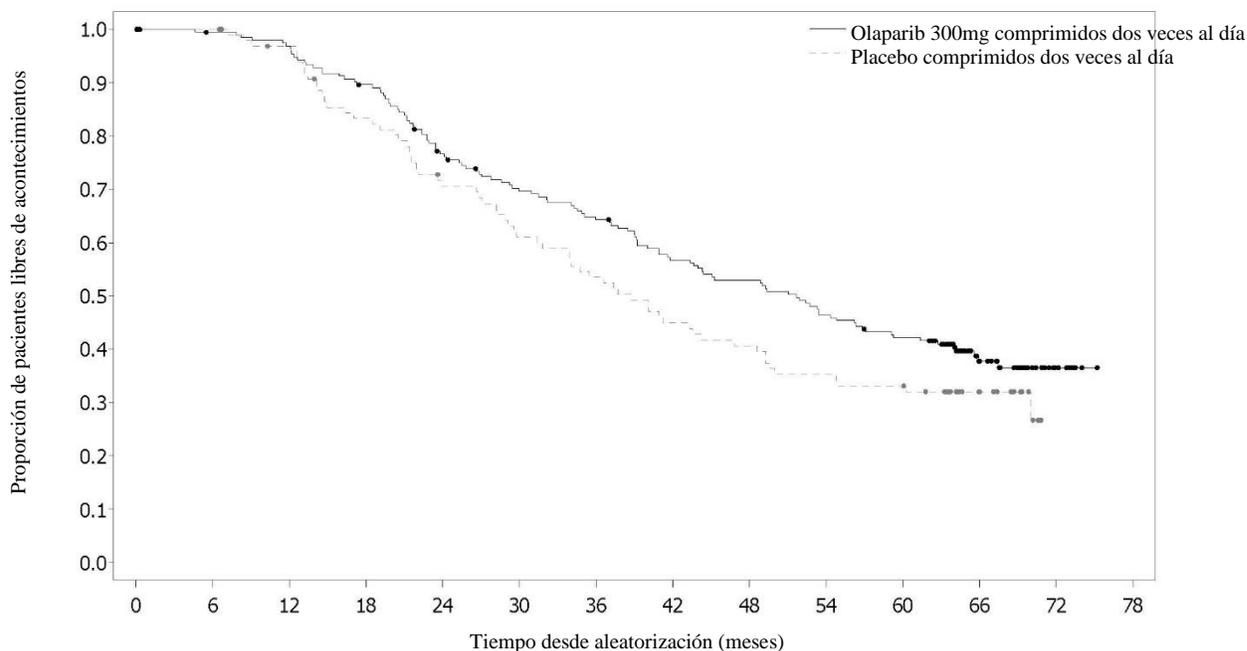
	Olaparib 300 mg comprimidos bd	Placebo
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	NA (24,1-NA)	18,4 (15,4-22,8)
HR (IC 95%) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
Valor p (bilateral)	p=0,0002	

* No controlado para multiplicidad

^a HR= Hazard Ratio. Un valor <1 favorece a olaparib. El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox incluyendo respuesta a la quimioterapia de platino previa (RC o RP) y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (>6-12 meses y >12 meses) en la penúltima quimioterapia basada en platino como covariables.

bd Dos veces al día; NA no alcanzado; IC intervalo de confianza; PFS2 Tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión o fallecimiento; TFST Tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la primera terapia siguiente o fallecimiento.

Figura 4 SOLO2: Curva de Kaplan-Meier de OS en pacientes con cáncer de ovario gBRCA1/2m RPS (61% madurez)



Número de pacientes en riesgo:

Olaparib 300mg comprimido dos veces al día

196 192 187 172 145 130 120 105 98 86 77 39 7 0

Placebo comprimido dos veces al día

99 99 93 79 66 57 50 42 38 33 31 16 0 0

De las pacientes incluidas en el ensayo con enfermedad medible (lesiones diana al inicio), el 41% alcanzó una tasa de respuesta objetiva en el grupo de Lynparza frente al 17% en el grupo de placebo. De las pacientes tratadas con Lynparza que entraron en el ensayo con evidencia de enfermedad (lesiones diana o no diana al inicio), el 15,0% experimentó respuesta completa, en comparación con el 9,1% de las pacientes en el grupo placebo.

En el momento del análisis de PFS, la mediana de la duración del tratamiento fue 19,4 meses para olaparib y 5,6 meses para placebo. La mayoría de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento con la dosis inicial de olaparib 300 mg bd. La incidencia de interrupciones, reducciones, suspensiones de la dosis debido a un acontecimiento adverso fue 45,1%, 25,1% y 10,8%, respectivamente. Las interrupciones de la dosis

ocurrieron más frecuentemente dentro de los 3 primeros meses de tratamiento y las reducciones de la dosis dentro de los 3-6 primeros meses de tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción o reducción de la dosis fueron anemia, náuseas y vómitos.

Los resultados informados por la paciente (PRO) indican que no hay diferencia para las pacientes tratadas con olaparib en comparación con placebo, evaluada como el cambio desde el inicio en TOI de FACT-O.

Estudio 19 (D0810C00019)

La seguridad y la eficacia de olaparib en el tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario RPS, incluyendo pacientes con cáncer de trompa de Falopio o peritoneal primario, tras terapia con dos o más pautas de tratamiento previos de quimioterapia basada en platino, fue evaluada en un gran estudio Fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 19). El estudio comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con Lynparza administrado hasta la progresión respecto a placebo en 265 (136 olaparib y 129 placebo) pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado RPS que estaban en respuesta (RC o RP) tras finalizar quimioterapia basada en platino. La variable primaria fue PFS basada en la evaluación del investigador mediante los RECIST 1.0. Las variables secundarias de eficacia incluyeron OS, tasa de control de la enfermedad (DCR) definida como RC/RP + EE (enfermedad estable) confirmadas, HRQoL y síntomas relacionados con la enfermedad. También se realizaron análisis exploratorios de TFST y TSST.

Se incluyeron pacientes cuya enfermedad había recurrido >6 meses después de completar la penúltima quimioterapia basada en platino. Para la inclusión no se requería evidencia de mutación *BRCA1/2* (para algunas pacientes el estado mutacional *BRCA* fue determinado retrospectivamente). Las pacientes no podían haber recibido previamente olaparib ni otro tratamiento inhibidor del PARP. Las pacientes podían haber recibido previamente bevacizumab, excepto en el tratamiento inmediatamente anterior a la aleatorización. El retratamiento con olaparib no se permitió tras progresión en tratamiento con olaparib.

Las pacientes con mutaciones *BRCA1/2* fueron identificadas mediante un test germinal en sangre utilizando un test local o un análisis central Myriad o mediante un test a partir de una muestra tumoral realizado por Foundation Medicine. En el 7,4% (10/136) de las pacientes aleatorizadas se detectaron grandes reordenamientos en los genes *BRCA1/2*.

Las características basales y demográficas estaban en general bien equilibradas entre los grupos de olaparib y placebo. La mediana de edad fue 59 años en ambos grupos. El cáncer de ovario fue el tumor primario en el 86% de las pacientes. En el grupo con olaparib, el 44% de las pacientes recibieron sólo 2 líneas previas de tratamiento y el 56% recibieron 3 o más líneas previas de tratamiento. En el grupo placebo el 49% de las pacientes recibieron sólo 2 líneas previas de tratamiento y el 51% recibieron 3 o más líneas previas de tratamiento. La mayoría de las pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (77%); no hay datos en pacientes con estado funcional de 2 a 4. El intervalo libre de platino fue >12 meses en el 60% de las pacientes y 6-12 meses en el 40% de las pacientes. La respuesta a la quimioterapia basada en platino previa fue completa en el 45% de las pacientes y parcial en el 55%. En los grupos de olaparib y placebo, el 6% y el 5% de las pacientes, respectivamente, habían recibido tratamiento previo con bevacizumab.

El estudio alcanzó su variable primaria demostrando mejoría estadísticamente significativa de la PFS para olaparib en comparación con placebo en la población global con un HR de 0,35 (IC 95%: 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediana de 8,4 meses para olaparib frente 4,8 meses para placebo). En el análisis final de OS (fecha de corte de datos [DCO] de 9 de mayo de 2016) al 79% de madurez, el hazard ratio comparando olaparib con placebo fue de 0,73 (IC 95%: 0,55-0,95; $p=0,02138$ (no se alcanzó el nivel predefinido de significación de $<0,0095$); mediana de 29,8 meses para olaparib frente 27,8 meses para placebo). En el grupo tratado con olaparib, el 23,5% ($n=32/136$) de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento durante ≥ 2 años, comparado con el 3,9% ($n=5/128$) de las pacientes con placebo. Aunque el número de pacientes

era limitado, el 13,2% (n=18/136) de las pacientes en el grupo tratado siguieron recibiendo tratamiento durante ≥ 5 años, comparado con el 0,8% (n=1/128) en el grupo placebo.

El análisis de subgrupos previamente planificado identificó pacientes con cáncer de ovario *BRCA1/2*-mutadas (n=136, 51.3%; incluidas 20 pacientes identificadas con mutación somática tumoral *BRCA1/2*) como el subgrupo que obtuvo el mayor beneficio clínico de la monoterapia de mantenimiento con olaparib. También se observó beneficio en pacientes con *BRCA1/2* wild-type/variantes de significado incierto (*BRCA1/2* wt/VUS), aunque de menor magnitud. No hubo una estrategia para realizar múltiples pruebas para el análisis de subgrupos.

En la Tabla 5 se presenta un resumen de los resultados de las variables primarias para las pacientes con cáncer de ovario RPS *BRCA1/2*-mutadas y *BRCA1/2* wt/VUS en el Estudio 19 y en la Tabla 5 y Figura 5 para todas las pacientes en el Estudio 19.

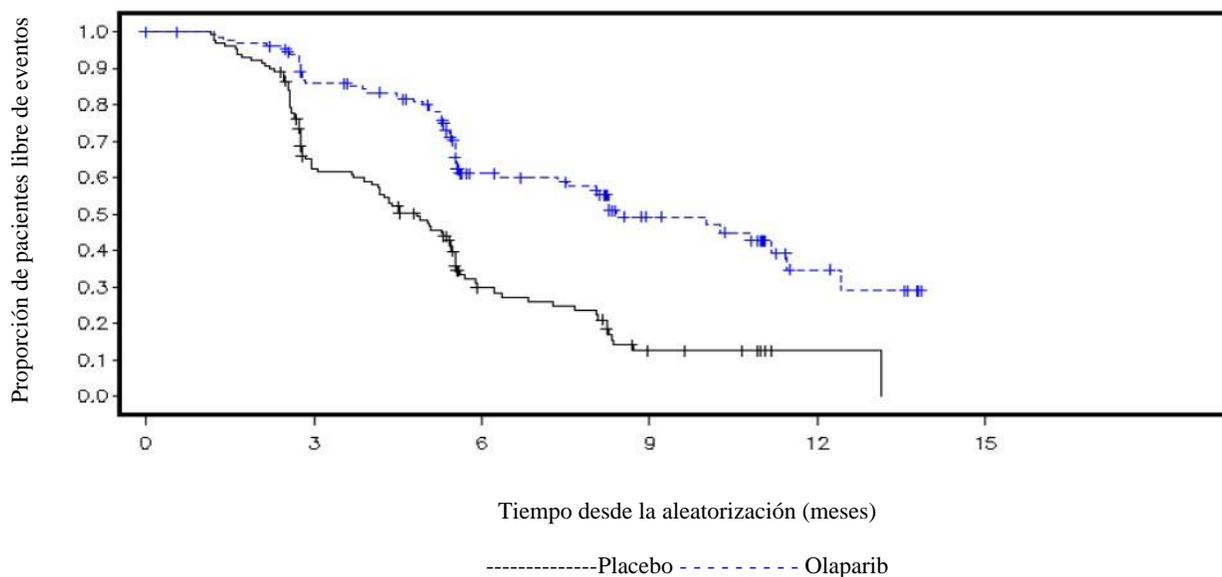
Tabla 5 Resumen de los resultados de las variables primarias para todas las pacientes con cáncer de ovario RPS y para las pacientes *BRCA1/2*-mutadas y *BRCA1/2* wt/VUS en el Estudio 19

	Todas las pacientes ^a		<i>BRCA1/2</i> -mutadas		<i>BRCA1/2</i> wt/VUS	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
PFS – DCO 30 Junio 2010						
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NA)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (CI 95%) ^b	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
Valor p (bilateral)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

^a Todas las pacientes comprende los siguientes subgrupos: *BRCA1/2* mutadas, *BRCA1/2* wt/VUS y estatus *BRCA1/2* desconocido (11 pacientes con estatus desconocido, no mostrados como un subgrupo separado en la tabla).

^b HR= Hazard Ratio. Un valor <1 favorece a olaparib. El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox con factores para tratamiento, origen étnico, sensibilidad a platino y respuesta al último tratamiento con platino. PFS supervivencia libre de progresión; DCO fecha de corte de los datos; IC intervalo de confianza;

Figura 5 Estudio 19: Curva de Kaplan Meier de PFS en el FAS (58% de madurez-evaluación del investigador) DCO 30 de junio de 2010



Número de pacientes en riesgo:

Time (months)	Placebo	Olaparib
0	129	136
3	72	106
6	24	53
9	7	24
12	1	7
15	0	0

DCO Fecha de Corte de los Datos; FAS Grupo Completo de Análisis; PFS Supervivencia Libre de Progresión

En la Tabla 6 y en la Figura 6 se presenta un resumen de los resultados de las variables secundarias clave para las pacientes con cáncer de ovario RPS *BRCA1/2*-mutadas y *BRCA1/2 wt/VUS* y para todas las pacientes en el Estudio 19.

Tabla 6 Resumen de los resultados de las variables secundarias clave para todas las pacientes con cáncer de ovario RPS y para las pacientes *BRCA1/2*-mutadas y *BRCA1/2 wt/VUS* en el Estudio 19

	Todas las pacientes ^a		<i>BRCA1/2</i> -mutadas		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
OS - DCO 09 Mayo 2016						
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-35,0)	26,6 (23,1-32,5)
HR (95% CI) ^b	0,73 (0,55-0,95)		0,62 (0,42-0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
Valor p* (bilateral)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
TFST – DCO 09 May 2016						
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)

	Todas las pacientes ^a		BRCA1/2-mutadas		BRCA1/2 wt/VUS	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	13,3 (11,3-15,7)	6,7 (5,7-8,2)	15,6 (11,9-28,2)	6,2 (5,3-9,2)	12,9 (7,8-15,3)	6,9 (5,7-9,3)
HR (95% CI) ^b	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
Valor p* (bilateral)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

* No hubo una estrategia para realizar múltiples pruebas para el análisis de subgrupos o para todas las pacientes TFST.

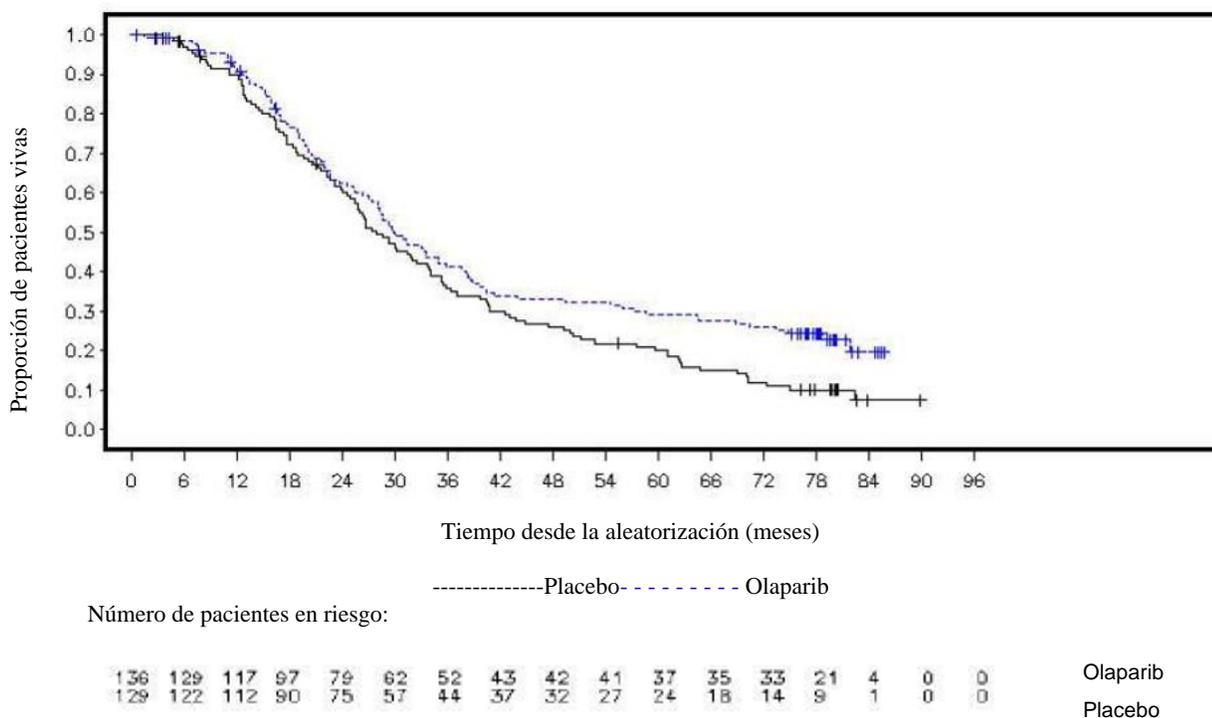
^a Todas las pacientes comprende los siguientes subgrupos: BRCA1/2 mutadas, BRCA1/2 wt/VUS y estado BRCA1/2 desconocido (11 pacientes con estado desconocido, no mostrado como un subgrupo separado en la tabla).

^b HR= Hazard Ratio. Un valor <1 favorece a olaparib. El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox con factores para tratamiento, origen étnico, sensibilidad a platino y respuesta al último tratamiento con platino.

^c Aproximadamente una cuarta parte de las pacientes tratadas con placebo en el subgrupo BRCA mutado (14/62; 22,6%) recibieron posteriormente un inhibidor de PARP.

OS supervivencia global; DCO fecha de corte de los datos; IC intervalo de confianza; TFST Tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la primera terapia siguiente o fallecimiento.

Figura 6 Estudio 19: Curva de Kaplan Meier de OS en el FAS (79% de madurez) DCO 09 de mayo de 2016



DCO Fecha de Corte de Datos; FAS Grupo Completo de Análisis; OS Supervivencia Global

En el momento de análisis de PFS, la mediana de la duración del tratamiento fue 8 meses para olaparib y 4 meses para placebo. La mayoría de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento con la dosis inicial de olaparib. La incidencia de interrupciones, reducciones y suspensiones debido a un acontecimiento adverso fue 34,6%, 25,7% y 5,9%, respectivamente. Las interrupciones y reducciones de dosis ocurrieron más frecuentemente dentro de los 3 primeros meses de tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción o reducción de la dosis fueron náuseas, anemia, vómitos, neutropenia y fatiga. La incidencia de la reacción adversa de anemia fue del 22,8% (CTCAE grado \geq 3: 7,4%).

Los resultados informados por la paciente (PRO) indican que no hay diferencia para las pacientes tratadas con olaparib en comparación con placebo, medibles por las tasas de mejora y empeoramiento en TOI y el Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer-puntuación total cuestionario sobre el cáncer de ovario (total FACT-O).

Estudio OPINION

OPINION es un estudio de fase IIIb, multicéntrico, de un solo grupo que investigó olaparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario RPS, de trompa de Falopio o peritoneal primario tras 2 o más líneas de quimioterapia basada en platino y que no tenían una mutación conocida *gBRCA* deletérea o sospechosa de ser deletérea. Se incluyeron pacientes cuya enfermedad estaba en respuesta (RC o RP) tras la finalización de la quimioterapia basada en platino. En este estudio se reclutaron un total de 279 pacientes y recibieron tratamiento con olaparib hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Según el análisis centralizado, el 90,7% de las pacientes no presentaban *gBRCAm* y el 9,7% se identificaron como *sBRCAm*.

La variable primaria fue la PFS evaluada por el investigador según RECIST v1.1 modificado. Las variables secundarias incluyeron la OS.

Cuando olaparib se utilizó como terapia de mantenimiento demostró actividad clínica en pacientes con cáncer de ovario PSR sin *gBRCAm*. En el análisis de la supervivencia global final (DCO 17 September 2021), los datos de OS tenían una madurez del 52,3%.

En la Tabla 7 se presenta un resumen del resultado de la variable primaria de PFS y de la secundaria de OS en el estudio OPINION en las pacientes con cáncer de ovario PSR sin *gBRCAm*.

Tabla 7 Resumen del resultado de variables clave para pacientes con cáncer de ovario PSR sin *gBRCAm* en el estudio OPINION

	Olaparib comprimidos 300 mg bd
PFS (75% madurez) (DCO 2 Octubre 2020)	
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	210: 279 (75,3)
Mediana de PFS (IC 95%), meses ^a	9,2 (7,6, 10,9)
OS (52,3% madurez) (DCO 17 septiembre 2021)	
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	146: 279 (52,3)
Mediana de OS (IC 95%), meses ^a	32.7 (29,5, 35,3)

^a Calculado usando la técnica de Kaplan-Meier.

Los intervalos de confianza para la mediana de PFS y OS se calcularon según el método de Brookmeyer Crowley.

bd Dos veces al día; PFS Supervivencia libre de progresión; OS Supervivencia global; DCO Fecha de corte de datos; IC Intervalo de confianza.

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con HRD positivo

Estudio PAOLA-1

PAOLA-1 fue un ensayo de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico que comparó la eficacia y seguridad de Lynparza (300 mg [2 comprimidos x 150 mg] dos veces al día) en combinación con bevacizumab (15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como una perfusión intravenosa) versus placebo más bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de falopio o

peritoneal primario tras quimioterapia de primera línea basada en platino y bevacizumab. El tratamiento con bevacizumab fue por un total de hasta 15 meses/22 ciclos, incluidos los períodos de quimioterapia y de mantenimiento.

En el estudio se aleatorizaron a 806 pacientes (aleatorización 2:1: 537 olaparib/bevacizumab: 269 placebo/bevacizumab) que no tenían evidencia de enfermedad (NEE) debido a resección quirúrgica completa, o que estaban en respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) tras completar la quimioterapia de primera línea que contiene platino y bevacizumab. Las pacientes habían completado un mínimo de 4 y un máximo de 9 ciclos, y la mayoría (63%) habían recibido 6 ciclos de quimioterapia en primera línea basada en platino-taxano, incluido un mínimo de 2 ciclos de bevacizumab en combinación con los 3 últimos ciclos de quimioterapia. La mediana del número de ciclos de bevacizumab antes de la aleatorización fue de 5.

Los pacientes se estratificaron según el resultado del tratamiento de primera línea (momento y resultado de la cirugía citoreductora y respuesta a la quimioterapia basada en platino) y el estado de *tBRCAm*, determinado por test locales prospectivos. Los pacientes continuaron con bevacizumab en mantenimiento e iniciaron el tratamiento con Lynparza después de un mínimo de 3 semanas y hasta un máximo de 9 semanas después de completar su última dosis de quimioterapia. El tratamiento con Lynparza se continuó hasta la progresión de la enfermedad subyacente, toxicidad inaceptable o hasta 2 años. Las pacientes que en opinión del médico podían seguir beneficiándose del tratamiento continuado, fueron tratadas más allá de los 2 años.

Las características demográficas y basales estaban equilibradas entre ambos grupos en la población ITT y en los subgrupos definidos de biomarcadores por *tBRCAm* (definido prospectiva y retrospectivamente), resultado de GIS y HRD (definido en este estudio por una combinación de ambos biomarcadores). La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años en general. La mayoría de las pacientes en ambos grupos tenían un estado funcional ECOG 0 (70%). El cáncer de ovario fue el tumor primario en el 86% de las pacientes. El tipo histológico más frecuente fue seroso (96%) y la histología endometriode se notificó en el 2% de las pacientes. La mayoría de las pacientes fueron diagnosticados en estadio IIIC de FIGO (63%). Todas las pacientes habían recibido terapia de primera línea a base de platino y bevacizumab. Las pacientes no fueron restringidas por el resultado quirúrgico, el 63% tuvo citorreducción completa en la cirugía citoreductora inicial o de intervalo y el 37% tuvo enfermedad macroscópica residual. El treinta por ciento (30%) de las pacientes en ambos grupos resultaron ser *tBRCAm* en el cribado. Las características demográficas y basales en los subgrupos de biomarcadores fueron consistentes con las de la población ITT. En el subgrupo HRD-positivo, el 65% de las pacientes tenían citorreducción completa y el 35% de las pacientes tenían enfermedad microscópica residual. En la población total de pacientes reclutadas, el 30% de las pacientes en ambos grupos eran *tBRCAm* (mutación deletérea/patogénica) en el cribado mediante test local y para el 4% de las pacientes se desconocía el estado de *BRCAm*. Se realizó un análisis retrospectivo de las muestras clínicas disponibles en el 97% de las pacientes para confirmar el estado de *tBRCAm* e investigar la puntuación de inestabilidad genómica como se describe anteriormente. Entre las pacientes sin *tBRCAm*, el 29% (19% de la población total) tenía un GIS positivo predefinido en este estudio como una puntuación compuesta ≥ 42 . Cuando se combinaron el resultado de *tBRCAm* y GIS positivo, las pacientes con resultado HRD positivo, HRD negativo y HRD desconocido en sus tumores representaron el 48%, 34% y 18% de la población total de pacientes.

La variable primaria fue supervivencia libre de progresión (PFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta progresión, determinada por la evaluación del investigador utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1, o hasta muerte. Las variables secundarias de eficacia incluyeron tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión o muerte (PFS2), supervivencia global (OS), tiempo desde la aleatorización hasta el primer tratamiento posterior o muerte (TFST) y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). Se realizaron evaluaciones tumorales

RECIST 1.1 a las pacientes al inicio y cada 24 semanas (TC/RMI a las 12 semanas si la progresión es clínica o CA 125) hasta los 42 meses o hasta la progresión objetiva radiológica de la enfermedad.

La variable primaria del estudio se alcanzó en la población ITT demostrando una mejora estadísticamente significativa en PFS evaluada por el investigador para olaparib/bevacizumab en comparación con placebo/bevacizumab (HR 0,59; IC del 95%: 0,49-0,72; $p < 0,0001$ con una mediana de 22,1 meses para olaparib/bevacizumab frente a 16,6 meses para placebo/bevacizumab). Esto fue consistente con un análisis de PFS mediante BICR. Sin embargo, las pacientes definidas como positivas en biomarcadores (*tBRCAm*, GIS, resultado HRD positivo definido como *tBRCAm* y/o GIS positivo) obtuvieron la mayor parte del beneficio.

El análisis final de la PFS2 (DCO 22 de marzo de 2020, 53% de madurez) en la población global fue estadísticamente significativo (HR 0,78, IC 95% 0,64-0,95, $p=0,0125$ con una mediana de 36,5 meses para olaparib/bevacizumab vs 32,6 meses para placebo/bevacizumab).

En el análisis final de la OS (DCO 22 de marzo de 2022) en las pacientes con estado HRD positivo (*tBRCAm* y/o GIS), hubo una mejora numérica en la OS en el grupo de olaparib/bevacizumab frente al grupo de placebo/bevacizumab (ver Tabla 8).

En el subgrupo aleatorizado de *tBRCAm* (241/806 pacientes), la mediana de la PFS para el grupo de olaparib/bevacizumab fue de 37,2 meses frente a 22,0 meses para el grupo de placebo/bevacizumab (HR= 0,34, IC del 95%: 0,23 a 0,51). En el análisis final de supervivencia global (DCO 22 de marzo de 2022), el *tBRCAm* como subgrupo aleatorizado demostró una reducción en el riesgo de muerte para olaparib/bevacizumab en comparación con placebo/bevacizumab (HR 0,63; IC del 95% 0,41; 0,97).

Los resultados de eficacia en los análisis de subgrupos de otros biomarcadores en base a muestras de tumor analizadas retrospectivamente se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8 Resumen de los hallazgos clave de eficacia para pacientes con deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) positiva definida por tBRCAm y/o GIS en pacientes con cáncer de ovario avanzado en PAOLA-1

	<i>tBRCAm</i> ^{*,c} (n=235)		GIS positivo (HRD positivo excluyendo <i>tBRCAm</i>) ^{*,d} (n=152)		HRD positivo* (n=387)	
	Olaparib/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab	Olaparib/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab	Olaparib/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab
PFS, evaluación del investigador (46% madurez) DCO 22 marzo 2019^a						
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	44:158 (28)	52:77 (68)	43:97 (44)	40:55 (73)	87:255 (34)	92:132 (70)
Mediana de tiempo (meses)	37,2	18,8	28,1	16,6	37,2	17,7
HR (95%) IC ^b	0,28 (0,19, 0,42)		0,43 (0,28, 0,66)		0,33 (0,25, 0,45)	
PFS2, evaluación del investigador (40% madurez) DCO 22 marzo 2020						
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	44:158 (28)	37:77 (48)	41:97 (42)	33:55 (60)	85:255 (33)	70:132 (53)
Mediana de tiempo (meses)	NA	42,2	50,3	30,1	50,3	35,4
HR (95%) IC ^b	0,53 (0,34, 0,82)		0,60 (0,38, 0,96)		0,56 (0,41, 0,77)	
OS final (42% madurez) DCO 22 marzo 2022						
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	49:158 (31,0)	37:77 (48,1)	44:97 (45,4)	32:55 (58,2)	93:255 (36,5)	69:132 (52,3)

Mediana de tiempo (meses)	75,2	66,9	NA	52,0	75,2	57,3
HR (95%) IC ^b	0,57 (0,37, 0,88)		0,71 (0,45, 1,13)		0,62 (0,45, 0,85)	

* Subgrupo pre-planificado.

^a Según las estimaciones de Kaplan-Meier, la proporción de pacientes que estaban libres de progresión a los 12 y 24 meses fue del 89% y 66% para olaparib/bevacizumab versus 71% y 29% para placebo/bevacizumab.

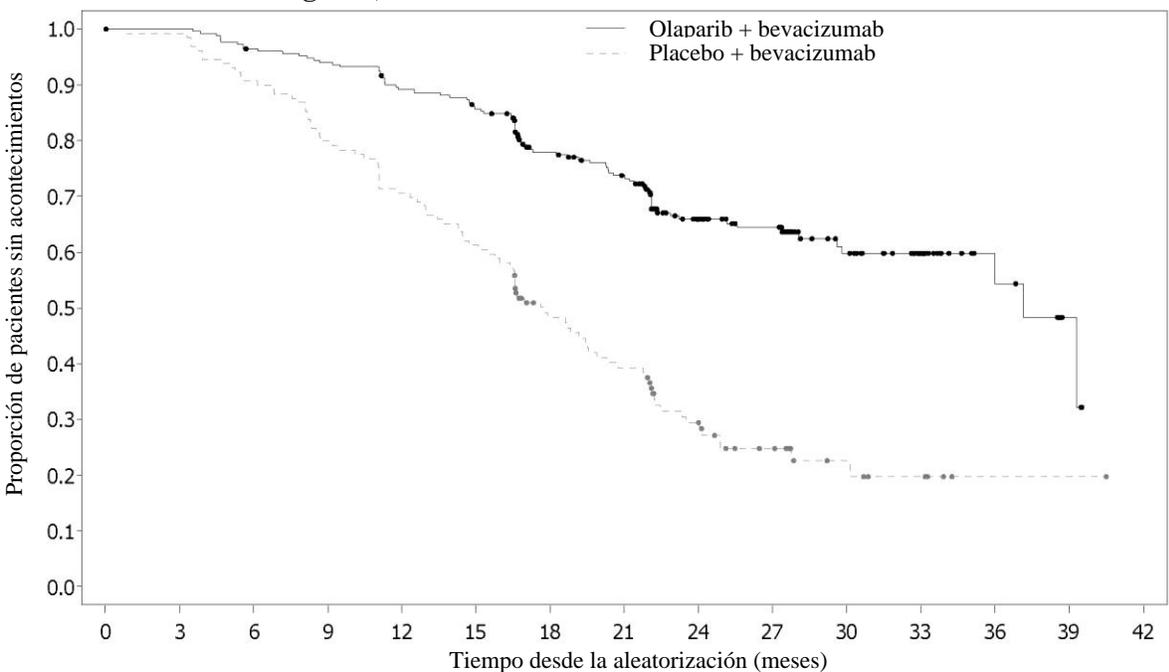
^b Un valor <1 favorece a olaparib. El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por el resultado del tratamiento de primera línea en el cribado y en el cribado del laboratorio según estado de *tBRCAm*.

^c estado de *tBRCAm* por Myriad

^d HRD positivo excluyendo *tBRCAm* se definió como Puntuación de inestabilidad genómica (GIS) por Myriad ≥ 42 (corte pre-especificado)

IC Intervalo de confianza; HR Hazard ratio; NA no alcanzado

Figura 7 PAOLA-1: Curva de Kaplan-Meier de PFS en pacientes con cáncer de ovario avanzado definido como HRD positivo en PAOLA-1 (46% de madurez - evaluación del investigador)



Número de pacientes en riesgo:

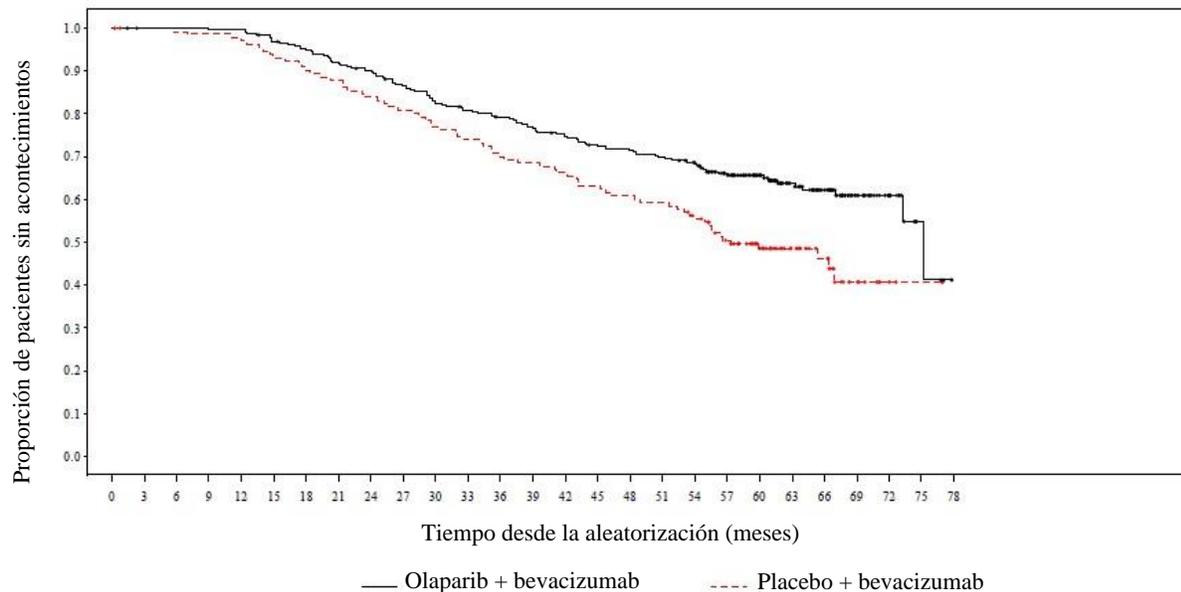
Olaparib + bevacizumab

255 252 242 236 223 213 169 155 103 85 46 29 11 3 0

Placebo + bevacizumab

132 128 117 103 91 79 54 44 28 18 8 5 1 1 0

Figura 8 PAOLA-1: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Global Final por Estado de HRD Positivo (incluyendo *tBRCAm*) (DCO 22 de marzo de 2022)



Número de pacientes en riesgo:

255	253	253	252	252	244	238	231	225	215	205	200	195	189	183	176	174	170	164	142	116	83	62	32	17	4	0	Olaparib + bevacizumab
132	130	129	128	126	121	117	114	109	105	100	96	91	89	86	82	79	77	70	59	44	29	21	9	2	1	0	Placebo + bevacizumab

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo con mutación germinal en *BRCA* *OlympiA*

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

- pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante previa: los pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) o cáncer de mama receptor hormonal positivo debían haber tenido cáncer invasivo residual en la mama y/o en los ganglios linfáticos resecaados (sin respuesta completa patológica) en el momento de la cirugía. Además, los pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo debían haber tenido una puntuación de CPS y EG ≥ 3 en función del estadio clínico anterior al tratamiento y el estadio patológico posterior al tratamiento (CPS), el estado del receptor de estrógeno (ER) y el grado histológico, tal como se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9

Estadio Temprano del Cáncer de Mama, Estado del Receptor y Requisitos de la Escala de Puntuación para la Inclusión en el Estudio*

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

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

- pacientes que han recibido quimioterapia adyuvante previa: los pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) debían haber tenido enfermedad con ganglios positivos o enfermedad con ganglios negativos con un tumor primario ≥ 2 cm; los pacientes HR positivo, HER2 negativo debían haber tenido ≥ 4 ganglios linfáticos positivos confirmados patológicamente.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir olaparib 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día (n=921) o placebo (n=915). La aleatorización se estratificó según el estado del receptor hormonal (HR positivo/HER2 negativo frente a TNBC), por quimioterapia previa neoadyuvante frente a quimioterapia adyuvante y por el uso previo de platino para el cáncer de mama actual (sí frente a no). El tratamiento se continuó hasta un 1 año, o hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes con tumores HR positivos también recibieron terapia endocrina.

La variable primaria fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera recidiva, donde la recidiva se define como invasiva locorregional, recidiva a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral, nuevo cáncer o muerte por cualquier causa. Las variables secundarias incluyeron OS, supervivencia libre de enfermedad a distancia (DDFS, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la evidencia de la primera recidiva a distancia del cáncer de mama), la incidencia de nuevos cánceres de mama contralaterales primarios (invasivos y no invasivos), nuevo cáncer de ovario primario, nuevo cáncer primario de trompas de Falopio y nuevo cáncer peritoneal primario, y resultados comunicados por el paciente (PRO) mediante los cuestionarios FACIT-Fatigue y EORTC QLQ-C30.

Para establecer la elegibilidad del estudio se usó el test central Myriad o un test *gBRCA* local, si estaba disponible. Se proporcionó una muestra de los pacientes incluidos según los resultados del test *gBRCA* local para el análisis confirmatorio retrospectivo. De los 1 836 pacientes incluidos en OlympiA, 1 623 fueron confirmados a nivel central como *gBRCAm*, realizados prospectiva o retrospectivamente.

Las características demográficas y basales estaban en general bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 42 años. El sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes eran blancos, el 29% asiáticos y el 2,6% negros. Dos pacientes (0,2%) en el grupo de olaparib y cuatro pacientes (0,4%) en el grupo de placebo eran hombres. El sesenta y uno por ciento (61%) de las pacientes eran premenopáusicas. El ochenta y nueve por ciento (89%) de los pacientes tenían un estado funcional ECOG 0 y el 11% ECOG PS 1. El ochenta y dos por ciento (82%) de los pacientes eran TNBC y el 18% eran HR positiva. El cincuenta por ciento (50%) de los pacientes había recibido tratamiento neoadyuvante previo y el 50% había recibido quimioterapia adyuvante previa. El noventa y cuatro por ciento (94%) de los pacientes recibió antraciclina y taxanos. El veintiséis por ciento (26%) de los pacientes en general

había recibido platino previamente para el cáncer de mama. En los grupos de olaparib y placebo, el 87% y el 92% de los pacientes HR positivo recibieron terapia endocrina concomitante, respectivamente. En general, el 89,5 % de los pacientes HR positivo recibieron terapia endocrina, que incluía letrozol (23,7%), tamoxifeno (40,9%), anastrozol (17,2%) o exemestano (14,8%).

El estudio alcanzó su variable primaria al demostrar una mejora estadísticamente significativa en la IDFS en el grupo de olaparib en comparación con el grupo de placebo. Doscientos ochenta y cuatro (284) pacientes tuvieron acontecimientos de IDFS, esto representó el 12% de los pacientes en el grupo de olaparib (a distancia 8%, local/regional 1,4%, cáncer de mama invasivo contralateral 0,9%, segundas neoplasias primarias no mamarias 1,2%, muerte 0,2%) y 20% de los pacientes en el grupo placebo (a distancia 13%, local/regional 2,7%, cáncer de mama invasivo contralateral 1,3%, segundas neoplasias primarias no mamarias 2,3%, muerte 0%). También se observó una mejora estadísticamente significativa en la DDFS en el grupo de olaparib en comparación con el grupo de placebo. En el siguiente análisis planificado de la OS, se observó una mejora estadísticamente significativa en la OS en el grupo de olaparib en comparación con el grupo de placebo. Los resultados de eficacia en el FAS se presentan en la Tabla 10 y las Figuras 9 y 10.

Tabla 10 Resultados de eficacia para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano con mutación germinal *BRCA* en OlympiA

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
IDFS (15% madurez) - DCO 27 marzo 2020		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	106:921 (12)	178:915 (20)
HR (IC 99,5%) ^a	0,58 (0,41, 0,82)	
valor p (bilateral) ^b	0,0000073	
Porcentaje (IC 95%) de pacientes libres de enfermedad invasiva a los 3 años ^c	86 (83, 88)	77 (74, 80)
DDFS (13% madurez) - DCO 27 marzo 2020		
Número de acontecimiento: Número total de pacientes (%)	89:921 (10)	152:915 (17)
HR (IC 99,5%) ^a	0,57 (0,39, 0,83)	
valor p (bilateral) ^b	0,0000257	
Porcentaje (IC 95%) de pacientes libres de enfermedad a distancia a los 3 años ^c	88 (85, 90)	80 (77, 83)
OS (10% madurez) - DCO 12 julio 2021		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	75:921 (8)	109:915 (12)
HR (IC 98,5%) ^a	0,68 (0,47, 0,97)	
valor p (bilateral) ^b	0,0091	
Porcentaje (IC 95%) de pacientes vivos a los 3 años ^c	93 (91, 94)	89 (87, 91)
Porcentaje (IC 95%) de pacientes vivos a los 4 años ^c	90 (87, 92)	86 (84, 89)

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

^b Valor P de una prueba de rango logarítmico estratificada.

^c Los porcentajes se calculan usando estimaciones de KM.

bd = dos veces al día; IC = intervalo de confianza; DDFS = supervivencia libre de enfermedad a distancia; IDFS = supervivencia libre de enfermedad invasiva; KM = Kaplan-Meier; OS = supervivencia global.

Figura 9 Gráfico de Kaplan-Meier de IDFS para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo con mutación germinal *BRCA* en OlympiA

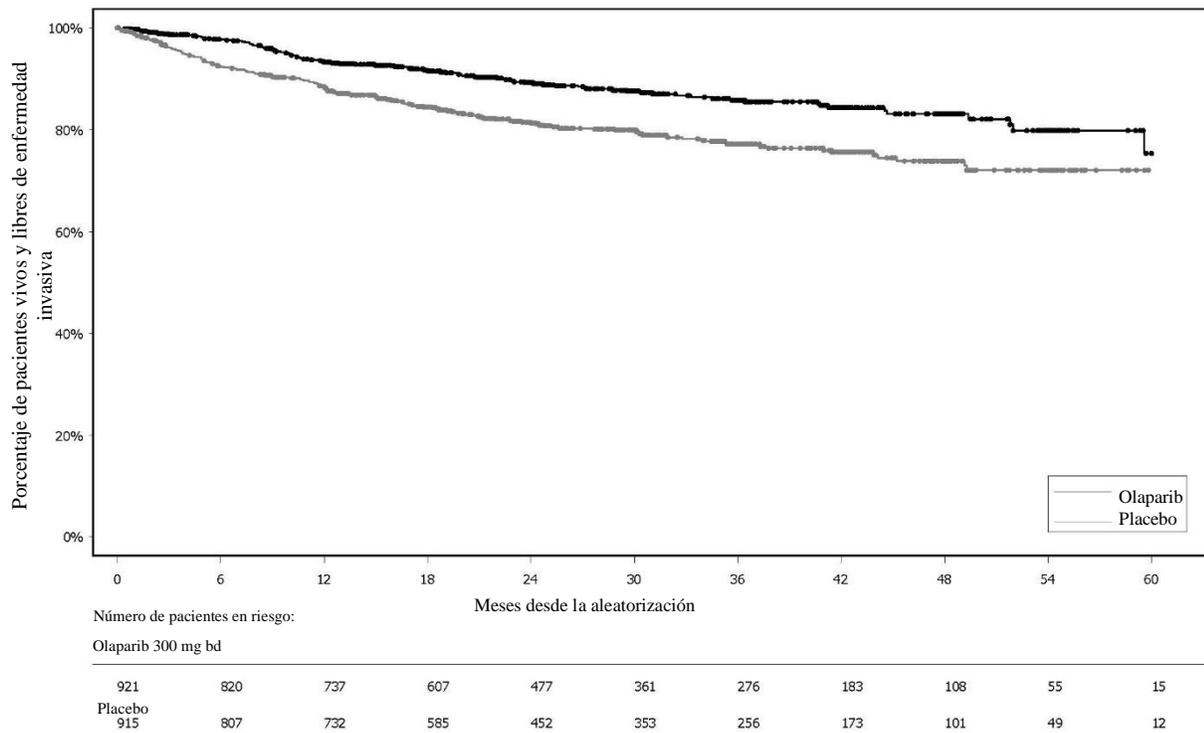
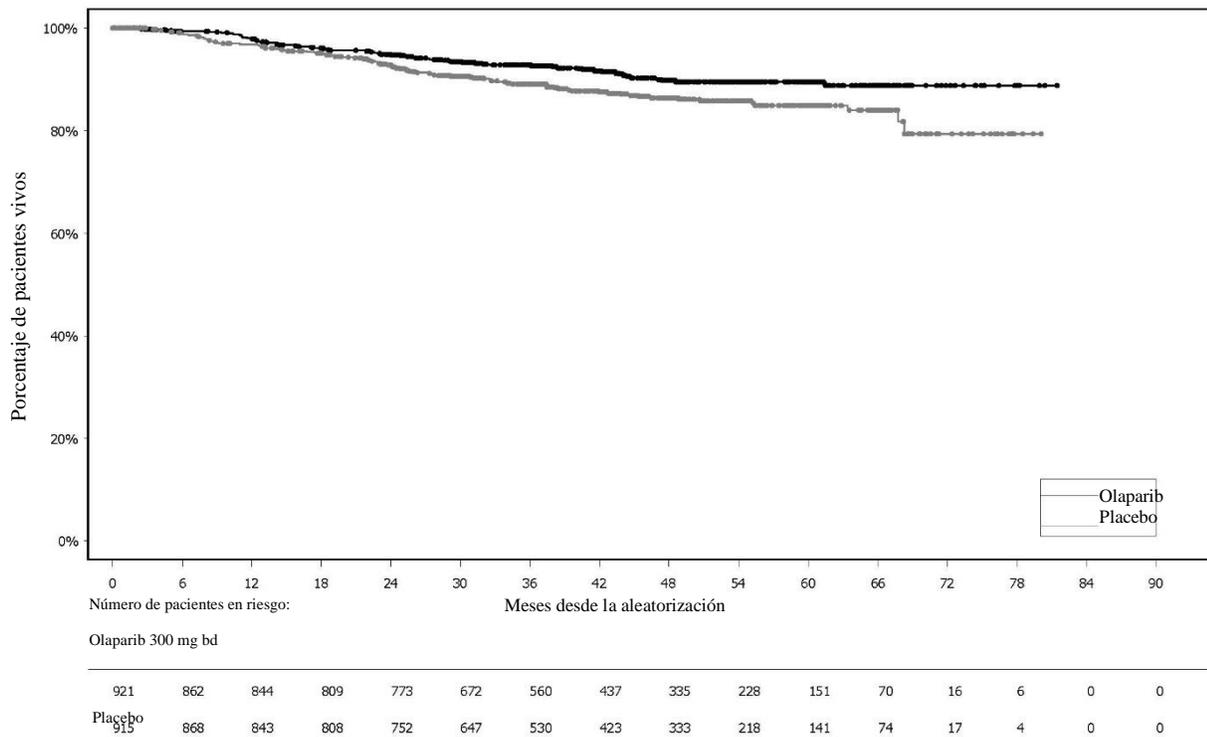


Figura 10 Gráfico de Kaplan-Meier de la OS para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo con mutación germinal *BRCA* en OlympiA



Cáncer de mama metastático HER2 negativo con mutación en gBRCA1/2

OlympiAD (Estudio D0819C00003)

La seguridad y eficacia de olaparib fueron estudiadas en un ensayo clínico Fase III, aleatorizado, abierto y controlado (OlympiAD), en pacientes que tenían cáncer de mama metastásico, HER2 negativo, con mutaciones *gBRCA1/2*. En este estudio 302 pacientes con mutación *gBRCA* documentada deletérea o sospechosa de ser deletérea, fueron aleatorizados 2:1 para recibir Lynparza (300 mg [2 x 150 mg comprimidos] dos veces al día) o quimioterapia a elección del investigador (capecitabina el 42%, eribulina el 35% o vinorelbina el 17%) hasta progresión o toxicidad inaceptable. Los pacientes con mutaciones *BRCA1/2* fueron identificados mediante un test germinal en sangre utilizando un test local o un análisis central Myriad. Los pacientes fueron estratificados en base a: haber recibido tratamiento previo con quimioterapia para el cáncer de mama metastásico (sí/no), receptor hormonal (HR) positivo frente a triple negativo (TNBC), tratamiento previo con platino para el cáncer de mama (sí/no). La variable primaria fue la PFS basada en la revisión central independiente ciega (BICR) usando RECIST 1.1. Las variables secundarias incluyeron PFS2, OS, tasa de respuesta objetiva (ORR) y HRQoL.

Los pacientes debían haber recibido tratamiento con una antraciclina, salvo contraindicación, y un taxano bien en (neo)adyuvancia o para la enfermedad metastásica. Los pacientes con tumores HR+ (ER y/o PgR positivo) debían haber recibido y progresado al menos a una terapia endocrina (adyuvante o metastásica) o haber presentado una enfermedad para la que no se considera apropiado el tratamiento endocrino, a criterio médico. Se permitió la terapia previa con platino para el tratamiento metastásico, siempre y cuando no hubiese evidencia de progresión de la enfermedad durante el tratamiento con platino, y para el tratamiento (neo)adyuvante, si la última dosis fue recibida al menos 12 meses antes de la aleatorización. No se permitió tratamiento previo con un inhibidor de PARP, incluido olaparib.

Las características demográficas y basales estaban en general bien equilibradas entre el grupo de olaparib y el comparador (ver Tabla 11).

Tabla 11 Características demográficas y basales de los pacientes en OlympiAD

	Olaparib 300 mg bd n=205	Quimioterapia n=97
Edad - años (mediana)	44	45
Género (%)		
Femenino	200 (98)	95 (98)
Masculino	5 (2)	2 (2)
Raza (%)		
Blanca	134 (65)	63 (65)
Asiática	66 (32)	28 (29)
Otra	5 (2)	6 (6)
Estado funcional ECOG (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Clasificación global de la enfermedad		
Metastásica	205 (100)	97 (100)
Localmente avanzada	0	0
Cáncer de mama metastásico de novo (%)	26 (13)	12 (12)

Estado de receptores hormonales (%)		
HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)
Tipo de mutación gBRCA (%)		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 y gBRCA2	4 (2)	0
≥2 Sitios con metástasis (%)		
	159 (78)	72 (74)
Localización de la metástasis (%)		
Solo ósea	16 (8)	6 (6)
Otra	189 (92)	91 (94)
Enfermedad medible por BICR (%)		
	167 (81)	66 (68)
Enfermedad con progresión en el momento de la aleatorización (%)		
	159 (78)	73 (75)
Grado del tumor al diagnóstico		
Bien diferenciado (G1)	5 (2)	2 (2)
Moderadamente diferenciado (G2)	52 (25)	23 (24)
Poco diferenciado (G3)	108 (53)	55 (57)
No diferenciado (G4)	4 (2)	0
No evaluable (GX)	27 (13)	15 (16)
Ausente	9 (4)	2 (2)
Número de líneas previas de quimioterapia para el cáncer de mama metastásico (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Terapia previa basada en platino (%)		
solo en (neo)adyuvancia	12 (6)	6 (6)
solo para la enfermedad metastásica	40 (20)	14 (14)
en (neo)adyuvancia y para la enfermedad metastásica	3 (1)	1 (1)
Tratamiento previo con antraciclinas		
en (neo)adyuvancia	169 (82)	76 (78)
para la enfermedad metastásica	41 (20)	16 (17)
Tratamiento previo con taxanos		
en (neo)adyuvancia	146 (71)	66 (68)
para la enfermedad metastásica	107 (52)	41 (42)
Tratamiento previo con antraciclinas y taxanos		
	204 (99.5)	96 (99)

El 0,5% y el 8% de los pacientes en el grupo de tratamiento y en el comparador, respectivamente, recibieron un inhibidor del PARP como tratamiento subsecuente; el 29% y el 42% de los pacientes, respectivamente, recibieron terapia subsecuente con platino.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS, el resultado de la variable primaria, para los pacientes que recibieron tratamiento con olaparib frente a los pacientes en el grupo comparador (ver Tabla 12 y Figura 11).

Tabla 12 Resumen de los resultados clave de eficacia para pacientes con cáncer de mama metastásico, HER2 negativo, con mutación gBRCA1/2 en OlympiAD

	Olaparib 300 mg bd	Quimioterapia
PFS (77% madurez) – DCO 09 diciembre 2016		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
HR (IC 95%)	0,58 (0,43-0,80)	
Valor p (bilateral) ^a	p=0,0009	
PFS2 (65% madurez) – DCO 25 septiembre 2017^b		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
HR (IC 95%)	0,55 (0,39-0,77)	
Valor p (bilateral) ^a	p=0,0005	
OS (64% madurez) – DCO 25 diciembre 2017		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	19,3 (17,2-21,6) ^c	17,1 (13,9-21,9)
HR (IC 95%)	0,90 (0,66-1,23)	
Valor p (bilateral) ^a	p=0,5131	
ORR confirmada - DCO 09 diciembre 2016		
Número de pacientes con respuesta: Número total de pacientes con enfermedad medible (%)	87:167(52) ^d	15:66 (23)
IC 95%	44,2-59,9	13,3-35,7
DoR – DCO 09 diciembre 2016		
Mediana, meses	6,9 (4,2-10,2)	7,9 (4,5-12,2)

^a Basado en un modelo de log Rank estratificado.

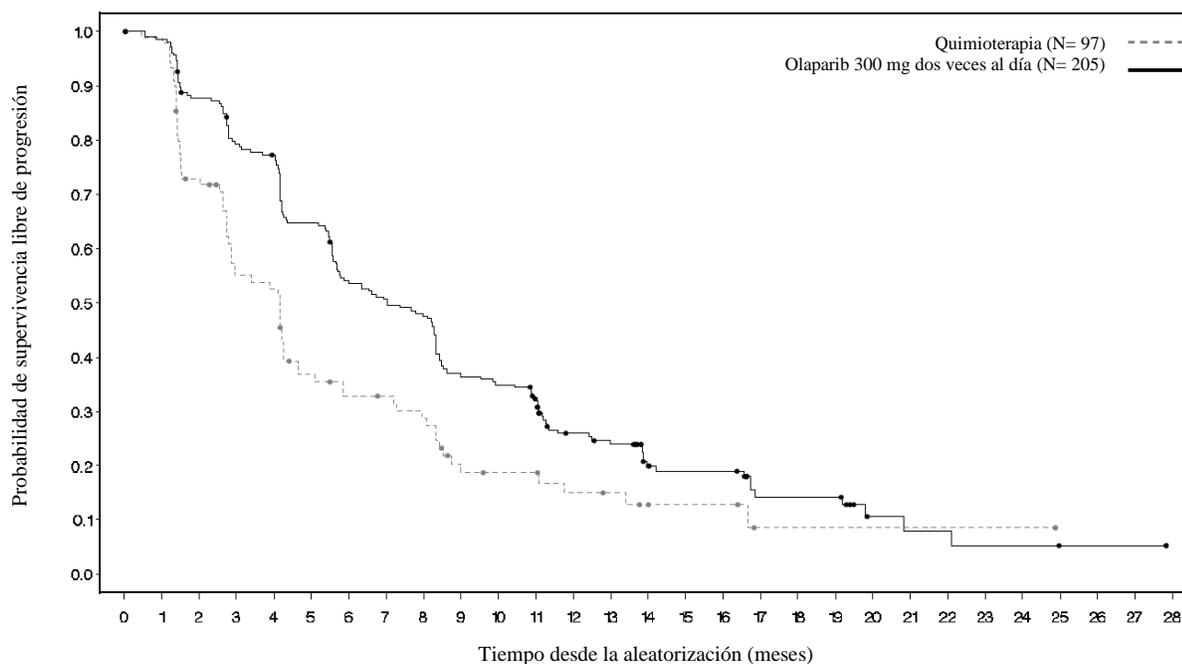
^b Análisis post-hoc.

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

^d Las respuestas confirmadas (por BICR) se definieron como respuestas registradas como RC/RP, confirmadas por imagen repetida al menos 4 semanas después de la visita en la que fue observada la respuesta por primera vez. En el grupo de olaparib el 8% de los pacientes con enfermedad medible tuvo respuesta completa frente al 1,5% en el grupo comparador; 74/167 (44%) de los pacientes en el grupo de olaparib tuvo respuesta parcial frente a 14/66 (21%) en el grupo de quimioterapia. En el subgrupo de pacientes TNBC la ORR confirmada fue del 48% (41/86) en el grupo de olaparib y del 12% (4/33) para el comparador. En el subgrupo de pacientes HR+ la ORR confirmada fue del 57% (46/81) en el grupo de olaparib y del 33% (11/33) en el grupo comparador.

bd Dos veces al día; IC Intervalo de confianza; DoR Duración de la respuesta; DCO Fecha de corte de los datos; HR Hazard ratio; HR+ Receptor hormonal positivo; ORR Tasa de respuesta objetiva; OS Supervivencia global; PFS Supervivencia libre de progresión; PFS2 Tiempo hasta la segunda progresión o fallecimiento; TNBC Cáncer de mama triple negativo.

**Figura 11 OlympiAD: Curva de Kaplan-Meier BICR de PFS en pacientes con cáncer de mama metastásico, HER2 negativo, con mutación gBRCA1/2 (madurez del 77%)
DCO 09 diciembre 2016**



Número de pacientes en riesgo

Olaparib comprimidos de 300 mg dos veces al día

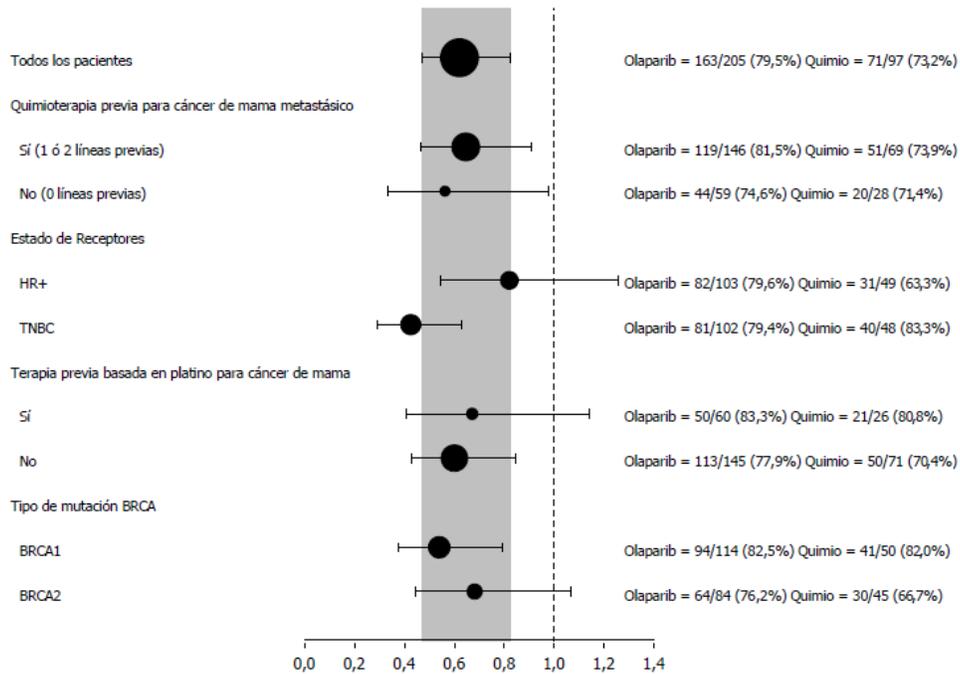
205 201 177 159 154 129 107 100 94 73 69 61 40 36 23 21 21 11 11 11 11 4 3 3 2 2 1 1 1 0

Quimioterapia

97 88 63 46 44 29 25 24 21 13 11 11 8 7 4 4 4 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0

Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes predefinidos (ver figura 12). El análisis de subgrupos indicó beneficio en PFS para olaparib frente al comparador en los subgrupos de pacientes TNBC (HR 0,43%; IC 95%:0,29-0,63, n=152) y HR+ (HR 0,82; IC 95%: 0,55-1,26, n=150).

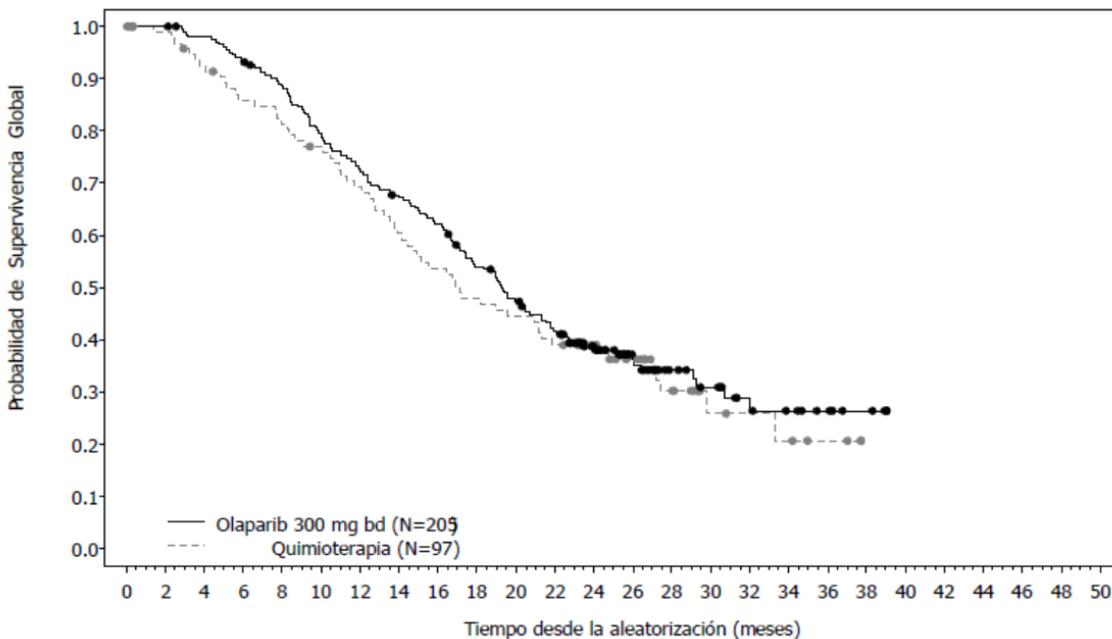
Figura 12 PFS (BICR), Diagrama de Forest, por subgrupos predefinidos



En un análisis post-hoc de subgrupos de pacientes que no habían progresado con quimioterapia distinta de platino, la mediana de PFS en el grupo de olaparib (n=22) fue de 8,3 meses (IC 95% 3,1-16,7) y 2,8 meses (IC 95% 1,4-4,2) en el grupo de quimioterapia (n=16), con un HR de 0,54 (IC 95% 0,24-1,23). Sin embargo, el número de pacientes es muy limitado para extraer conclusiones relevantes sobre la eficacia en este subgrupo.

Siete pacientes masculinos fueron aleatorizados (5 con olaparib y 2 con comparador). En el momento del análisis de PFS, 1 paciente tuvo respuesta parcial confirmada con una duración de la respuesta de 9,7 meses en el grupo de olaparib. No hubo respuestas confirmadas en el grupo comparador.

Figura 13 OlympiAD: Curva de Kaplan-Meier de OS en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo con mutación *gBRCA1/2* (madurez del 64%) DCO 25 septiembre 2017



Número de pacientes en riesgo:

205	205	199	189	178	159	146	134	124	106	92	79	55	36	23	18	11	9	6	3	0	Olaparib 300 mg bd
97	92	85	78	74	69	62	54	48	43	40	35	30	23	15	6	5	4	2	0	0	Quimioterapia

El análisis de OS en pacientes sin quimioterapia previa para el cáncer de mama metastásico indicó beneficio en estos pacientes con un HR de 0,45% (IC 95% 0,27-0,77), mientras que para las líneas tratamiento posteriores el HR excedió de 1.

Mantenimiento tras el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación germinal en BRCA:

Estudio POLO

En un estudio aleatorizado (3:2), doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico se ha estudiado la seguridad y la eficacia de olaparib como terapia de mantenimiento en 154 pacientes con mutaciones germinales en *BRCA1/2* con adenocarcinoma metastásico de páncreas. Los pacientes recibieron 300 mg de Lynparza (2 comprimidos x 150 mg) dos veces al día (n=92) o placebo (n=62) hasta progresión radiológica de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes debían no haber progresado durante la quimioterapia de primera línea basada en platino y debían haber recibido un mínimo de 16 semanas de tratamiento continuado con platino, que podía suspenderse después en cualquier momento debido a toxicidad inaceptable mientras se continuaba con el resto de agentes de acuerdo con el régimen planificado o hasta toxicidad inaceptable para el/los otro(s) componente(s). Los pacientes que podían tolerar el régimen completo de quimioterapia basada en platino hasta progresión no han sido considerados para este estudio. El tratamiento de mantenimiento con olaparib se inició de 4 a 8 semanas tras la última dosis de el/los componente(s) de la quimioterapia de primera línea en ausencia de progresión y si todas las toxicidades producidas por la terapia anticancerígena previa habían sido resueltas hasta grado 1 CTCAE, excepto para alopecia, neuropatía periférica grado 3 y Hgb \geq 9 g/dl.

El treinta y uno por ciento (31%) de los pacientes con mutaciones germinales en *BRCA1* / 2 fueron identificados en base a los resultados previos de test locales y el 69% de los pacientes mediante pruebas centralizadas. En el grupo de olaparib, el 32% de los pacientes eran portadores de una mutación germinal en *BRCA1*, el 64% una mutación germinal en *BRCA2* y el 1% tenían mutaciones germinales en *BRCA1* y *BRCA2*. En el grupo placebo, el 26% de los pacientes eran portadores de una mutación germinal en *BRCA1*, el 73% de una mutación germinal en *BRCA2* y ningún paciente tenía mutaciones germinales en *BRCA1* y en *BRCA2*. El estado mutacional de *BRCA* de todos los pacientes que fueron identificados mediante resultados previos de test locales fue confirmado, cuando se enviaron, mediante test centralizado. El noventa y ocho (98%) de los pacientes portaban una mutación deletérea y el 2% una mutación sospechosa de ser deletérea. Se detectaron grandes reordenamientos en los genes *BRCA1/2* en el 5,2% (8/154) de los pacientes aleatorizados.

Las características demográficas y basales estaban en general bien equilibradas entre los grupos de olaparib y placebo. La mediana de edad fue de 57 años en ambos grupos; El 30% de los pacientes en el grupo de olaparib tenían ≥ 65 años frente al 20% en el grupo placebo. El cincuenta y ocho por ciento (58%) de los pacientes en el grupo de olaparib y el 50% de los pacientes en el grupo placebo eran hombres. En el grupo de olaparib, el 89% de los pacientes eran blancos y el 11% no blancos; en el grupo placebo, el 95% de los pacientes eran blancos y el 5% no blancos. La mayoría de los pacientes tenían un estado funcional ECOG 0 (71% en el grupo de olaparib y 61% en el grupo placebo). En total, los sitios de metástasis antes de la quimioterapia fueron hígado 72%, pulmón 10% y otros sitios 50%. La mediana del tiempo desde el diagnóstico original hasta la aleatorización en ambos grupos fue de 6,9 meses (rango 3,6 a 38,4 meses).

En total, el 75% de los pacientes recibieron FOLFIRINOX con una mediana de 9 ciclos (rango 4-61), el 8% recibieron FOLFOX o XELOX, el 4% recibieron GEMOX y el 3% recibieron gemcitabina más cisplatino; el 10% restante de los pacientes recibieron otros regímenes de quimioterapia. La duración de la primera línea de quimioterapia basada en platino para la enfermedad metastásica fue de 4 a 6 meses, >6 a <12 meses y ≥ 12 meses, respectivamente, en el 77%, 19% y 4% de los pacientes en el grupo de olaparib y en el 80%, 17% y 3% en el grupo placebo, transcurriendo alrededor de 1 mes desde la finalización de la última dosis de la quimioterapia de primera línea hasta el inicio del tratamiento del estudio en ambos grupos. Como mejor respuesta a la quimioterapia de primera línea, el 7% de los pacientes del grupo de olaparib y el 5% de los pacientes del del grupo de placebo tuvieron una respuesta completa, el 44% de los pacientes del grupo de olaparib y el 44% de los pacientes del grupo de placebo tuvieron una respuesta parcial y el 49% de los pacientes del grupo de olaparib y el 50% de los pacientes del grupo de placebo tuvieron enfermedad estable. En el momento de la aleatorización, en el 85% y el 84% de los pacientes en los grupos de olaparib y placebo, respectivamente, tenía enfermedad medible. La mediana del tiempo desde el inicio de la quimioterapia de primera línea basada en platino hasta la aleatorización fue 5,7 meses (rango 3,4 a 33,4 meses).

En el momento del análisis de PFS, el 33% de los pacientes en el grupo de olaparib y el 13% en el grupo placebo continuaban en el estudio. El cuarenta y nueve por ciento (49%) de los pacientes en el grupo de olaparib y el 74% en el grupo placebo recibieron terapia subsiguiente. El cuarenta y dos por ciento (42%) de los pacientes del grupo de olaparib y el 55% del grupo placebo recibieron platino como terapia subsiguiente. El 1% de los pacientes del grupo de olaparib y el 15% del grupo placebo recibieron un inhibidor del PARP como terapia subsiguiente. De los 33 (36%) y 28 (45%) pacientes que recibieron quimioterapia basada en platino como primera terapia subsiguiente en los grupos de olaparib y placebo, respectivamente, se reportó enfermedad estable en 8 frente a 6 pacientes, mientras que 1 frente a 2 pacientes tuvieron respuestas, respectivamente.

La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión (PFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta progresión determinada por BICR usando Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1.1 modificado para evaluar pacientes sin evidencia de enfermedad, o muerte. Las variables secundarias de eficacia incluyeron Supervivencia Global (OS), tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión o muerte (PFS2), tiempo desde la aleatorización hasta la primera terapia anticancerígena subsiguiente o muerte (TFST), tasa de respuesta objetiva (ORR), duración de la respuesta (DoR), tasa de respuesta, tiempo hasta respuesta y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS para olaparib en comparación con placebo (Tabla 13). La evaluación BICR de la PFS fue consistente con la evaluación del investigador.

En el análisis final de OS, el porcentaje de pacientes que permanecían vivos y en seguimiento fue 28% en el grupo de olaparib y 18% en el grupo de placebo.

Tabla 13 Resultados de eficacia para pacientes con gBRCAm con adenocarcinoma metastásico de páncreas en POLO

	Olaparib 300 mg bd	Placebo
PFS (68% madurez)^{a,b} (BICR, DCO 15 de enero de 2019)		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Mediana de tiempo, meses (95% CI)	7,4 (4,14-11,01)	3,8 (3,52-4,86)
HR (95% CI) ^{c,d}	0,53 (0,35-0,82)	
Valor P (2-lados)	p=0,0038	
OS (70% madurez)^e (DCO 21 de julio de 2020)		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	61:92 (66)	47:62 (76)
Mediana de tiempo, meses (95% CI)	19,0 (15,28-26,32)	19,2 (14,32-26,12)
HR (95% CI) ^d	0,83 (0,56-1,22)	
Valor P (2-lados)	p=0,3487	

^a En base a estimaciones Kaplan-Meier, la proporción de pacientes que permanecían vivos y libres de progresión a los 12 y 24 meses fue el 34% y 22% para olaparib y el 15% y 10% para placebo.

^b Para la PFS, la mediana del tiempo de seguimiento para pacientes censurados fue de 9,1 meses en el grupo de olaparib y 3,8 meses en el grupo de placebo.

^c Un valor <1 favorece a olaparib.

^d El análisis se realizó mediante un test log-rank.

^e Para la OS, la mediana del tiempo de seguimiento para pacientes censurados fue de 31,3 meses en el grupo de olaparib y de 23,9 meses en el grupo de placebo.

bd Dos veces diarias; CI Intervalo de confianza; HR Hazard Ratio; OS Supervivencia Global; PFS Supervivencia libre de progresión.

Figura 14 POLO: Curva de Kaplan-Meier de PFS para pacientes con *gBRCAm* con adenocarcinoma metastásico de páncreas (68% de madurez - BICR, DCO 15 de enero de 2019)

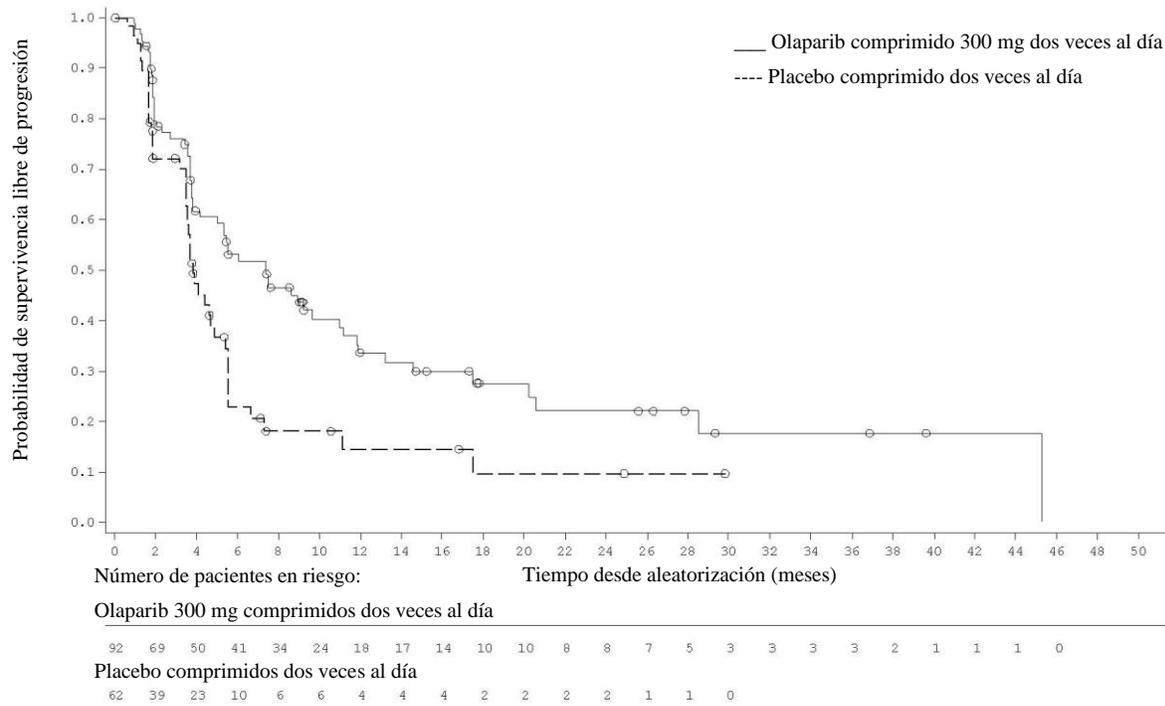
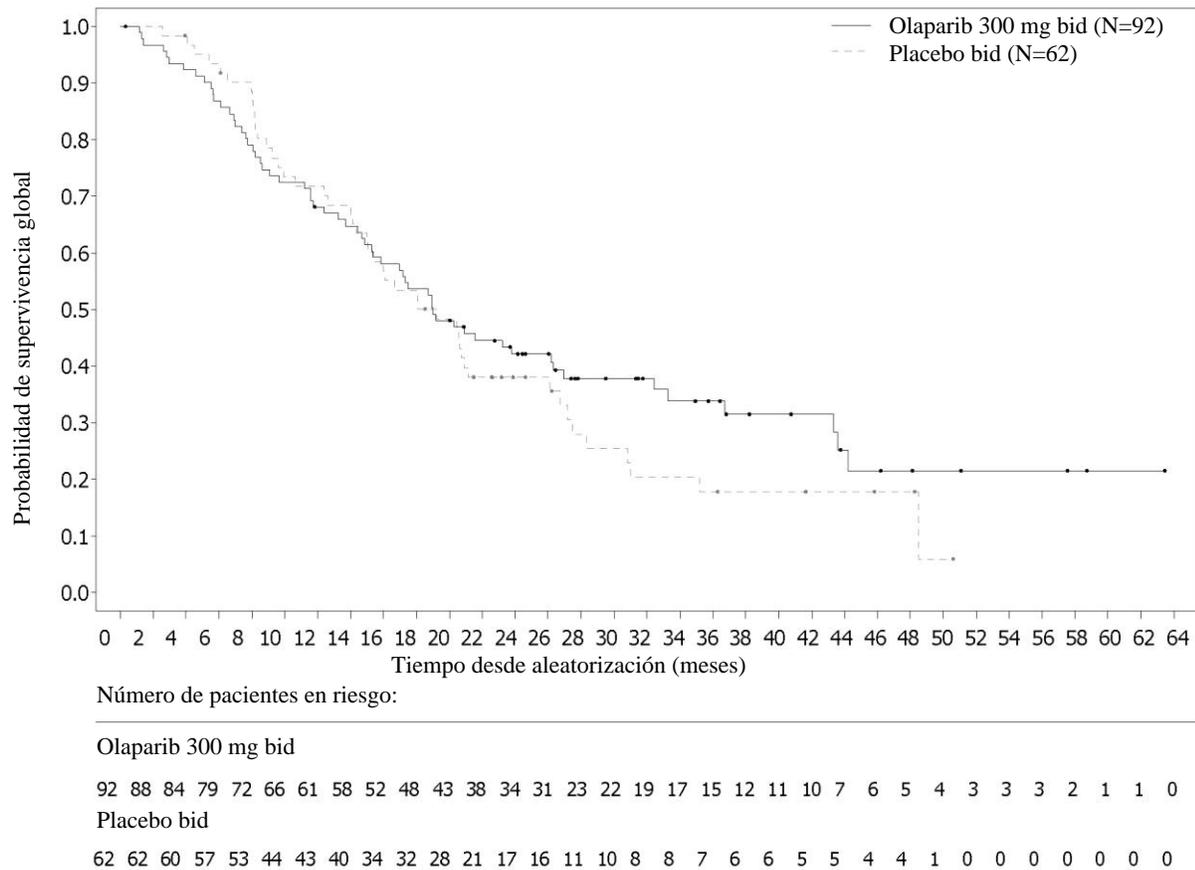


Figura 15 POLO: Curva de Kaplan-Meier de OS para pacientes con gBRCAm con adenocarcinoma metastásico de páncreas (70% madurez, DCO 21 de julio de 2020)



Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación BRCA1/2:
Estudio PROfound

La seguridad y eficacia de olaparib se estudiaron en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en un ensayo de Fase III; aleatorizado, abierto y multicéntrico que evaluó la eficacia de Lynparza frente a un grupo comparador de NHA ([nuevo agente hormonal] enzalutamida o acetato de abiraterona) a elección del investigador.

Los pacientes debían haber progresado previamente con NHA para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico y/o CPRC. Para la inclusión en la Cohorte A, los pacientes debían tener mutaciones deletéreas o sospechosas de ser deletéreas en los genes *BRCA1* o *BRCA2*. Pacientes con mutaciones *ATM* se aleatorizaron también en la Cohorte A, pero no se pudo demostrar un beneficio-riesgo positivo en esta subpoblación de pacientes. Pacientes con mutaciones en otros genes fueron aleatorizados en la Cohorte B.

En este estudio, 387 pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir olaparib (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] dos veces al día) o un comparador. En la Cohorte A había 245 pacientes (162 olaparib y 83 comparador) y en la Cohorte B había 142 pacientes (94 olaparib y 48 comparador). Los pacientes se estratificaron según el uso previo de taxanos y la evidencia de enfermedad medible. El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad. A los pacientes aleatorizados al comparador se les dio la opción de cambiar a olaparib tras la progresión radiológica confirmada por BICR. Los pacientes con

BRCA1m, *BRCA2m* detectados en sus tumores fueron reclutados en base a test centrales prospectivos, con la excepción de 3 pacientes reclutados utilizando un resultado de test local. De los 160 pacientes con una mutación *BRCA1* o *BRCA2* en PROfound, 114 pacientes fueron evaluados retrospectivamente para determinar si la mutación *BRCA1/2* identificada era de línea germinal o de origen somático. En estos pacientes, se identificaron 63 mutaciones de *BRCA1/2* en la muestra de sangre de la línea germinal y, por lo tanto, se determinó que tenían un origen en la línea germinal. Los 51 pacientes restantes no tenían una mutación *BRCA1/2* detectada por tumor, identificada además en la muestra de sangre de la línea germinal y, por lo tanto, se determinó que las mutaciones *BRCA1/2* eran de origen somático. Para los 46 pacientes restantes, se desconoce si el origen era somático o de la línea germinal.

En general, las características demográficas y basales estuvieron bien equilibradas entre los grupos de olaparib y del comparador en pacientes con mutaciones *BRCA1/2*. La mediana de edad fue de 68 años y 67 años en los grupos de olaparib y comparador, respectivamente. La terapia previa en el grupo de olaparib fue 71% de taxano, 41% de enzalutamida, 37% de acetato de abiraterona y 20% tanto de enzalutamida como de acetato de abiraterona. La terapia previa en el grupo comparador fue 60% de taxano, 50% de enzalutamida, 36% de acetato de abiraterona y 14% tanto de enzalutamida como de acetato de abiraterona. El cincuenta y ocho por ciento (58%) de los pacientes del grupo de olaparib y el 55% del grupo comparador tenían enfermedad medible al entrar en el estudio. La proporción de pacientes con metástasis óseas, ganglionares, respiratorias y hepáticas fue del 89%, 62%, 23% y 12%, respectivamente, en el grupo de olaparib y del 86%, 71%, 16% y 17%, respectivamente, en el grupo del comparador. La mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento tuvieron un ECOG de 0 o 1 (93%). Las puntuaciones de dolor iniciales (el peor dolor de BPI-SF) fueron 0-<2 (52%), 2-3 (10%) o >3 (34%) en el grupo de olaparib y 0-<2 (45%), 2-3 (7%) o >3 (45%) en el grupo comparador. La mediana del PSA basal fue 57,48 µg/l en el grupo de olaparib y 103,95 µg/l en el comparador.

La variable primaria del estudio fue la supervivencia libre de progresión radiológica (rPFS) en la Cohorte A determinada por BICR utilizando RECIST 1.1 (tejido blando) y el Grupo de Trabajo de Cáncer de Próstata (PCWG3) (hueso). Las variables secundarias clave incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR) confirmada por BICR, la rPFS por BICR, el tiempo hasta la progresión del dolor (THPD) y la supervivencia global (OS).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la rPFS evaluada por BICR y en la OS final para olaparib frente al comparador en la Cohorte A.

Los resultados para los pacientes con mutaciones en *BRCA1/2* se presentan en la Tabla 14. Hubo una mejoría estadísticamente significativa en la rPFS evaluada por BICR para olaparib vs el grupo de NHA elegido por los investigadores en los pacientes con *BRCA1/2m*. El análisis final de OS mostró una mejora estadísticamente significativa nominalmente en OS en los pacientes *BRCA1/2m* aleatorizados a Lynparza frente al comparador.

Tabla 14 Resumen de los hallazgos clave de eficacia en pacientes con CPRCm con mutación *BRCA1/2* en PROfound

	Olaparib 300 mg bd (N=102)	NHA a elección de los investigadores (N=58)
rPFS by BICR^{a,b,c} DCO 4 junio 2019		
Número de acontecimientos:Número total de pacientes (%)	62/102 (61) ^c	51/58 (88) ^c
Mediana rPFS (95% IC) [meses]	9,8 (7,6, 11,3)	3,0 (1,8, 3,6)
HR (95% IC) ^c	0,22 (0,15, 0,32)	
ORR confirmada por BICR^a		

Número de acontecimientos: Número total de pacientes con enfermedad medible al inicio (%)	25/57 (44)	0/33 (0)
Odds ratio (95% IC)	NC (NC, NC)	
OS^a DCO 20 marzo 2020^c		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	53/102 (52)	41/58 (71)
Mediana OS (95% IC) [meses]	20,1 (17,4, 26,8)	14,4 (10,7, 18,9)
HR (95% IC)	0,63 (0,42, 0,95)	

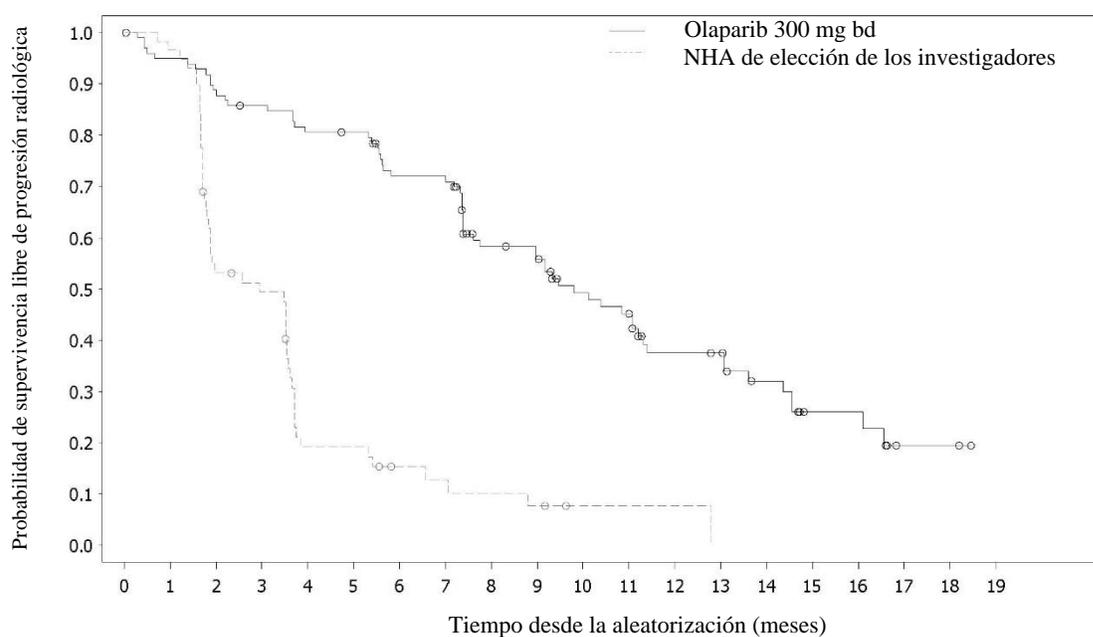
^a No controlado por multiplicidad

^b rPFS 71% de madurez

^c El HR y el IC se calcularon utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox que contiene términos de tratamiento, factor y tratamiento por factor de interacción.

bd Dos veces al día; BICR Revisión central independiente ciega; IC Intervalo de confianza; HR Hazard ratio; NC No calculable; NHA Nuevo agente hormonal; ORR Tasa de respuesta objetiva; OS Supervivencia global; rPFS Supervivencia libre de progresión radiológica

Figura 16 Pacientes BRCA1/2m: Curva de Kaplan-Meier para la rPFS (por BICR)



Número de pacientes en riesgo:

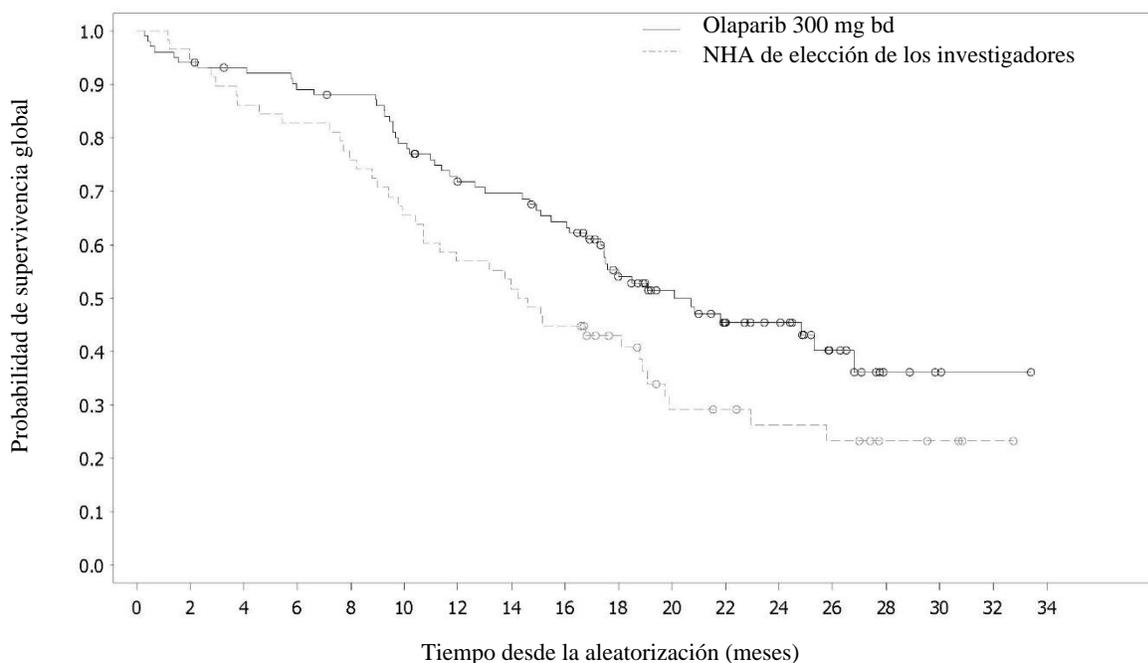
Olaparib 300 mg bd

102 93 87 83 78 77 67 66 48 45 36 33 23 22 16 8 8 2 2 0

NHA de elección de los investigadores

58 56 30 27 10 10 6 5 4 3 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0

Figura 17 Pacientes *BRCA1/2m*: Curva de Kaplan-Meier para OS



Número de pacientes en riesgo:

Olaparib 300 mg bd

102 96 93 89 87 78 68 66 60 46 35 27 22 12 4 2 1 0

NHA de elección de los investigadores

58 55 50 48 44 38 33 30 26 20 12 11 9 8 5 3 1 0

Tratamiento de pacientes en el entorno de CPRCm de primera línea

PROpel

La seguridad y la eficacia de olaparib se estudiaron en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en un estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la eficacia de Lynparza (300 mg [2 x 150 mg comprimidos] dos veces al día) en combinación con abiraterona (1000 mg [2 comprimidos de 500 mg] una vez al día) frente a un grupo de comparación de placebo más abiraterona. Los pacientes de ambos grupos también recibieron prednisona o prednisolona 5 mg dos veces al día.

El estudio aleatorizó a 796 pacientes (aleatorización 1:1; 399 olaparib/abiraterona:397 placebo/abiraterona) que tenían evidencia de adenocarcinoma de próstata confirmado histológicamente y estado metastásico definido como al menos una lesión metastásica documentada en un hueso o en una tomografía computarizada/resonancia magnética y que no habían recibido tratamiento previo sin quimioterapia previa o NHA en el entorno de CPRCm. Antes del estadio de CPRCm, se permitió el tratamiento con NHAs (excepto abiraterona) sin progresión del PSA (clínica o radiológica) durante el tratamiento, siempre que el tratamiento se interrumpiera al menos 12 meses antes de la aleatorización. También se permitió el tratamiento con agentes antiandrógenos de primera generación (p. ej., bicalutamida, nilutamida, flutamida), siempre que hubiera un período de lavado de 4 semanas. Se permitió el tratamiento con docetaxel durante el tratamiento neoadyuvante/adyuvante para el cáncer de próstata localizado y en el estadio de cáncer de próstata sensible a hormonas metastásico (mHSPC), siempre que no se produjeran signos de progresión de la enfermedad durante o inmediatamente después de dicho tratamiento. Todos los

pacientes recibieron un análogo de GnRH o tenían una orquiectomía bilateral previa. Los pacientes fueron estratificados por metástasis (solo óseas, viscerales u otras) y tratamiento con docetaxel en el estadio mHSPC (sí o no). El tratamiento se continuó hasta progresión radiológica de la enfermedad de base o toxicidad inaceptable.

Las características demográficas y de referencia se equilibraron entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad de los pacientes fue de 69 años en general, y la mayoría (71%) de los pacientes se encontraban en el grupo de edad ≥ 65 años. Ciento ochenta y nueve pacientes (24%) habían recibido tratamiento previo con docetaxel en el estadio de mHSPC. En total, 434 (55%) pacientes tenían metástasis óseas (metástasis en el hueso y ningún otro sitio distante), 105 (13%) pacientes tenían metástasis viscerales (metástasis a distancia en tejidos blandos en un órgano, p. ej., hígado, pulmón) y 257 (el 32%) de los pacientes tenía otras metástasis (esto podría incluir, por ejemplo, pacientes con metástasis óseas y ganglios linfáticos distantes o pacientes con enfermedad presente solo en los ganglios linfáticos distantes). La mayoría de los pacientes en ambos grupos (70%) tenían un estado funcional ECOG de 0. Hubo 103 (25,8%) pacientes sintomáticos en el grupo de olaparib y 80 (20,2%) pacientes en el grupo de placebo. Los pacientes sintomáticos se caracterizaron por una puntuación ≥ 4 en el punto n° 3 del Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) y/o consumo de opiáceos al inicio del estudio.

El reclutamiento de pacientes no se basó en el estado de los biomarcadores. El estado de mutación del gen HRR se evaluó retrospectivamente mediante DNAct y pruebas de tejido tumoral para evaluar la consistencia del efecto del tratamiento de la población con FAS. De los pacientes evaluados, 198 y 118 tenían HRRm según lo determinado por DNAct y tejido tumoral, respectivamente. La distribución de los pacientes con HRRm estuvo bien equilibrada entre los dos grupos.

La variable primaria fue la rPFS, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica determinada por la evaluación del investigador según los criterios RECIST 1.1 y PCWG-3 (hueso). La variable secundaria clave de eficacia fue la supervivencia global (OS). Las variables secundarias adicionales incluyeron PFS2, TFST y HRQoL.

El estudio alcanzó su variable primaria al demostrar una mejora estadísticamente significativa en el riesgo de progresión radiológica de la enfermedad o muerte para olaparib/abiraterona en comparación con placebo/abiraterona según la evaluación del investigador, con HR 0,66; IC del 95% 0,54, 0,81; $p < 0,0001$; mediana de rPFS de 24,8 meses en el grupo de olaparib/abiraterona frente a 16,6 meses en el grupo de placebo/abiraterona. La evaluación del investigador de rPFS fue complementada con una revisión radiológica central independiente ciega (BICR). El análisis de sensibilidad de rPFS por BICR fue consistente con el análisis basado en el investigador con HR 0,61; IC del 95% 0,49, 0,74; $p < 0,0001$; mediana de rPFS de 27,6 meses en el grupo de olaparib/abiraterona frente a 16,4 meses en el grupo de placebo/abiraterona, respectivamente.

Los resultados de los subgrupos fueron consistentes con los resultados generales de olaparib/abiraterona en comparación con placebo/abiraterona en todos los subgrupos predefinidos, incluidos pacientes con o sin taxano previo en el estadio de mHSPC, pacientes con diferentes enfermedades metastásicas al inicio del estudio (solo ósea vs visceral vs otro) y pacientes con o sin HRRm (Figura 20).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 15, Tabla 16, Figura 18 y Figura 19.

Tabla 15 Resumen de hallazgos clave de eficacia para el tratamiento de pacientes con CPRCm en PROpel

	Olaparib/abiraterona N=399	Placebo/abiraterona N=397
rPFS por evaluación del investigador (DCO 30 de julio de 2021)		

	Olaparib/abiraterona N=399	Placebo/abiraterona N=397
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	168:399 (42,1)	226:397 (56,9)
Mediana de tiempo (95% IC) (meses)	24,8 (20,5, 27,6)	16,6 (13,9, 19,2)
HR (95% IC)	0,66 (0,54, 0,81)	
Valor de p ^b	<0,0001	
Análisis final de OS (48% madurez) (DCO 12 de octubre de 2022)		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	176:399 (44,1)	205:397 (51,6)
Mediana de tiempo (95% IC) (meses)	42,1 (38,4, NC)	34,7 (31,0, 39,3)
HR (95% IC)	0,81 (0,67, 1,00)	
Valor de p ^b	p=0,0544	
% Vivos a los 36 meses(IC 95%) ^c	56,9 (51,7, 61,7)	49,5 (44,3, 54,5)

^a El HR y el IC se calcularon utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado para las variables seleccionadas en la estrategia de agrupación primaria: metástasis, tratamiento con docetaxel en el estadio mHSPC. El enfoque de Efron se utilizó para el manejo de los empates. Un HR <1 favorece a olaparib 300 mg dos veces al día + abiraterona 1000 mg una vez al día.

^b El valor de p bilateral se calculó utilizando la prueba de rango logarítmico estratificada por las mismas variables seleccionadas en la estrategia de agrupación primaria.

^c Calculado mediante la técnica de Kaplan-Meier.

Tabla 16 Análisis de subgrupos de rPFS evaluado por el investigador - PROpel (DCO 30 de julio de 2021)

	Olaparib/abiraterona	Placebo/abiraterona
Supervivencia libre de progresión radiológica (rPFS) evaluado por el investigador		
Análisis de subgrupos de HRRm agregados ^a		
HRRm	N=111	N=115
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	43:111 (38,7)	73:115 (63,5)
Mediana (meses)	NC	13,86
HR (95% IC) ^b	0,50 (0,34, 0,73)	
No HRRm	N=279	N=273
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	119:279 (42,7)	149:273 (54,6)
Mediana (meses)	24,11	18,96
HR (95% IC) ^b	0,76 (0,60, 0,97)	
Análisis de subgrupos de BRCAm agregados ^a		
BRCAm	N=47	N=38
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	14:47 (29,8)	28:38 (73,7)
Mediana (meses)	NC	8,38
HR (95% IC) ^b	0,23 (0,12, 0,43)	

	Olaparib/abiraterona	Placebo/abiraterona
No BRCAm	N=343	N=350
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	148:343 (43,1)	194:350 (55,4)
Mediana (meses)	24,11	18,96
HR (95% IC) ^b	0,76 (0,61, 0,94)	

^a Los subgrupos agregados se derivaron del análisis de DNAct y agrupaciones basadas en el análisis de tejido.

^b El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox que incluye términos para el grupo de tratamiento, el factor de subgrupo y una interacción de tratamiento por subgrupo. Intervalo de confianza calculado mediante el método de verosimilitud del perfil. Un HR <1 favorece a olaparib 300 mg dos veces al día.

Figura 18 PROpel: Gráfico de Kaplan-Meier de rPFS (evaluado por el investigador) (50% madurez) DCO 30 de julio de 2021

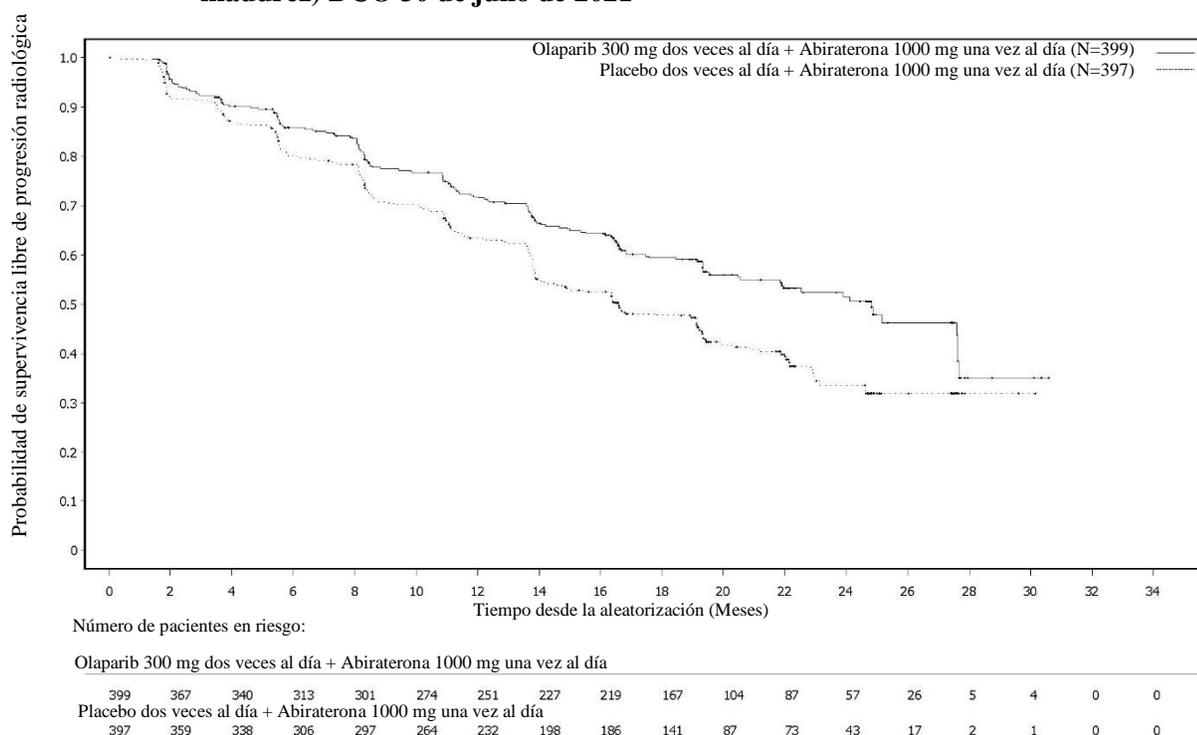
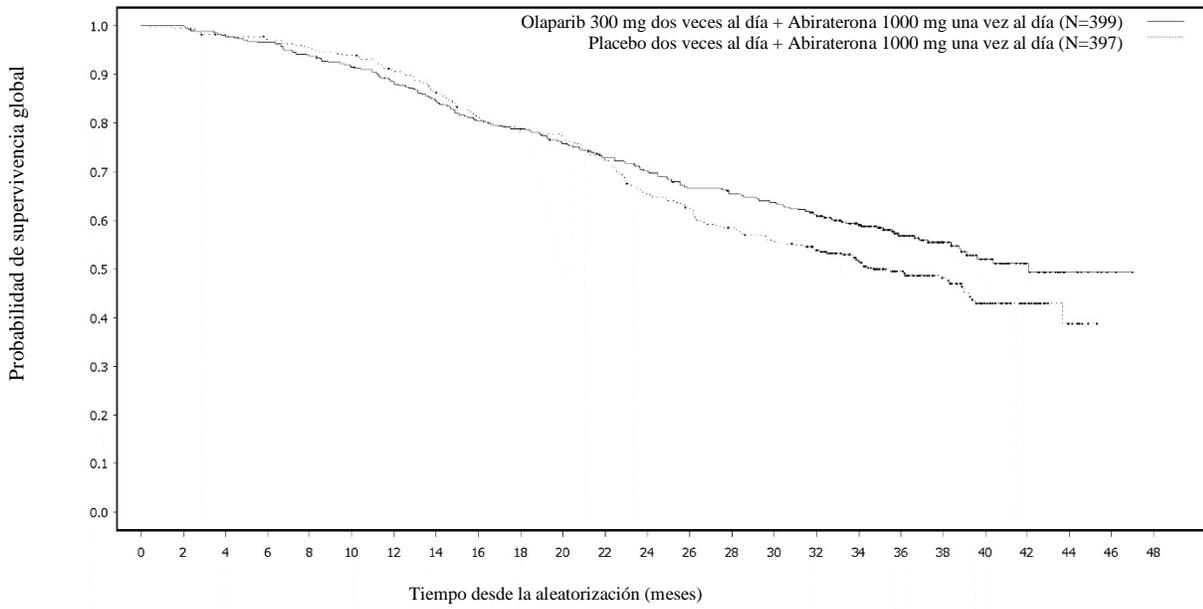


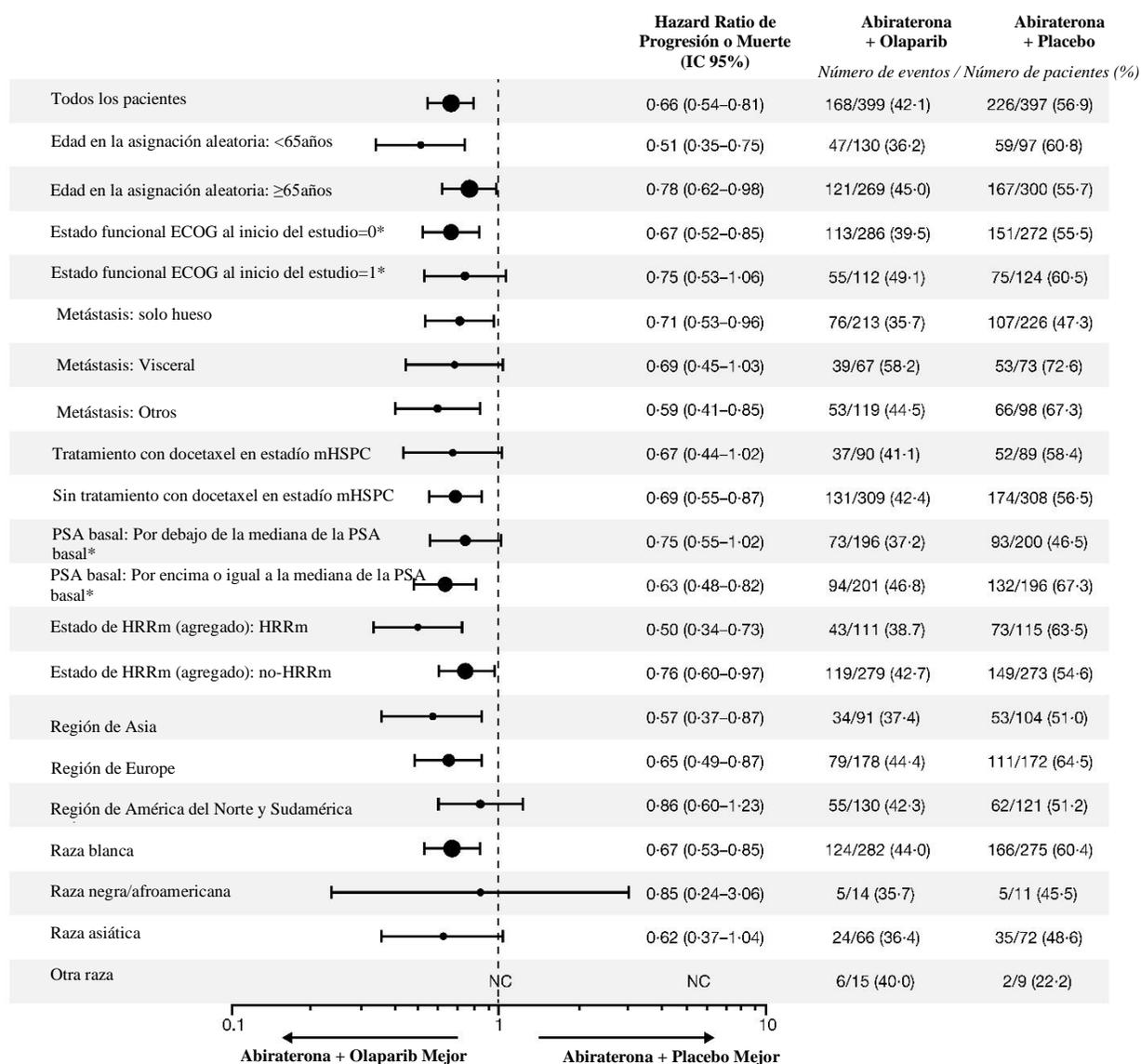
Figura 19 **PROpel: Gráfico de Kaplan-Meier de OS (48% madurez) DCO 12 de octubre de 2022**



Número de pacientes en riesgo:

Tiempo (meses)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48
Olaparib 300 mg dos veces al día + Abiraterona 1000 mg una vez al día	399	399	391	385	374	364	349	334	318	312	298	283	273	258	253	246	226	192	135	96	63	29	10	2	0
Placebo dos veces al día + Abiraterona 1000 mg una vez al día	397	395	388	383	376	370	355	337	316	305	301	282	254	241	225	213	201	157	119	84	53	25	7	0	0

Figura 20 PROpel: Gráfico Forest Análisis de subgrupos de rPFS (evaluado por el investigador) (50% madurez) DCO 30 de julio de 2021



Cada análisis de subgrupos se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox que contenía un término para tratamiento, factor y tratamiento por factor de interacción. Un hazard ratio <1 implica un menor riesgo de progresión con olaparib. El tamaño de cada círculo es proporcional al número de eventos. Todos los subgrupos en esta figura se basan en datos del eCFR. *Excluye pacientes sin evaluación inicial. IC: intervalo de confianza, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HRRm: mutación del gen de reparación de recombinación homóloga; mHSPC: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; NC: no calculable; PSA: antígeno prostático específico.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de ensayos realizados con Lynparza, en todos los diferentes grupos de la población pediátrica en carcinoma de ovario (excluyendo rhabdomyosarcoma y tumores de células germinales) (ver sección 4.2 para información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de olaparib, a la dosis de 300 mg en comprimidos, se caracteriza por un aclaramiento plasmático aparente de ~7 L/h, un volumen de distribución aparente de ~158 L y una semivida terminal de 15 horas. En dosis múltiples, se observó una tasa de acumulación del AUC de 1,8 y la PK pareció ser dependiente del tiempo en pequeña medida.

Absorción

Tras la administración oral de olaparib mediante la formulación en comprimidos (2 x 150 mg), la absorción es rápida alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas normalmente 1,5 horas después de la administración.

La administración concomitante con alimentos ralentizó la tasa ($t_{\text{máx}}$ retrasada 2,5 horas y C_{max} reducida aproximadamente un 21%) pero no afectó significativamente a la extensión de la absorción de olaparib (AUC aumentado en un 8%). Consecuentemente, Lynparza puede tomarse con independencia de las comidas (ver sección 4.2).

Distribución

La unión a proteínas *in vitro* de olaparib es aproximadamente del 82% a 10 µg/ml, que es aproximadamente la C_{max} .

In vitro, la unión de olaparib a proteínas plasmáticas humanas fue dosis-dependiente; la fracción unida fue aproximadamente del 91% a 1 µg/ml, reduciéndose al 82% a 10 µg/ml y al 70% a 40 µg/ml. En soluciones de proteínas purificadas, la fracción de olaparib unida a la albúmina fue aproximadamente del 56%, que era independiente de las concentraciones de olaparib. Usando el mismo ensayo, la fracción unida a la glucoproteína ácida alfa-1 fue del 29% a 10 µg/ml con una tendencia a disminuir la unión a concentraciones más altas.

Biotransformación

In vitro, CYP3A4/5 han mostrado ser las principales enzimas responsables del metabolismo de olaparib (ver sección 4.5).

Tras la administración oral de olaparib-¹⁴C a las pacientes, olaparib sin alterar fue responsable de la mayor parte de la radioactividad circulante en plasma (70%) y fue el componente principal encontrado en orina y heces (15% y 6% de la dosis, respectivamente). El metabolismo de olaparib es extenso. La mayoría del metabolismo fue atribuible a reacciones de oxidación con una serie de componentes producidos bajo posterior conjugación de glucurónico o sulfato. Se detectaron hasta 20, 37 y 20 metabolitos en plasma, orina y heces, respectivamente, la mayoría de los cuales representa <1% del compuesto administrado. Los principales componentes circulantes fueron un anillo abierto de piperacina-3-ol y dos metabolitos mono-oxigenados (cada uno ~10%), siendo uno de los metabolitos mono-oxigenados también el principal metabolito en presente en las excreciones (6% y 5% de la radioactividad urinaria y fecal, respectivamente).

In vitro, olaparib produjo poca/nula inhibición de UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, o de los CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 y no se espera que sea un inhibidor clínicamente significativo dependiente del tiempo de ninguno de estas enzimas CYP. *In vitro*, olaparib inhibió UGT1A1, sin embargo, las simulaciones de PBPK sugieren que esto carece de relevancia clínica. *In vitro*, olaparib es un sustrato del transportador de eflujo P-gp, sin embargo, es poco probable que esto tenga relevancia clínica (ver sección 4.5).

Los datos *in vitro* también han demostrado que olaparib no es un sustrato para OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP o MRP2 y no es un inhibidor de OATP1B3, OAT1 o MRP2.

Eliminación

Tras una dosis única de olaparib-¹⁴C, se recuperó el ~86% de la radioactividad administrada dentro de un periodo de recogida de 7 días, ~44% a través de la orina y ~42% a través de las heces. La mayoría del compuesto se excretó como metabolitos.

Poblaciones especiales

En los análisis de PK poblaciones, la edad de la paciente, el género, el peso corporal, la localización del tumor o la raza (incluidas las pacientes blancas y japonesas) no fueron covariables significativas.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min), el AUC incrementó un 24% y la C_{max} un 15% comparado con las pacientes con función renal normal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min), el AUC incrementó un 44% y la C_{max} un 26% comparado con las pacientes con función renal normal. Se recomienda ajustar la dosis de Lynparza en pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección 4.2).

No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 15% y la C_{max} un 13% y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación B de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 8% y la C_{max} disminuyó un 13%, comparado con pacientes con función hepática normal. No se requiere ajuste de dosis de Lynparza en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh).

Población pediátrica

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de olaparib en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 6 meses de duración en ratas y perros, las dosis orales diarias de olaparib fueron bien toleradas. El órgano diana principal para la toxicidad en ambas especies fue la médula ósea, con cambios asociados en los parámetros hematológicos periféricos. Estos cambios fueron reversibles dentro de las 4 semanas posteriores al cese de la administración. En ratas, también se observaron efectos degenerativos mínimos en el tracto gastrointestinal. Estos hallazgos tuvieron lugar a exposiciones por debajo de las observadas clínicamente. Estudios con células de médula ósea humana también mostraron que la exposición directa a olaparib puede producir toxicidad en células de la médula ósea en ensayos *ex vivo*.

Genotoxicidad

Olaparib no mostró potencial mutagénico, pero sí clastogénico en células de mamíferos *in vitro*. Cuando se administró oralmente a ratas, olaparib indujo micronúcleos en la médula ósea. Esta clastogenicidad es consistente con la farmacología conocida de olaparib, e indica la posibilidad de genotoxicidad en humanos.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con olaparib.

Toxicología reproductiva

En un estudio de fertilidad en hembras en el que las ratas fueron tratadas hasta la implantación, aunque se observó celo durante un mayor periodo en algunos animales, el apareamiento y la tasa de embarazo no se vieron afectados. No obstante, hubo una ligera reducción en la supervivencia embriofetal.

En estudios de desarrollo embriofetal en rata, y a niveles de dosis que no indujeron toxicidad maternal significativa, olaparib causó una reducción de la supervivencia embriofetal, menor peso fetal y anomalías en el desarrollo fetal, incluyendo importantes malformaciones oculares (p. ej., anoftalmia, microftalmia), malformación de vertebras/costillas y anomalías viscerales y esqueléticas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido del comprimido

Copovidona
Sílice coloidal anhidra
Manitol
Estearil fumarato de sodio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa
Macrogol 400
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro Negro (E172) (comprimidos de 150 mg solamente)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura para su almacenamiento.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster no perforado Alu/Alu que contiene 8 comprimidos recubiertos con película.

Tamaños de envase:

56 comprimidos recubiertos con película (7 blísteres).

Envase múltiple que contiene 112 comprimidos recubiertos con película (2 envases de 56).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/959/002 56 comprimidos recubiertos con película (100 mg)
EU/1/14/959/003 112 comprimidos recubiertos con película (2 envases de 56) (100 mg)
EU/1/14/959/004 56 comprimidos recubiertos con película (150 mg)
EU/1/14/959/005 112 comprimidos recubiertos con película (2 envases de 56) (150 mg)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16 de diciembre de 2014
Fecha de la última renovación: 1 de octubre de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

05.10.2023 (PROpel DC03 Update)