Olapater Comprimidos
Olaparib 100 mg y 150 mg

TUTEUR

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de ***OLAPATER comprimidos*** 100 mg contiene: Olaparib 100 mg. Excipientes: sodio lauril sulfato, manitol, croscarmelosa sódica, polisorbato 80, povidona, magnesio estearato, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco.
Cada comprimido recubierto de ***OLAPATER comprimidos*** 150 mg contiene: sodio lauril sulfato, manitol, croscarmelosa sódica, polisorbato 80, povidona, magnesio estearato, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Otros agentes antineoplásicos.
Código ATC: L01XX46

INDICACIONES
Cáncer de Ovario
OLAPATER comprimidos está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con Cáncer de Ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama *BRCA1/2* (germinal o somática), de Trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.
OLAPATER comprimidos está indicado para el 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.
OLAPATER comprimidos 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 (BRCA1/2m)* y/o inestabilidad genómica.
Cáncer de Mama
OLAPATER comprimidos está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con Cáncer de Mama localmente avanzado o metastásico receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) negativo, que tiene mutaciones germinales en *BRCA1/2 (gBRCA1/2m)*. 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.
OLAPATER comprimidos en monoterapia o en combinación con terapia endócrina 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. 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
OLAPATER comprimidos está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con Adenocarcinoma de Páncreas metastásico con *gBRCA1/2m*, 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
OLAPATER comprimidos está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración y *BRCA1/2m* (línea germinal y/o somática) que han progresado tras terapia previa que incluyera un nuevo agente hormonal.
OLAPATER comprimidos 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 criterio médico.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción y propiedades farmacodinámicas
Olaparib es un inhibidor potente de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1, PARP-2, y PARP-3) humanas y se ha demostrado que inhibe el crecimiento de líneas celulares tumorales seleccionadas *in vitro* y el crecimiento de tumores *in vivo*, ya sea como tratamiento en monoterapia o en combinación con quimioterapias establecidas.
Los PARP son necesarios para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN y un aspecto importante de la reparación inducida del PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, el PARP se automodifique y se disocie del ADN para facilitar el acceso de las enzimas de reparación por escisión de bases (BER). Cuando Olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. Durante la replicación de células, esto produce roturas bicatenarias (DSB) del ADN cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (HRR) es eficaz a la hora de reparar estas DSB del ADN. En células cancerosas con ausencia de componentes funcionales críticos para HRR eficientes, tales como BRCA1 o 2 funcionales, las DSB 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 estas 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 sobrevida global (SG) frente al tratamiento solo con platino que se correlacionó con el período de tratamiento de mantenimiento con Olaparib.
Detección de la mutación BRCA1/2
El test genético debe ser realizado por un laboratorio con experiencia utilizando un método 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 ADN obtenido de un tejido tumoral o muestra de sangre fue 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 *BRCA1/2m* se han identificado como deletéreas/con sospecha de ser deletéreas o patogénicas/probablemente patogénica. El resultado positivo de deficiencia en la HRD se puede definir mediante la detección de una *BRCA1/2m* clasificada como deletérea/con sospecha de ser deletérea o patogénica/probablemente patogénica. La detección de estas mutaciones podría combinarse con una puntuación HRD positiva 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 el Estudio 4 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 BRCAm
Estudio 1
La eficacia y seguridad de Olaparib como terapia de mantenimiento se estudió en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Ovario avanzado (estadios FIGO III y IV) seroso de alto grado o endometroide con *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 Olaparib (300 mg [2 comprimidos x 150 mg] 2 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 Olaparib durante más de 2 años.
Las pacientes con *BRCA1/2m* se identificaron 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 con sospecha 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 les realizó retrospectivamente un test central y se generaron resultados en 341, de las cuales, el 95 % tenían una mutación elegible (patogénica conocida [n = 47] o probable [n = 277]) y en 2 pacientes *BRCA wild-type* (*BRCAwt*) se confirmó que solo tenían mutación *BRCA* somática (*sBRCAm*). Hubo 389 pacientes con *gBRCA1/2m* y 2 con *BRCA1/2m* somática (*sBRCA1/2m*).
Las características demográficas y basales estaban, en general, bien balanceadas 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 endometrioide 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 63 % de las pacientes fueron sometidas a cirugía citorreductora primaria y, de éstas, el 75 % no presentaba enfermedad residual macroscópica. Se realizó cirugía citorreductora de intervalo al 35 % de las pacientes y, en el 82 % de ellas no se notificó enfermedad residual macroscópica. Siete pacientes, todas estadio IV, se sometieron a cirugía no citorreductora. 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. La 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 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 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 *sBRCAm*. La variable principal fue sobrevida libre de progresión (SLP), 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 (SLP2), SG, tiempo desde la aleatorización hasta la discontinuación del tratamiento o muerte (TDT), tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la primera terapia siguiente o muerte (TPTS) y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). 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 SLP evaluada por el investigador para Olaparib en comparación con placebo. La evaluación del investigador de SLP fue avalada mediante revisión central independiente ciega (BICR) de la SLP. En el momento del análisis de SLP, los datos intermedios de SG eran inmaduros (21 %), con un cociente de riesgo (HR) de 0,95 (IC 95 %: 0,60-1,53; valor *p* = 0,9). Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 1 y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 1 Resultados de eficacia en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Ovario avanzado *BRCA1/2m* en Estudio 1.

	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	
PFS 2 (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	
TFST (49% madurez)		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
Mediana de tiempo (meses)	51,8	15,1
HR (IC 95%)[c]	0,30 (0,22-0,40)	
Valor *p** (bilateral)	*p*<0,0001	

[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 94 pacientes en el grupo de placebo que recibieron terapia siguiente, 49 (52%) recibieron un inhibidor de PARP.
* No controlado para multiplicidad
bd= Dos veces al día; NA= no alcanzado; IC= intervalo de confianza; PFS= sobrevida libre de progresión; PFS2= Tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión o fallecimiento; OS= sobrevida Global; TFST= Tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la primera terapia siguiente o fallecimiento.

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

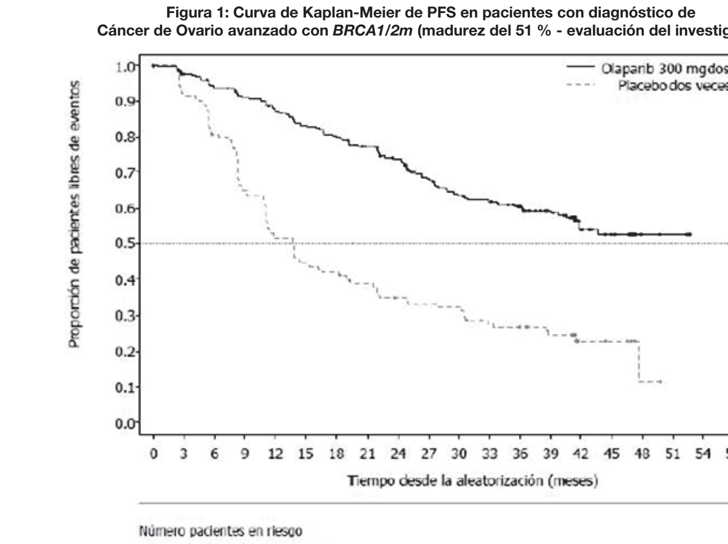
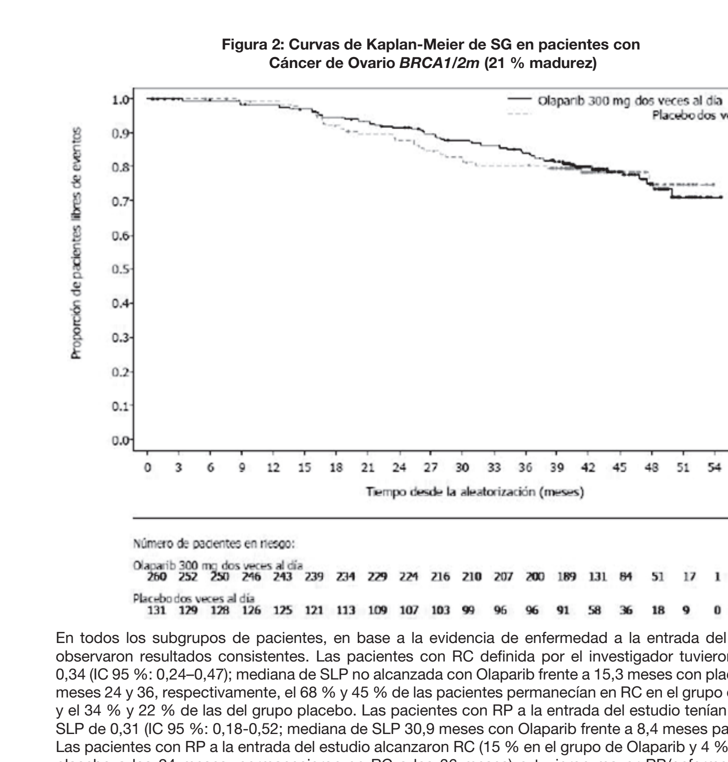


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con Cáncer de Ovario *BRCA1/2m* (21 % madurez)



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 (IC 95 %: 0,24–0,47); mediana de SLP 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 del grupo placebo. Las pacientes con RP a la entrada del estudio tenían un HR para SLP de 0,31 (IC 95 %: 0,18-0,52; mediana de SLP 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 RPS (Recaída Platino Sensible)
Estudio 2
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 *gBRCA1/2m*. El estudio comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con Olaparib (300 mg [2 x 150 mg comprimidos] 2 veces al día) administrado hasta progresión, respecto a placebo en 295 pacientes con Cáncer de Ovario RPS seroso de alto grado o endometrioide (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 2 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 *BRCA1/2m* se identificaron 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 endometrioide se notificó en el 6 % de las pacientes. En el grupo con Olaparib el 55 % de las pacientes tuvieron solo 2 líneas previas de tratamiento y el 45 % recibieron 3 o más. En el grupo con placebo, el 61 % de las pacientes recibieron solo 2 líneas previas de tratamiento y el 39 % 3 o más. 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 principal fue SLP determinada por la evaluación del investigador utilizando RECIST 1,1. Las variables secundarias de eficacia incluyeron SLP2; SG, TDT, TPTS, tiempo a la segunda terapia siguiente o fallecimiento (TSTS), y CVRS. El estudio cumplió su objetivo principal demostrando una mejora estadísticamente significativa en la SLP 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 SLP realizada por el investigador fue respaldada con una revisión radiológica central independiente ciega de SLP (HR: 0,25; IC 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 tratadas con placebo.
En la Tabla 2 y en la Figura 3, se presenta un resumen de los resultados de las variables principales para las pacientes con Cáncer de Ovario RPS *gBRCA1/2m* en el Estudio 2.

Tabla 2 Resumen de los resultados de las variables principales para pacientes con Cáncer de Ovario RPS *gBRCA1/2m* en el Estudio 2

	Olaparib 300 mg comprimidosbd	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	

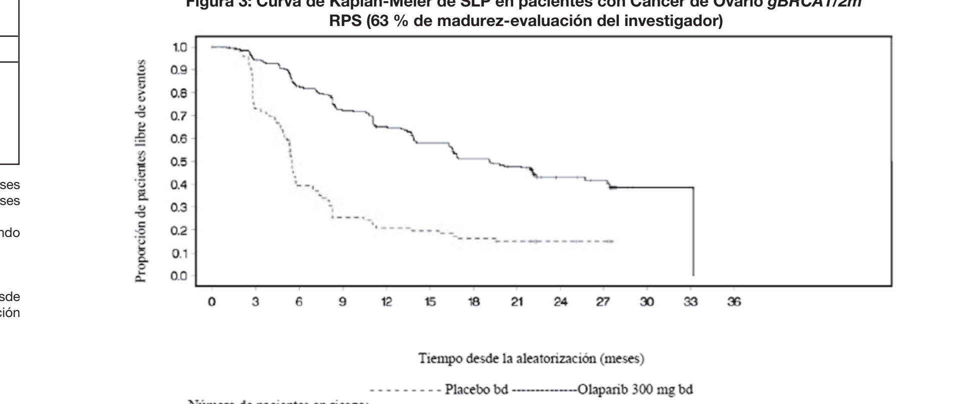
[a] HR = *Hazard Ratio*. Un valor <1 favorece a Olaparib. El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox incluyendo respuesta a la quimioterapia de platino previa (RC o RP) y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (>6-12 meses y >12 meses) en la penúltima quimioterapia basada en platino como covariables.
bd= Dos veces al día; PFS= sobrevida libre de progresión; IC= intervalo de confianza

Tabla 2 Resumen de los resultados de las variables principales para pacientes con Cáncer de Ovario RPS *gBRCA1/2m* en el Estudio 2

	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= sobrevida libre de progresión; IC= intervalo de confianza

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con Cáncer de Ovario *gBRCA1/2m* RPS (63 % de madurez-evaluación del investigador)



bd= dos veces al día; PFS: Sobrevida Libre de Progresión

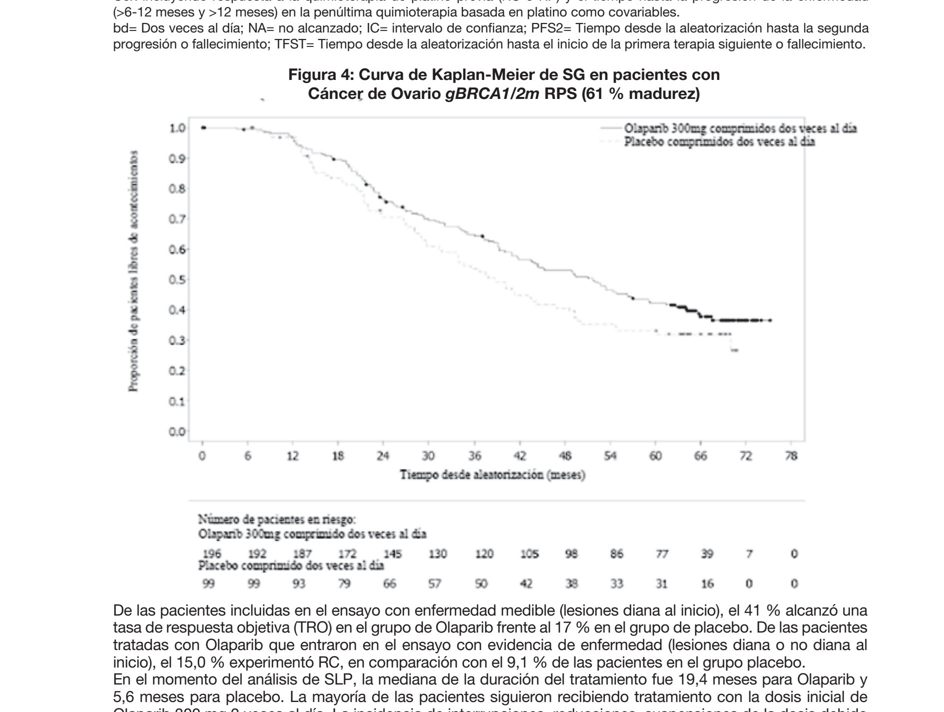
En el análisis final de SG (61 % de madurez), el HR fue 0,74 (IC 95 %: 0,54-1,00; *p* = 0,0537; mediana de 51,7 meses para Olaparib frente a 38,8 meses para placebo) que no alcanzó significación estadística. Las variables secundarias TPTS y SLP2 demostraron una mejoría persistente y estadísticamente significativa para Olaparib en comparación con placebo. Los resultados para SG, TPTS y SLP2 se presentan en la Tabla 3 y la Figura 4.

Tabla 3: Resumen de resultados de las variables secundarias clave para pacientes con Cáncer de Ovario RPS *gBRCA1/2m* en el Estudio 2

	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%) [a]	51,7 (41,5, 59,1)	38,8 (31,4, 48,6)
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)		
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: Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con Cáncer de Ovario *gBRCA1/2m* RPS (61 % madurez)



De las pacientes incluidas en el ensayo con enfermedad medible (lesiones diana al inicio), el 41 % alcanzó una tasa de respuesta objetiva (TRO) en el grupo de Olaparib frente al 17 % en el grupo de placebo. De las pacientes tratadas con Olaparib que entraron en el ensayo con evidencia de enfermedad (lesiones diana o no diana al inicio), el 15,0 % experimentó RC, en comparación con el 9,1 % de las pacientes en el grupo placebo.
En el momento del análisis de SLP, 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 2 veces al día. 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 el índice de resultado de estudio (TOI) de la Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer-Cuestionario sobre el cáncer de ovario (FACT-O).

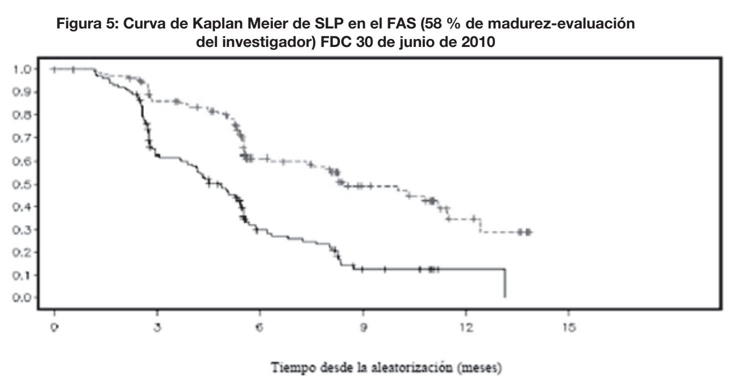
Estudio 3
La seguridad y la eficacia de Olaparib en el tratamiento de mantenimiento del Cáncer de Ovario RPS, incluyendo pacientes con Cáncer de Trompa de Falopio o Peritoneal Primario, tras terapia con 2 o más pautas de tratamiento previos de quimioterapia basada en platino, se evaluó en un gran estudio Fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 3).
El estudio comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con cápsulas de Olaparib (400 mg [8 x 50 mg cápsulas] 2 veces al día) 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 principal fue SLP basada en la evaluación del investigador mediante los RECIST 1,0. Las variables secundarias de eficacia incluyeron SG, tasa de control de la enfermedad (TCE) definida como RC/RP + enfermedad estable (EE) confirmadas, CVRL y síntomas relacionados con la enfermedad. También se realizaron análisis exploratorios de TPTS y TSTS. 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 *BRCA1/2m* (para algunas pacientes el estado mutacional *BRCA* se determinó 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 *BRCA1/2m* 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 solo 2 líneas previas de tratamiento y el 56 % 3 o más. En el grupo placebo el 49 % de las pacientes recibieron solo 2 líneas previas de tratamiento y el 51 % 3 o más. 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 %. 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 objetivo principal demostrando mejoría estadísticamente significativa de la SLP 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 vs. 4,8 meses para placebo). En el análisis final de SG (fecha de corte de datos [FCD] de 9 de mayo de 2016) al 79 % de madurez, el HR 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% (32/136) de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento durante ≥ 2 años, comparado con el 3,9 % (5/128) de las pacientes con placebo. Aunque el número de pacientes era limitado, el 13,2 % (18/136) de las pacientes en el grupo tratado siguieron recibiendo tratamiento durante ≥5 años, comparado con el 0,8 % (1/128) en el grupo placebo.
El análisis de subgrupos previamente planificado identificó pacientes con Cáncer de Ovario *BRCA1/2m* (n = 136, 51,3 %; incluidas 20 pacientes identificadas con *sBRCA1/2m*) como el subgrupo que obtuvo el mayor beneficio clínico de la monoterapia de mantenimiento con Olaparib. También se observó beneficio en pacientes con *BRCA1/2wt*/variantes de significado incierto *(BRCA1/2wt/VUS)*, aunque de menor magnitud. No hubo una estrategia para realizar múltiples pruebas para el análisis de subgrupos.
En la Tabla 4 se presenta un resumen de los resultados de las variables principales para las pacientes con Cáncer de Ovario RPS *BRCA1/2m* y *BRCA1/2wt/VUS* en el Estudio 3 y en la Tabla 4 y Figura 5 para todas las pacientes en el Estudio 3.

Tabla 4 Resumen de los resultados de las variables principales para todas las pacientes con Cáncer de Ovario RPS y para las pacientes *BRCA1/2m* y *BRCA1/2wt/VUS* en el Estudio 3

	Todas las pacientes[a]		*BRCA1/2*-mutadas		*BRCA1/2 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= sobrevida libre de progresión; DCO= fecha de corte de los datos; IC= intervalo de confianza.

Figura 5: Curva de Kaplan Meier de SLP en el FAS (58 % de madurez-evaluación del investigador) FDC 30 de junio de 2010



bd= Dos veces al día; DCO= Fecha de Corte de los Datos; FAS= Grupo Completo de Análisis; PFS= sobrevida Libre de Progresión

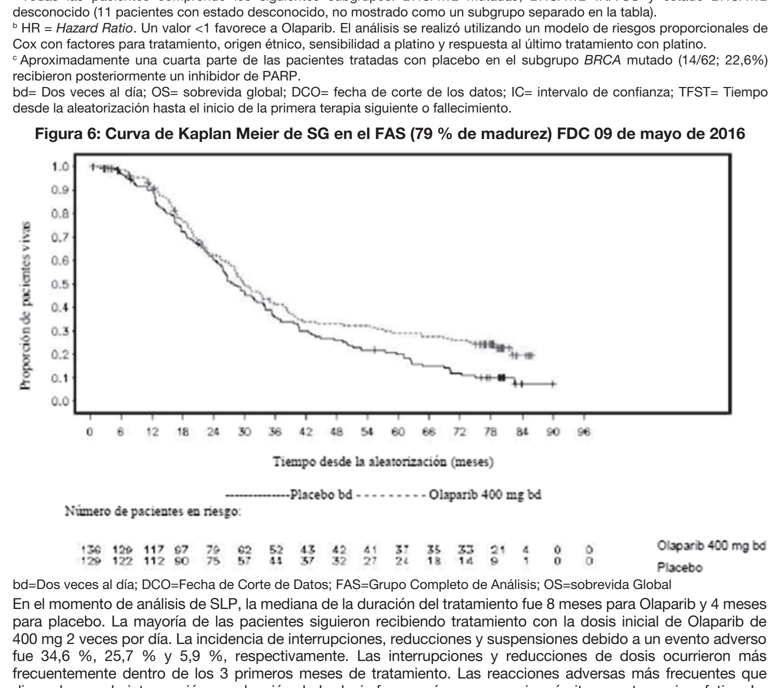
En la Tabla 5 y en la Figura 6 se presenta un resumen de los resultados de las variables secundarias clave para las pacientes con Cáncer de Ovario *RPS BRCA1/2m* y *BRCA1/2wt/VUS* y para todas las pacientes en el Estudio 3.

Tabla 5: Resumen de los resultados de las variables secundarias clave para todas las pacientes con Cáncer de Ovario RPS y para las pacientes *BRCA1/2m* y *BRCA1/2wt/VUS* en el Estudio 3

	Todas las pacientes [a]		*BRCA1/2*-mutadas		*BRCA1/2 wt/VUS*	
	Olaparid 400 mg cápsulas bd	Placebo	Olaparid 400mg cápsulas bd	Placebo	Olaparid 400mg cápsulas bd	Placebo
OS-DC O 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)
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.
bd= Dos veces al día; OS= sobrevida 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: Curva de Kaplan Meier de SG en el FAS (79 % de madurez) FDC 09 de mayo de 2016



bd=Dos veces al día; DCO=Fecha de Corte de Datos; FAS=Grupo Completo de Análisis; OS=sobrevida Global

En el momento de análisis de SLP, 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 de 400 mg 2 veces por día. La incidencia de interrupciones, reducciones y suspensiones debido a un evento 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≥3: 7,4 %).
Los 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 FACT-O total.

Estudio 4
El estudio 4, es un estudio fase III b, 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 sobrevida global final, los datos de OS tenían una madurez del 52,3 %.
En la Tabla 6 se presenta un resumen del resultado de la variable primaria de PFS y de la secundaria de OS en el Estudio 4 en las pacientes con cáncer de ovario PSR sin *gBRCAm*.

Tabla 6: Resumen del resultado de variables clave para pacientes con cáncer de ovario PSR sin *gBRCAm* en el Estudio 4

	Olaparib comprimidos 300 mg bd
PFS (75 % madurez)	
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)	
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= Sobrevida libre de progresión; OS= Sobrevida 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 5
El Estudio 5 fue un ensayo de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico que comparó la eficacia y seguridad de Olaparib (300 mg [2 comprimidos x 150 mg] 2 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: Olaparib/bevacizumab 537: placebo/bevacizumab 269) que no tenían evidencia de enfermedad (NEE) debido a resección quirúrgica completa, o que estaban en RC o 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.

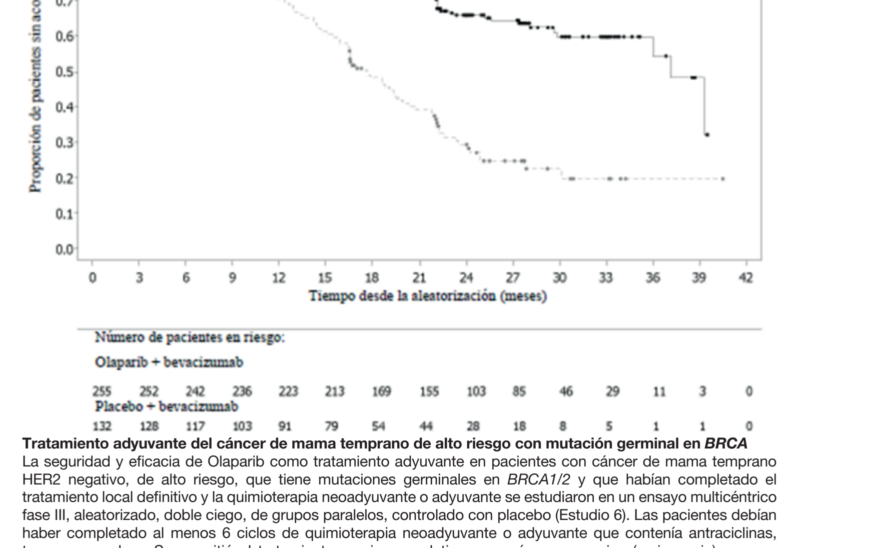
Los pacientes se estratificaron según el resultado del tratamiento de primera línea (momento y resultado de la cirugía citorreductora y respuesta a la quimioterapia basada en platino) y el estado de *BRCAm* tumoral (*tBRCAm*), determinado por test locales prospectivos. Los pacientes continuaron con bevacizumab en mantenimiento e iniciaron el tratamiento con Olaparib 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 Olaparib 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 por intención de tratar (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 endometrioide 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 excluidas por el resultado quirúrgico, el 63 % tuvo citorreducción completa en la cirugía citorreductora inicial o de intervalo y el 37 % tuvo enfermedad macroscópica residual. El 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 % 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 % 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 principal fue SLP, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta progresión, determinada por la evaluación del investigador utilizando RECIST versión 1,1, o hasta muerte. Las variables secundarias de eficacia incluyeron SLP2, SG, TPTS y CVRS. Se realizaron evaluaciones tumorales RECIST 1,1 a las pacientes al inicio y cada 24 semanas (tomografía computada [TC]/resonancia magnética [RM] 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.
El criterio de valoración principal del estudio se alcanzó en la población ITT demostrando una mejora estadísticamente significativa en SLP evaluada por el investigador para Olaparib/bevacizumab en comparación con placebo/bevacizumab (HR: 0,59; IC 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 SLP 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 SLP2 (FDC 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). Los datos de SG eran inmaduros en la población general y en los subgrupos de biomarcadores. El 60 % de las pacientes del grupo de Olaparib/bevacizumab y el 74 % del grupo de placebo/bevacizumab recibieron un tratamiento posterior y de estas pacientes, el 20 % y el 47 % de los grupos de Olaparib/bevacizumab y placebo/bevacizumab, respectivamente, recibieron un inhibidor PARP.
En el subgrupo aleatorizado de *tBRCAm* (241/806 pacientes), la mediana de la SLP 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 95 %: 0,23 a 0,51) y para la SG (FDC 22 de marzo de 2020) la HR fue 0,68 (IC 95 %: 0,40-1,19).
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 7.

Tabla 7 Resumen de los hallazgos clave de eficacia para pacientes HRD positivo definido por tBRCAm y/o GIS en pacientes de Cáncer de Ovario avanzado en Estudio 5

	tBRCAm*,[c] (n=235)		GIS positivo*,[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)						
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)						
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 intermedia (27% madurez)						
Número de Acontecimientos: Número total de pacientes (%)	31:158 (20)	23:77 (30)	30:97 (31)	19:55 (35)	61:255 (24)	42:132 (32)
Mediana de tiempo (meses)	NA	NA	NA	45,8	NA	**NA**
HR(95 %) IC[b]	0,61 (0,36, 1,06)		0,84 (0,48, 1,52)		0,70 (0,47, 1,04)	

* Subgrupo preplanificado.
[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] Puntuación de inestabilidad genómica (GIS) por Myriad ≥42 (corte preespecificado)
IC= Intervalo de confianza; HR= *Hazard ratio*; NA= no alcanzado

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con Cáncer de Ovario avanzado definido como HRD positivo en Estudio 5 (46 % de madurez – evaluación del investigador)



Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo con mutación germinal en *BRCA*
La seguridad y eficacia de Olaparib como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 negativo, de alto riesgo, que tienen 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 fase III, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo (Estudio 6). 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 (p.ej. 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 resecados (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 8.

Tabla 8: 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 sobrevida 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, sobrevida 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).
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 1836 pacientes incluidos en Estudio 6, 1623 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 los 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 9 y las Figuras 8 y 9.

Tabla 9: Resultados de eficacia para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano con mutación germinal BRCA en Estudio 6

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
IDFS (15 % madurez)		
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)		
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)		
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 = sobrevida libre de enfermedad a distancia; IDFS = sobrevida libre de enfermedad invasiva; KM = Kaplan-Meier; OS = sobrevida global.

Figura 8: 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 Estudio 6

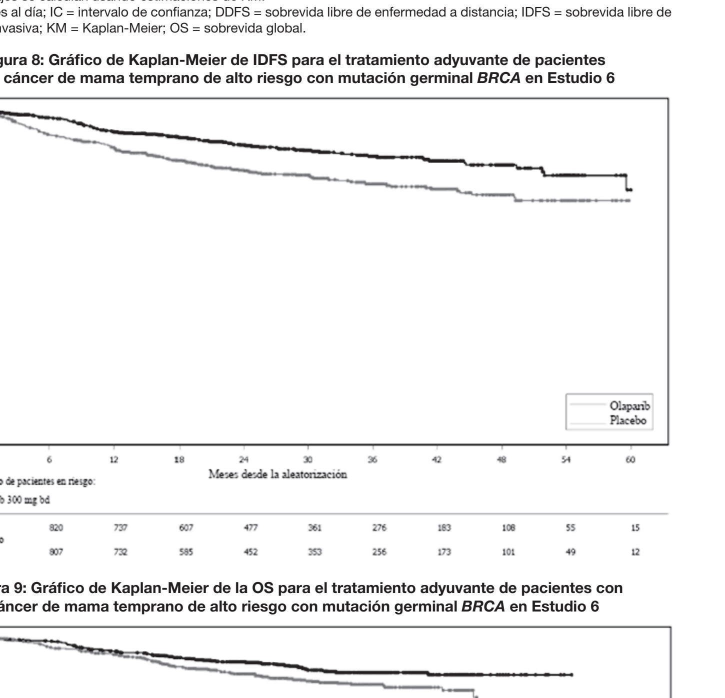
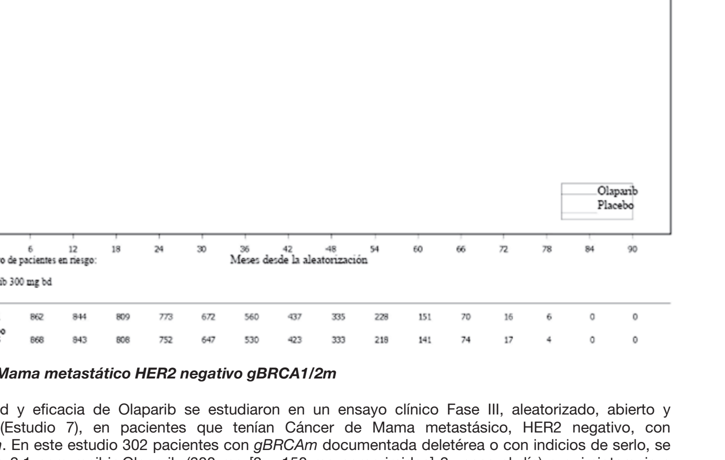


Figura 9: Gráfico de Kaplan-Meier de la OS para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo con mutación germinal *BRCA* en Estudio 6



Cáncer de Mama metastático HER2 negativo gBRCA1/2m
Estudio 7
La seguridad y eficacia de Olaparib se estudiaron en un ensayo clínico Fase III, aleatorizado, abierto y controlado (Estudio 7), en pacientes que tenían Cáncer de Mama metastásico, HER2 negativo, con *gBRCA1/2m*. En este estudio 302 pacientes con *gBRCAm* documentada deletérea o con indicios de serlo, se aleatorizaron 2:1 para recibir Olaparib (300 mg [2 x 150 mg comprimidos] 2 veces al día) o quimioterapia a elección del investigador (capecitabina el 42 %, eribulina el 35 % o vinorelbine el 17 %) hasta progresión o toxicidad inaceptable. Los pacientes con *BRCA1/2m* se identificaron 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), HR positivo frente a triple negativo (TN), tratamiento previo con platino para el Cáncer de Mama (sí/no). La variable principal fue la SLP basada en BICR usando RECIST 1,1. Las variables secundarias incluyeron SLP2, SG, TRO y CVRS.
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+ (receptor de estrógeno [ER] y/o receptor de progesterona [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 endócrino, 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 10).

Tabla 10 Características demográficas y basales de los pacientes en el Estudio 7

	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 cometástasis (%)	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 (%)	55 (27)	21 (22)
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)

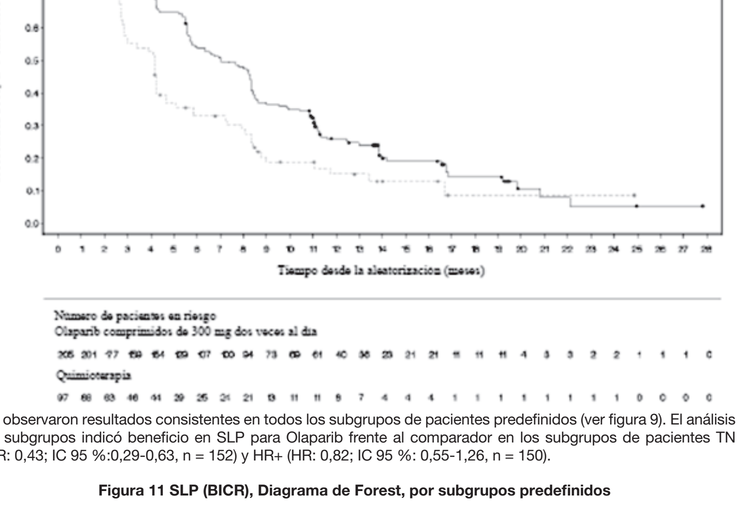
El 0,5 % y el 8 % de los pacientes en el grupo de tratamiento y en el comparador, respectivamente, recibieron un inhibidor del PARP como tratamiento subsecuente; el 29 % y el 42 % de los pacientes, respectivamente, recibieron terapia subsecuente con platino.
Se demostró una mejora estadísticamente significativa en SLP, el resultado de la variable principal, para los pacientes que recibieron tratamiento con Olaparib frente a los del grupo comparador (ver Tabla 11 y Figura 10).

Tabla 11 Resumen de los resultados clave de eficacia para pacientes con Cáncer de Mama metastásico, HER2 negativo, con *gBRCA1/2m* en el Estudio 7

	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)

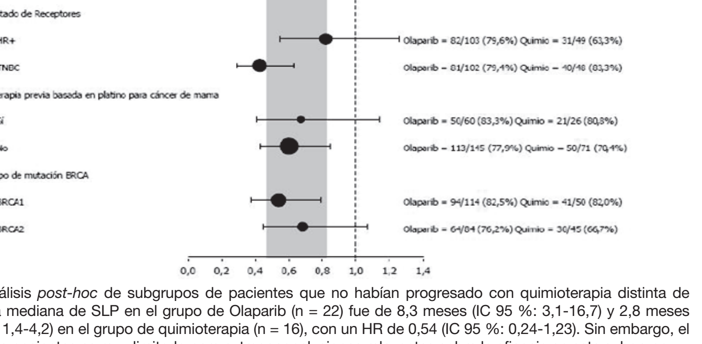
[a] Basado en un modelo de log Rank estratificado.
[b] Análisis post-hoc.
[c] La mediana del tiempo de seguimiento en los pacientes censurados fue 25,3 meses para Olaparib frente a 26,3 meses para el comparador.
[d] Las respuestas confirmadas (por BICR) se definieron como respuestas registradas como 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= sobrevida global; PFS= sobrevida libre de progresión; PFS2= Tiempo hasta la segunda progresión o fallecimiento; TNBC= Cáncer de Mama triple negativo.

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier BICR de SLP en pacientes con Cáncer de Mama metastásico, HER2 negativo, con *gBRCA1/2m* (madurez del 77 %) FDC 09 diciembre 2016



Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes predefinidos (ver figura 9). El análisis de subgrupos indicó beneficio en SLP para Olaparib frente al comparador en los subgrupos de pacientes TN (HR: 0,43; IC 95 %:0,29-0,63, n = 152) y HR+ (HR: 0,82; IC 95 %: 0,55-1,26, n = 150).

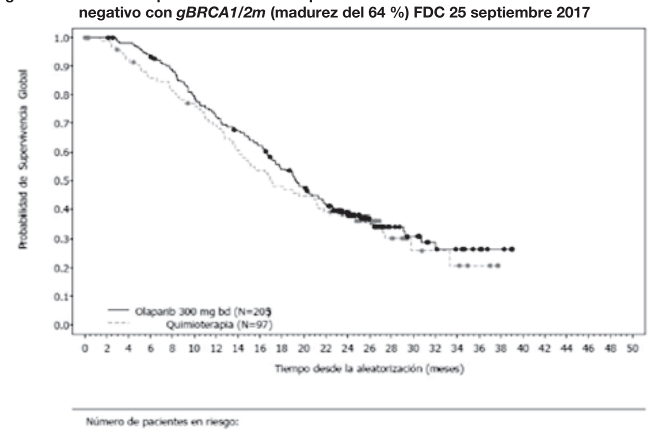
Figura 11 SLP (BICR), Diagrama de Forest, por subgrupos predefinidos



En un análisis *post-hoc* de subgrupos de pacientes que no habían progresado con quimioterapia distinta de platino, la mediana de SLP 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 SLP, 1 paciente tuvo RP confirmada con una duración de la respuesta de 9,7 meses en el grupo de Olaparib. No hubo respuestas confirmadas en el grupo comparador.

007781-0424 (1)

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con Cáncer de Mama metastásico HER2 negativo con *gBRCA1/2m* (madurez del 64 %) FDC 25 septiembre 2017



El análisis de SG 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 el 1.

Mantenimiento tras el tratamiento de primera línea del Adenocarcinoma Metastásico de Páncreas con gBRCAm:

Estudio 8

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 Adenocarcinoma de Páncreas metastásico con *gBRCA1/2m*. Los pacientes recibieron 300 mg de Olaparib (2 comprimidos x 150 mg) 2 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 los 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 se habían resuelto hasta grado 1 CTCAE, excepto para alopecia, neuropatía periférica grado 3 y hemoglobina (Hb) ≥9 g/dl.

El 31 % de los pacientes con *gBRCA1/2m* se identificaron en base a los resultados previos de test locales y el 69 % mediante pruebas centralizadas. En el grupo de Olaparib, el 32 % de los pacientes eran portadores de una mutación germinal en *BRCA1* (*gBRCA1m*), el 64 % una mutación germinal en *BRCA2* (*gBRCA2m*) y el 1 % tenían *gBRCA1m* y *gBRCA2m*. En el grupo placebo, el 26 % de los pacientes eran portadores de *gBRCA1m*, el 73 % de *gBRCA2m* y ningún paciente tenía *gBRCA1m* y *gBRCA2m*. El estado mutacional de BRCA de todos los pacientes que se identificaron mediante resultados previos de test locales fue confirmado, cuando se enviaron, mediante test centralizado. El 98 % de los pacientes portaban una mutación deletérea y el 2 % una mutación sospechosa de serlo. 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 58% de los pacientes en el grupo de Olaparib y el 50 % de los del 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 % 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 el esquema FOLFIRINOX con una mediana de 9 ciclos (rango 4-61), el 8 % FOLFOX o XELOX, el 4 % GEMOX y el 3 % gemcitabina más cisplatino; el 10 % restante recibió 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 % del grupo de placebo tuvieron una RC, el 44 % de los del grupo de Olaparib y el 44 % de los del grupo de placebo tuvieron una RP y el 49 % de los del grupo de Olaparib y el 50% de los del grupo de placebo EE. 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 la FDC, el 33 % de los pacientes en el grupo de Olaparib y el 13 % en el grupo placebo continuaban en el estudio. El 49 % de los pacientes en el grupo de Olaparib y el 74 % en el grupo placebo recibieron terapia subsiguiente. El 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 tuvieron respuestas, respectivamente.

La variable principal fue la SLP, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta progresión determinada por BICR según RECIST 1,1 modificado para evaluar pacientes sin evidencia de enfermedad, o muerte.

Las variables secundarias de eficacia incluyeron SG, SLP2, TPTS, TRO, duración de la respuesta (DR), tasa de respuesta, tiempo hasta respuesta y CVRS.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en SLP para Olaparib en comparación con placebo (Tabla 9). La evaluación BICR de la SLP fue consistente con la evaluación del investigador.

En el análisis intermedio de GS (46 % de madurez), la HR fue 0,91 (IC 95 %: 0,56-1,46; p = 0,6833; mediana de 18,9 meses para Olaparib frente a 18,1 meses para placebo) que no alcanzó significación estadística. El HR para SLP2 (47 % madurez, no controlada para multiplicidad) fue 0,76 (IC 95 %: 0,46-1,23; p = 0,2597; mediana de 13,2 meses para Olaparib frente a 9,2 meses para placebo).

Tabla 12 Resultados de eficacia para pacientes con Adenocarcinoma metastásico de Páncreas con *gBRCAm* en Estudio 8

	Olaparib 300 mg comprimidos bd	Placebo
PFS (68% madurez)[a,b]		
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	
ORR		
Número de respondedores objetivos: Número total de pacientes con enfermedad medible al inicio (%)	18:78 (23,1)	6:52 (11,5)
Respuesta completa (%)	2 (2,6)	0
Respuesta parcial (%)	16 (20,5)	6 (11,5)
DoR		
Mediana de tiempo (meses) (95% CI)	24,9 (14,75-NC)	3,7 (2,10-NC)

[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. Para la OS, la mediana del tiempo de seguimiento para pacientes censurados fue de 13,4 meses en el grupo de Olaparib y de 12,5 meses en el grupo de placebo.
[c] Un valor <1 favorece a Olaparib.
[d] El análisis se realizó mediante un test *log-rank*.
bd= Dos veces diarias; CI= Intervalo de confianza; HR= *Hazard Ratio*; NC= No calculable; ORR= Tasa de Respuesta Objetiva; PFS= sobrevida libre de progresión.

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier de SLP para pacientes con Adenocarcinoma metastásico de Páncreas con *gBRCAm* (68 % de madurez)

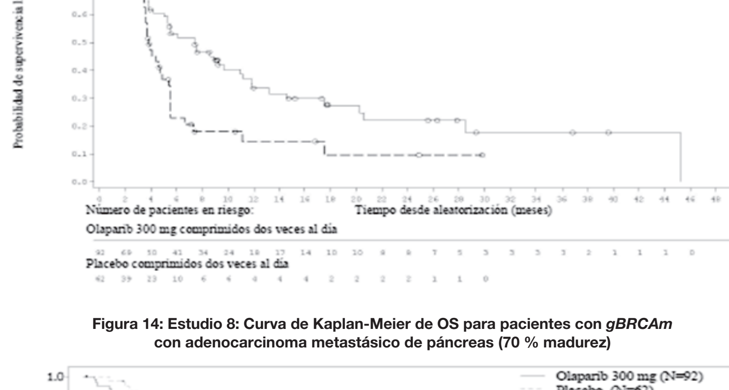
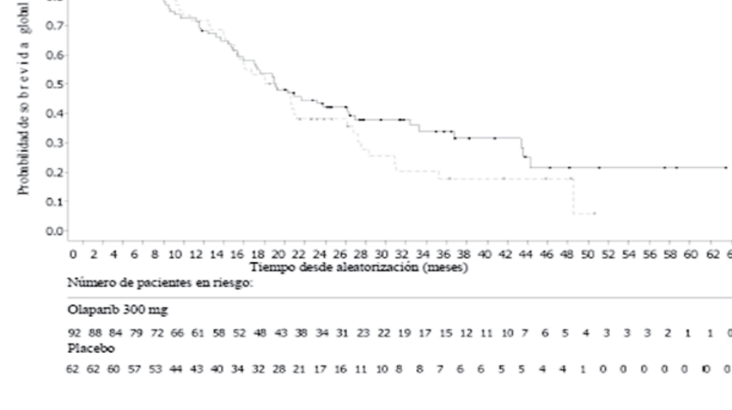


Figura 14: Estudio 8: Curva de Kaplan-Meier de OS para pacientes con *gBRCAm* con adenocarcinoma metastásico de páncreas (70 % madurez)



Cáncer de Próstata Metastásico Resistente a la castración con BRCA1/2m:

Estudio 9

La seguridad y eficacia de Olaparib se estudiaron en hombres con Cáncer de Próstata Metastásico resistente a la castración (CPRCm) en un ensayo Fase III; aleatorizado, abierto y multicéntrico que evaluó la eficacia de Olaparib 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 con sospechas de serlo 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] 2 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 se reclutaron 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 el Estudio c7, 114 fueron evaluados retrospectivamente para determinar si la BRCA1/2m identificada era de línea germinal o de origen somático. En estos pacientes, se identificaron 63 *gBRCA1/2m* y, por lo tanto, se determinó que tenían un origen en la línea germinal. Los 51 pacientes restantes no tenían una *BRCA1/2m* detectada por tumor, identificada además en la muestra de sangre de la línea germinal y, por lo tanto, se determinó que eran sBRCA1/2m. 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 *BRCA1/2m*. La mediana de edad fue de 68 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 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 según el cuestionario breve para la evaluación del dolor [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 antígeno prostático específico (PSA) basal fue 57,48 µg/l en el grupo de Olaparib y 103,95 µg/l en el comparador.

El criterio de valoración principal del estudio fue la sobrevida libre de progresión radiológica (SLPr) en la Cohorte A determinada por BICR utilizando RECIST 1,1 (tejido blando) y el Grupo de Trabajo de Cáncer de Próstata (PCWG3) (hueso). Los criterios de valoración secundarios clave incluyeron la TRO confirmada por BICR, la SLPr por BICR, el tiempo hasta la progresión del dolor (THPD) y la SG.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLPr evaluada por BICR y en la SG final para Olaparib frente al comparador en la Cohorte A.

Los resultados para los pacientes con *BRCA1/2m* se presentan en la Tabla 10. Hubo una mejoría estadísticamente significativa en la SLPr evaluada por BICR para Olaparib vs el grupo de NHA elegido por los investigadores en los pacientes con *BRCA1/2m*. El análisis final de SG mostró una mejora estadísticamente significativa nominalmente en SG en los pacientes *BRCA1/2m* aleatorizados a Olaparib frente al comparador.

Tabla 13 Resumen de los hallazgos clave de eficacia en pacientes con CPRCm *BRCA1/2m* en el Estudio 9

	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 iPFS (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= sobrevida global; rPFS=sobrevida libre de progresión radiológica

Figura 15 Pacientes *BRCA1/2m*: Curva de Kaplan-Meier para la SLPr (por BICR)

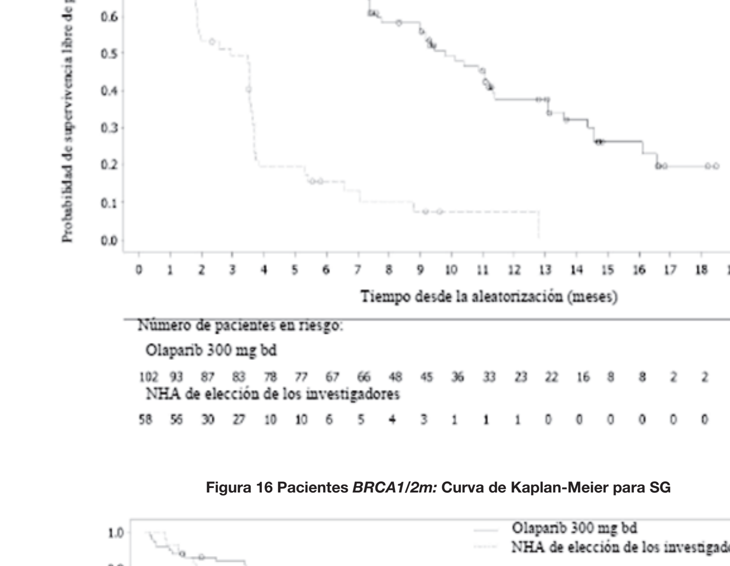
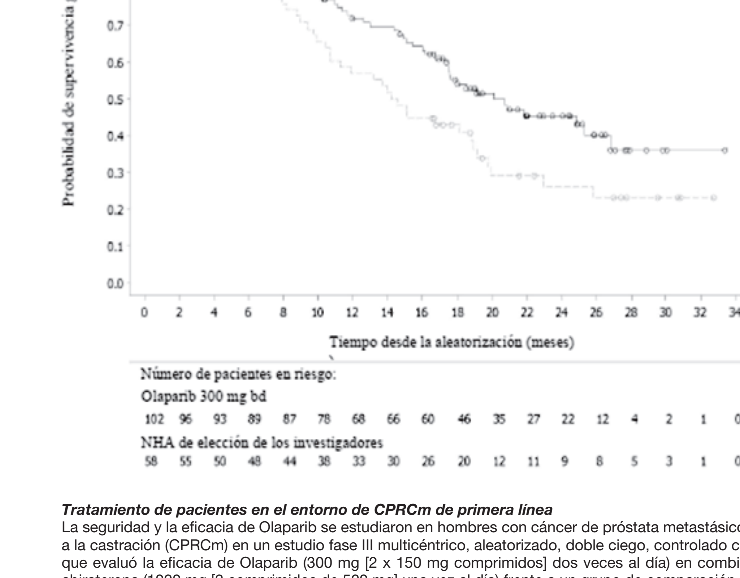


Figura 16 Pacientes *BRCA1/2m:* Curva de Kaplan-Meier para SG



Tratamiento de pacientes en el entorno de CPRCm de primera línea

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 Olaparib (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 nº 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 sobrevida 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.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 14, Tabla 15, Figura 15 y Figura 16.

Tabla 14: Resumen de hallazgos clave de eficacia para el tratamiento de pacientes con CPRCm

	Olaparib/abiraterona N=399	Placebo/abiraterona N=397
rPFS por evaluación del investigador		
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 intermedio de OS (40 % madurez)		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	148:399 (37,1)	171:397 (43,1)
Mediana de tiempo (95 % IC) (meses)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
HR (95 % IC)	0,83 (0,66, 1,03)	
Valor de *p*[b]	*p*=0,1126	
% Vivos a los 36 meses (IC 95 %) [c]	57,1 (50,6, 63,0)	51,6 (45,5, 57,3)

[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.
[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 15: Análisis de subgrupos de rPFS

	Olaparib/abiraterona	Placebo/abiraterona
Sobrevida libre de progresión radiológica (rPFS)		
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)	
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 15: Gráfico de Kaplan-Meier de rPFS

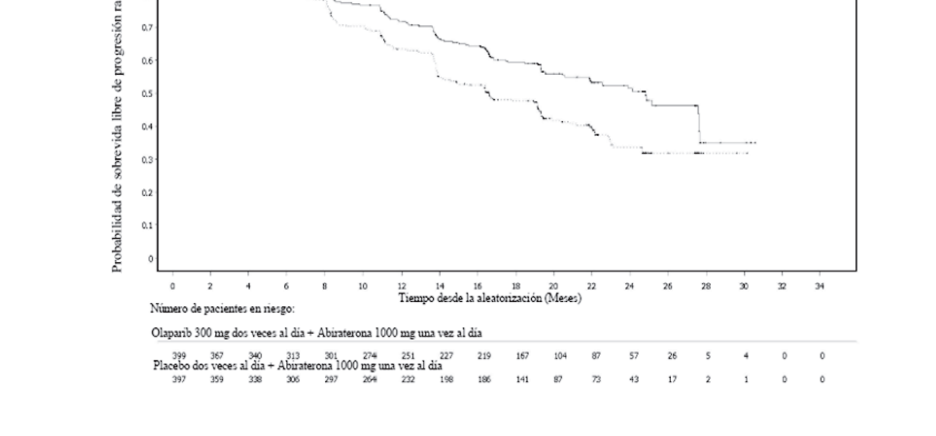


Figura 16: Gráfico de Kaplan-Meier de OS

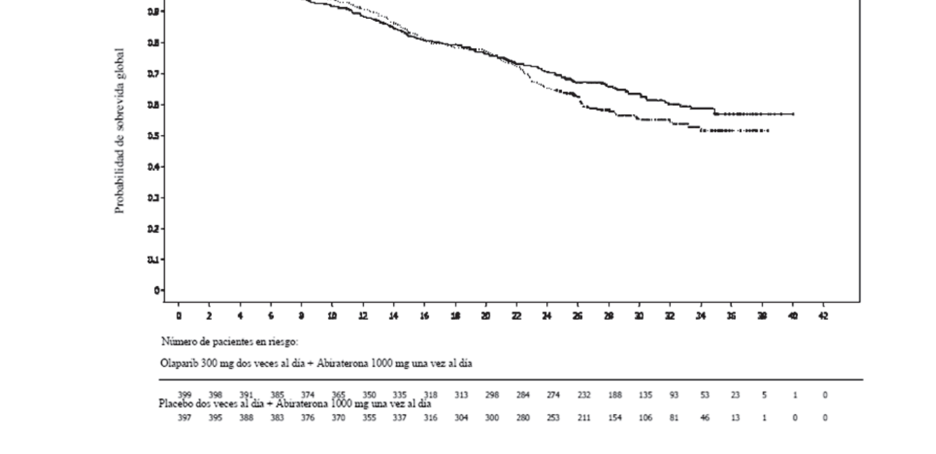
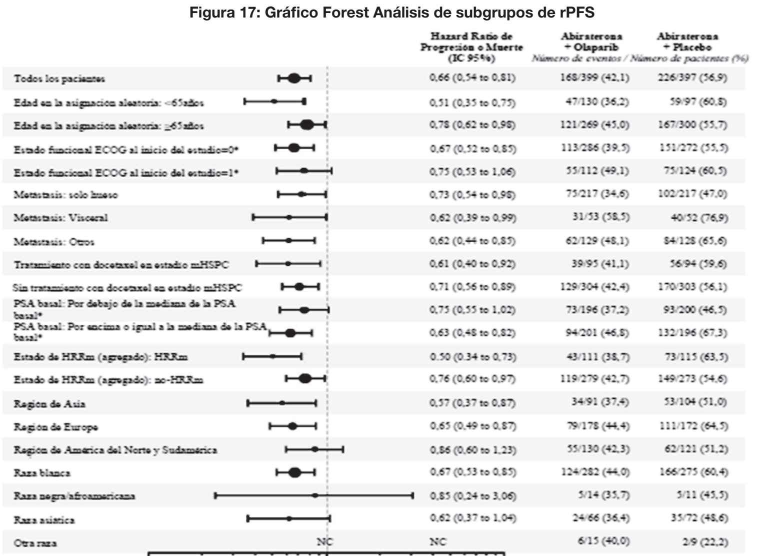


Figura 17: Gráfico Forest Análisis de subgrupos de rPFS



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.
*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.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de Olaparib, a la dosis de 300 mg en comprimidos, se caracteriza por un *clearance* 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 ($T_{máx}$ retrasada 2,5 horas y $C_{máx}$ reducida aproximadamente un 21 %) pero no afectó significativamente a la extensión de la absorción de Olaparib (AUC aumentado en un 8 %). Consecuentemente, Olaparib puede tomarse con independencia de las comidas.

Distribución

La unión a proteínas *in vitro* de Olaparib es aproximadamente del 82 % a 10 µg/ml, que es aproximadamente la $C_{máx}$. La unión de Olaparib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* 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.

Metabolismo

Las principales enzimas responsables del metabolismo de Olaparib, *in vivo*, fueron las CYP3A4/5.

Tras la administración oral de olaparib-^{14}C 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 piperacin-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).

Olaparib, *in vitro*, produjo poca/nula inhibición de UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, o de los CYP 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.

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-^{14}C, 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 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 (*clearance* de creatinina [Clcr] de 51 a 80 ml/min), el AUC incrementó un 24 % y la $C_{máx}$ 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 (Clcr de 31 a 50 ml/min), el AUC incrementó un 44 % y la $C_{máx}$ un 26 % comparado con las pacientes con función renal normal. Se recomienda ajustar la dosis de Olaparib en pacientes con insuficiencia renal moderada.

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

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 15 % y la $C_{máx}$ un 13 % y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación B de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 8 % y la $C_{máx}$ disminuyó un 13 %, comparado con pacientes con función hepática normal. No se requiere ajuste de dosis de Olaparib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con ***OLAPATER comprimidos*** 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 BRCAm:

Antes de iniciar ***OLAPATER comprimidos*** para el tratamiento de mantenimiento en primera línea del Cáncer de Ovario epitelial de alto grado, Cáncer de Trompa de Falopio o Cáncer Peritoneal Primario, las pacientes deben tener confirmación de mutaciones germinales o somáticas deletéreas o con indicios de serlo en los genes *BRCA1 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 ***OLAPATER comprimidos*** en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de la recaída del Cáncer de Ovario epitelial de alto grado, Cáncer de Trompa de Falopio o Cáncer Peritoneal Primario 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 ***OLAPATER comprimidos*** con bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento en primera línea de Cáncer de Ovario epitelial de alto grado, Cáncer de Trompa de Falopio o Cáncer Peritoneal Primario, las pacientes deben tener confirmación de la *BRCA1/2m* deletérea o con indicios de serlo y/o inestabilidad genómica determinada mediante una prueba validada.

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

Antes de iniciar el tratamiento con ***OLAPATER comprimidos*** 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.

Cáncer de Mama metastásico HER2 negativo con gBRCA1/2m:

Para el Cáncer de Mama localmente avanzado o metastásico con *gBRCA1/2m*, HER2 negativo, los pacientes deben tener confirmación de una mutación *gBRCA1/2* deletérea o con indicios de serlo, antes de comenzar el tratamiento con ***OLAPATER comprimidos***. El estado de *gBRCAm* 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 gBRCAm:

Para el tratamiento de mantenimiento de primera línea del Adenocarcinoma de Páncreas metastásico con *gBRCA1/2m*, los pacientes deben tener confirmación de una *gBRCA1/2m* deletérea o con indicios de serlo, antes de comenzar el tratamiento con ***OLAPATER comprimidos***. El estado de la gBRCAm se debe determinar por un laboratorio con experiencia utilizando un método de análisis validado. Actualmente no hay datos de validación clínica del test *BRCA1/2* en tumores, en Adenocarcinoma de Páncreas.

Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración con BRCA1/2m:

Para el CPRCm con *BRCA1/2m*, los pacientes deben tener la confirmación de una *BRCA1/2m* deletérea o con indicios de ser deletérea (utilizando una muestra de tumor o de sangre) antes de iniciar el tratamiento con ***OLAPATER comprimidos***. El estado de *BRCA1/2m* debe ser determinado por un laboratorio experimentado utilizando un método de análisis validado. Para pacientes con *BRCA1/2m* se debe realizar consejo genético.

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

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

Posología

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

La dosis recomendada de ***OLAPATER comprimidos*** en monoterapia o en combinación con bevacizumab es 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) 2 veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. Los comprimidos de 100 mg están disponibles para la reducción de dosis.

OLAPATER comprimidos en monoterapia

Las pacientes con Cáncer de Ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio o peritoneal primario, con RPS, que están en respuesta (RC o RP) a quimioterapia basada en platino deben iniciar el tratamiento con ***OLAPATER comprimidos*** no más tarde de transcurridas 8 semanas después de la finalización de su última dosis de la pauta de tratamiento que contiene platino.

OLAPATER comprimidos en combinación con bevacizumab

Cuando ***OLAPATER comprimidos*** 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 el prospecto de bevacizumab.

OLAPATER comprimidos 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 aromatasa/antiestrógeno y/o LHRH) para su posología recomendada.

OLAPATER comprimidos en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona

Cuando ***OLAPATER comprimidos*** 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. 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 BRCAm:

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 RPS, 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 ***OLAPATER comprimidos*** 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 ***OLAPATER comprimidos***, 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 periodos en combinación con quimioterapia y de mantenimiento.

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.

Cáncer de Mama HER2 negativo con gBRCA1/2m:

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

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del Adenocarcinoma metastásico de Páncreas con gBRCAm:

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

Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración con BRCA1/2m:

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 ***OLAPATER comprimidos*** 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.

Dosis olvidada

Si una paciente olvida una dosis de ***OLAPATER comprimidos***, 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.

La reducción de dosis recomendada es a 250 mg (un comprimido de 150 mg y un comprimido de 100 mg) 2 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 (2 comprimidos de 100 mg) 2 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 ***OLAPATER comprimidos*** a 100 mg (un comprimido de 100 mg) tomado 2 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 ***OLAPATER comprimidos*** a 150 mg (un comprimido de 150 mg) tomado 2 veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

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 ***OLAPATER comprimidos*** en pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr de 31 a 50 ml/min) es 200 mg (2 comprimidos de 100 mg) 2 veces al día (equivalente a una dosis total de 400 mg al día).

OLAPATER comprimidos se puede administrar a pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr de 51 a 80 ml/min) sin ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en estadio terminal (Clcr ≤30 ml/min) no se recomienda ***OLAPATER comprimidos***, ya que no se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética en estas pacientes. ***OLAPATER comprimidos*** solo 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

OLAPATER comprimidos se puede administrar sin ajuste de dosis a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clasificación A o B de Child-Pugh). No se recomienda el uso de ***OLAPATER comprimidos*** 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.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ***OLAPATER comprimidos*** en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Forma de administración

OLAPATER comprimidos se administra por vía oral.

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Olaparib o a alguno de los excipientes.

Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

ADVERTENCIAS

Toxicidad hematológica

Se ha notificado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Olaparib, 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). Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Olaparib hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por la terapia antineoplásica previa (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos deben ser CTCAE grado ≤1).

Se recomienda realizar un hemograma al inicio, seguido de un control mensual del durante los primeros 12 meses de tratamiento y de forma periódica a partir de este momento, para monitorizar los cambios clínicamente significativos.

Si un paciente desarrolla toxicidad hematológica grave o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Olaparib e iniciar un análisis hematológico adecuado. Si los parámetros sanguíneos continúan siendo clínicamente anormales tras 4 semanas de la interrupción de la dosis de Olaparib, 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 Olaparib en monoterapia, incluyendo el seguimiento a largo plazo de sobrevida, fue <1,5 %, con mayor incidencia en pacientes con Cáncer de Ovario RSP *BRCAm* que habían recibido al menos 2 líneas previas de quimioterapia con platino y que tuvieron un seguimiento durante 5 años. La mayoría de los eventos 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 al paciente a un hematólogo para evaluación, 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 Olaparib y tratar al paciente adecuadamente.

Eventos tromboembólicos venosos

Se han producido eventos tromboembólicos venosos, predominantemente eventos de embolia pulmonar, en pacientes tratados con Olaparib 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. 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 Olaparib, incluyendo eventos 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 previa). Si los pacientes presentan síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de estos como disnea, tos y fiebre, o un hallazgo radiológico anormal de tórax, se debe interrumpir el tratamiento con Olaparib e evaluarlos. Si se confirma neumonitis, se debe interrumpir el tratamiento con Olaparib y tratar al paciente.

Toxicidad embriofetal

Según su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Olaparib podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que Olaparib causa efectos adversos en la sobrevida embriofetal e induce malformaciones fetales importantes, a exposiciones por debajo de las esperadas a la dosis recomendada en humanos de 300 mg 2 veces al día.

Embarazo/anticoncepción

Olaparib no se debe usar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar 2 métodos anticonceptivos fiables antes de iniciar el tratamiento con Olaparib, durante la terapia y durante 1 mes después de recibir la última dosis de Olaparib. Se recomiendan 2 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 Olaparib.

Interacciones

No se recomienda la administración concomitante de Olaparib con inhibidores potentes o moderados del CYP3A. Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente o moderado del CYP3A, se debe reducir la dosis de Olaparib.

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

<u>Hepatotoxicidad</u>

<u>Se han notificado casos de hepatotoxicidad en pacientes tratados con Olaparib. Si se desarrollan síntomas o signos sugestivos de hepatotoxicidad, deberá realizarse una pronta evaluación clínica del paciente y mediciones de análisis clínicos del funcionamiento hepático. En caso de sospecha de daño hepático inducido por fármaco (*drug-induced liver injury -DILI-*), deberá interrumpirse la administración del mismo. En caso que el daño hepático sea grave, debería considerarse como clínicamente apropiado la discontinuación del tratamiento.</u>

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 Olaparib 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 Olaparib y los pacientes deben ser monitorizados.

Efecto de otros medicamentos sobre Olaparib

Las 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, demostró que la administración concomitante con Olaparib aumenta la $C_{máx}$ media de Olaparib un 42 % (IC 90 %: 33-52) y el AUC medio un 170 % (IC 90 %: 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 Olaparib. Si es necesario administrar de forma concomitante inhibidores potentes o moderados del CYP3A4, se debe reducir la dosis de Olaparib. Se recomienda reducir la dosis de Olaparib a 100 mg tomados 2 veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg) con un inhibidor potente del CYP3A o a 150 mg tomados 2 veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) con un inhibidor moderado del CYP3A4. Tampoco se recomienda el consumo de jugo de pomelo durante el tratamiento con Olaparib, 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 $C_{máx}$ media de Olaparib un 71 % (IC 90 %: 76-67) y el AUC medio un 87 % (IC 90 %: 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 Olaparib, ya que es posible que la eficacia de Olaparib 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 Olaparib con estos medicamentos.

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 lo tanto, se debe tener precaución cuando se combinan sustratos sensibles del CYP3A o con un margen terapéutico estrecho (p.ej., simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergotamínicos, fentanilo, pimozida, sirolimus, tacrolimus y quetiapina) con Olaparib. Se recomienda realizar un control clínico a los pacientes que reciben sustratos del CYP3A con un margen terapéutico estrecho de forma concomitante con Olaparib.

Se ha observado in vitro la 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.

Olaparib *in vitro* es un inhibidor del transportador de eflujo P-gp (IC_{50} = 76 µM), 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 un control clínico a los 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 significativas con anastrozol o letrozol, mientras que tamoxifeno disminuyó la exposición a Olaparib un 27 %. Se desconoce la relevancia clínica de este efecto. Olaparib no afecta a la farmacocinética de tamoxifeno.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil no deben quedar embarazadas mientras estén tomando Olaparib, ni deben estarlo al inicio del tratamiento. Antes del tratamiento se debe realizar un test de embarazo a todas las mujeres en edad fértil y debe considerarse su realización en forma regular durante el tratamiento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar 2 métodos anticonceptivos fiables antes de empezar el tratamiento con Olaparib, durante la terapia y durante 1 mes después de recibir la última, a menos que se elija la abstinencia como método anticonceptivo. Se recomiendan 2 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. Para mujeres con cáncer hormonodependiente, se deben considerar 2 métodos anticonceptivos no hormonales.

Anticoncepción en hombres

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

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo efectos teratogénicos graves y en la sobrevida embriofetal en ratas a exposiciones sistémicas en la madre inferiores a la alcanzada en humanos a dosis terapéuticas. No se dispone de datos del uso de Olaparib en mujeres embarazadas, sin embargo, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de Olaparib no se debe usar durante el embarazo ni en mujeres potencialmente fértiles que no utilicen un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y durante 1 mes después de recibir la última dosis de Olaparib.

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. Olaparib está contraindicado durante la lactancia y durante 1 mes después de haber recibido la última dosis, dadas las propiedades farmacológicas del medicamento.

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre fertilidad. En estudios en animales, no se observó efecto sobre la concepción, aunque sí existen efectos adversos sobre la sobrevida embriofetal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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 sobrevida 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 sobrevida embriofetal, menor peso fetal y anormalidades en el desarrollo fetal, incluyendo importantes malformaciones oculares (p. ej., anoftalmía, microftalmia), malformación de vertebras/costillas y anormalidades viscerales y esqueléticas.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad se basa en los datos combinados de 4098 pacientes con tumores sólidos tratadas con Olaparib en monoterapia en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

En ensayos clínicos con pacientes que recibieron Olaparib en monoterapia, con exposición conocida, se han identificado las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas a medicamentos se enumeran en la Tabla 15 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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 15 Tabla de reacciones adversas

	Reacciones Adversas	
Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	**Frecuencia de todos los grados de CTCAE**	**Frecuencia de grado ≥3 de CTCAE**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	**Poco frecuentes** Síndrome mielodisplásico/ Leucemia mieloide aguda	**Poco frecuentes** Síndrome mielodisplásico/ Leucemia mieloide aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	**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[a]	**Raras** Hipersensibilidad[a]
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	**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	**Frecuentes** Creatinina en sangre elevada **Poco frecuentes** Aumento del Volumen celular medio	**Poco frecuentes** Creatinina en sangre elevada
Trastornos vasculares	**Frecuentes** Tromboembolismo venoso[a]	**Frecuentes** Tromboembolismo venoso[a]
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	**<u>Desconocida daño hepático inducido por fármaco*</u>** **<u>>ó= 1/100 a < 1/10</u>** **<u>Elevación de transaminasasb</u>**	

[a] Anemia incluye los términos preferidos (PT) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, disminución del hematocrito, disminución de hemoglobina, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y disminución del recuento de glóbulos rojos; Neutropenia incluye PT de agranulocitosis, neutropenia febril, disminución del recuento de granulocitos, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y disminución del recuento de neutrófilos; Trombocitopenia incluye PT de disminución del recuento de plaquetas, disminución de la producción de plaquetas, disminución del plaquetocrito y trombocitopenia; Leucopenia incluye PT de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos; Linfopenia incluye PT de disminución del recuento de linfocitos B, disminución del recuento de linfocitos, linfopenia y disminución del recuento de linfocitos T; Tos incluye PT de tos y tos productiva; Hipersensibilidad incluye PT de hipersensibilidad e hipersensibilidad al medicamento e hipersensibilidad; Disnea incluye PT de disnea y disnea de esfuerzo; Estomatitis incluye PT de úlcera aftosa, ulceración de la boca y estomatitis; Exantema incluye PT de exantema exfoliativo, eritema generalizado, exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular y exantema prurítico; Dermatitis incluye PT de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa.
*Observado tras la comercialización
<u>[b] La elevación de transaminasas incluye los términos MedDRA de incremento de alanina aminotransferasa (ALT ó GPT), incremento de aspartato aminotransferasa (AST ó GOT), incremento de enzimas hepáticas e hipertransaminasemia.</u>

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 eventos CTCAE grado ≥3. 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 eventos CTCAE grado≥3). La anemia se manejó con interrupciones y reducciones de dosis y, cuando fue apropiado, con transfusiones sanguíneas. En estudios clínicos con la formulación en comprimidos, la incidencia de reacciones adversas de anemia fue del 39,2 % (CTCAE grado ≥3 17,2 %) y las incidencias de interrupciones, reducciones y suspensiones de la dosis para anemia fueron del 17,8 %, 11,1 % y 2,2 %, respectivamente. El 21,5 % de las pacientes tratadas con Olaparib necesitó una o más transfusiones sanguíneas. Se demostró una relación exposición-respuesta entre Olaparib y las disminuciones en la hemoglobina. En los ensayos clínicos con Olaparib la incidencia de cambios (disminuciones) de CTCAE grado ≥2 respecto al valor inicial fue del 20 % para hemoglobina, del 20 % para neutrófilos absolutos, del 5 % para plaquetas, del 30 % para linfocitos y del 20 % para leucocitos (todo porcentaje aproximado).

La incidencia de elevaciones en el volumen corpuscular medio desde valores inicialmente bajos o normales hasta por encima del límite superior normal fue aproximadamente del 68 %. Los niveles parecían volver a la normalidad después de la interrupción del tratamiento y no tener consecuencia clínica. Se recomienda realizar un hemograma completo al inicio, en forma mensual durante los primeros 12 meses de tratamiento y de forma periódica a partir de ese momento, para monitorizar los cambios clínicamente significativos que pueda requerir la interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

El 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 (0,4 %). La incidencia fue del 0,5 %, incluidos los eventos notificados durante el seguimiento de la seguridad a largo plazo (tasa calculada en base a la población de seguridad general de 16108 pacientes expuestos al menos a 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 *gBRCA1/2m*. La incidencia de casos de SMD/LMA fue similar entre las pacientes *gBRCA1m* y *gBRCA2m* (2,3 % y 1,6 %, respectivamente). Algunas de las pacientes tenían antecedentes de cáncer o displasia de médula ósea.

En pacientes con Cáncer de Ovario *BRCAm* en RSP que habían recibido al menos 2 líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron el tratamiento del estudio hasta la progresión de la enfermedad (Estudio 2, con tratamiento con Olaparib ≥2 años en el 45 % de las pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8,2 % en las pacientes que recibieron Olaparib y del 4 % en las 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 sobrevida.

La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de una sobrevida global prolongada en el grupo de Olaparib y la aparición tardía de SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA sigue siendo <1,5 % a los 5 años de seguimiento 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 (1,2 % en el Estudio 1 y 0,7 % en el Estudio 4).

Eventos tromboembólicos venosos

En hombres que recibieron Olaparib más abiraterona como tratamiento de primera línea para CPRCm, 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.

Otros hallazgos de laboratorio

En ensayos clínicos con Olaparib, 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

En general las náuseas se notificaron en forma muy temprana, con la primera aparición durante el primer mes del tratamiento con Olaparib en la mayoría de las pacientes. Se comunicaron vómitos temprano, con la primera aparición dentro de los primeros 2 meses del tratamiento con Olaparib en la mayoría de las pacientes. Se notificó que, tanto las náuseas como los vómitos, eran intermitentes en 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 eventos 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). Las 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. Las náuseas causaron interrupción y reducciones de la dosis en el 14 % y el 4 %, respectivamente, de las pacientes en tratamiento con Olaparib. Los 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 Olaparib. En el caso de una sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de soporte y deben tratar a la paciente sintomáticamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

OLAPATER comprimidos/Olaparib 100 mg: Envases conteniendo 56 y 120 comprimidos recubiertos.
OLAPATER comprimidos/Olaparib 150 mg: Envases conteniendo 56 y 120 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

TUTEUR

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 59.573
Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, C.A.B.A., Argentina.
Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, C.A.B.A., Argentina.

Paraguay: Representado por: KHAIRI S.A., Avda. Aviadores del Chaco 2050 c/ Dr. Vasconcellos, Asunción, Paraguay.
Farm. Mirtha Torres. R.P. N° 3057.En caso de sobredosis, concurrir al Hospital más cercano ó al Centro Nacional de Toxicología sito en Av. Gral. Santos y Teodoro Mongelos, Asunción, Paraguay. Tel.: 220 418.
Bolivia / Ecuador / El Salvador / Guatemala / Paraguay / Rep. Dominicana: Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C. Venta bajo receta médica.

Ecuador: Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Fecha de última revisión: Febrero 2024

007781-0424 (2)