

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LYNPARZA® 150 mg (Olaparib)
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	150 mg
Presentación:	Estuche por 7 blísteres de AL/AL con 8 tabletas recubiertas.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ASTRAZENECA AB, Södertälje, Suecia.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	1. ABBVIE LIMITED, Barceloneta, Puerto Rico. Producto terminado. 2. ASTRAZENECA U.K. LIMITED, Macclesfield, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. Acondicionador secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-19-073-L01
Fecha de Inscripción:	7 de noviembre de 2019
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Olaparib	100,0 mg
Manitol	58,67 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Terapia de mantenimiento de primera línea del cáncer ovárico avanzado con mutación del BRCA

Lynparza está indicado para la terapia de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial ovárico, en las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, en estado avanzado, con mutación somática o en línea germinal deletérea o presuntamente deletérea del *BRCA*, que han respondido de forma completa o parcial a la quimioterapia de primera línea basada en platino.

Terapia de mantenimiento de primera línea del cáncer ovárico avanzado positivo por HRD en combinación con bevacizumab

Lynparza está indicado, en combinación con bevacizumab, para la terapia de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial ovárico avanzado, en las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, que han respondido de forma completa o parcial a la quimioterapia de primera línea basada en platino y cuyo cáncer se asocia a una condición positiva de deficiencia de recombinación homóloga (HRD, por sus siglas en inglés), definida por:

Una mutación deletérea o presuntamente deletérea de *BRCA* y/o inestabilidad genómica.

Terapia de mantenimiento del cáncer ovárico recurrente

Lynparza está indicado para la terapia de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial ovárico, en las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario recurrente quienes han respondido de forma completa o parcial a la quimioterapia basada en platino.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutación de BRCA en línea germinal

Lynparza está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano de alto riesgo con gBRCAm deletérea o presuntamente deletérea y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) que han sido tratados con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

Cáncer de seno metastásico HER2 negativo con mutación del BRCA en línea germinal

Lynparza está indicado para pacientes adultos con cáncer de seno metastásico HER2 negativo y con mutaciones deletéreas o presuntamente deletéreas del BRCA en línea germinal (gBRCAm), quienes han sido tratados con quimioterapia en el entorno neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Los pacientes con cáncer de seno con receptor de hormonas (HR) positivo deben haber sido tratados con una terapia endocrina previa o ser considerados como no aptas para la terapia endocrina.

Terapia de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación del BRCA en línea germinal

Lynparza está indicado para la terapia de mantenimiento de pacientes adultos con adenocarcinoma pancreático metastásico con mutaciones deletéreas o presuntamente deletéreas del BRCA en línea germinal (gBRCAm), cuya enfermedad no ha progresado mientras han recibido al menos 16 semanas de un esquema quimioterapéutico de primera línea basado en platino.

Cáncer prostático resistente a la castración metastásico con mutación en los genes de reparación homóloga (HRR)

Lynparza está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer prostático resistente a la castración metastásico (mCRPC, por sus siglas en inglés), con mutaciones deletéreas o presuntamente deletéreas en los genes de reparación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés) en línea germinal o somáticos, cuya enfermedad ha progresado después del tratamiento previo con enzalutamida o abiraterona.

Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación BRCA en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona

Lynparza está indicado en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) con mutaciones deletéreas o presuntamente deletéreas del BRCA (BRCAm).

Contraindicaciones:

Ninguna.

Precauciones:

Ver Advertencias y Precauciones.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

Se han dado casos de síndrome mielodisplásico (MDS) / leucemia mieloide aguda (AML) en pacientes tratados con Lynparza y algunos casos fueron mortales.

En los estudios clínicos con 2901 pacientes quienes tenían diversos cánceres y habían recibido Lynparza como monoterapia, la incidencia acumulada de MDS/AML fue aproximadamente del 1.5% (43/2901). De éstos, el 51% (22/43) tuvieron un desenlace fatal. La duración media del tratamiento con Lynparza en los pacientes que desarrollaron MDS/AML fue de 2 años (rango: < 6 meses a > 10 años). Todos estos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes de platino y/u otros agentes que dañan el ADN, incluida la radioterapia.

No se debe iniciar el tratamiento con Lynparza antes de que los pacientes se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por una quimioterapia previa (\leq Grado 1). Se debe dar seguimiento a la citopenia con recuentos sanguíneos (hemograma completo) en la línea basal y luego mensualmente, para detectar cambios clínicamente significativos durante el tratamiento. En caso de toxicidades hematológicas prolongadas, se debe interrumpir la administración de Lynparza y monitorear los recuentos sanguíneos de forma semanal hasta la recuperación. En caso de que los niveles no se hayan recuperado hasta un Grado 1 o menos después de 4 semanas, referir el paciente a un hematólogo para realizar investigaciones adicionales, entre otras, el análisis de la médula ósea y la toma de muestras de sangre para análisis de citogenética. En caso de confirmarse el MDS/AML, Lynparza se debe discontinuar de forma permanente.

Neumonitis

En los estudios clínicos con 2901 pacientes quienes tenían diversos cánceres y habían recibido Lynparza como monoterapia, la incidencia de neumonitis, con casos mortales, ocurrió en 0.8% (24/2901). En caso de que los pacientes presenten síntomas respiratorios nuevos o si empeoran, tales como disnea, tos y fiebre, o si se detecta una anomalía radiológica, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza y se debe analizar inmediatamente el origen de los síntomas. En caso de confirmarse la neumonitis, se debe discontinuar de forma permanente el tratamiento con Lynparza y tratar al paciente apropiadamente.

Tromboembolismo venoso

En pacientes tratados con Lynparza se produjo tromboembolismo venoso (VTE), incluida embolia pulmonar (PE) severa o mortal.

En los datos combinados de dos estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo (PROfound y PROpel) en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (N=1180), se produjo VTE en el 8% de los pacientes que recibieron Lynparza, incluida embolia pulmonar en el 6%. En los brazos de control, se produjo VTE en el 2.5%, incluida embolia pulmonar en el 1.5%.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de trombosis venosa y embolia pulmonar y trátelos según corresponda desde el punto de vista médico, lo que puede incluir la anticoagulación a largo plazo según esté clínicamente indicado.

Toxicidad embriofetal

Lynparza puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas, dado su mecanismo de acción y los hallazgos en animales. En un estudio de reproducción en animales, la administración de olaparib a ratas preñadas durante el período de organogénesis ocasionó teratogenicidad y toxicidad embriofetal con exposiciones inferiores a las de pacientes que recibían la dosis recomendada para seres humanos de 300 mg dos veces al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial de lesiones a un feto y de pérdida del embarazo. Se debe aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y por 6 meses después de la última dosis de Lynparza. Con base en los hallazgos de estudios sobre toxicidad genética y reproducción en animales, se debe aconsejar a los pacientes de sexo masculino con parejas femeninas con capacidad de quedar embarazadas o que estén

embarazadas que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de Lynparza.

Efectos indeseables:

En otras partes de la etiqueta, se hace mención de las siguientes reacciones adversas:

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

Neumonitis

Tromboembolismo venoso

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

A menos que se especifique lo contrario, los datos descritos en la sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a Lynparza como monoterapia en 2901 pacientes: 2135 pacientes con exposición a tabletas con una dosis de 300 mg dos veces al día en cinco ensayos aleatorizados controlados (SOLO-1, SOLO-2, OlympiAD, POLO y PROfound) y a cápsulas con una dosis de 400 mg dos veces al día en 766 pacientes en otros ensayos que fueron combinados para ejecutar los análisis de seguridad. Además de los 2901 pacientes, ciertas subsecciones de las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES incluyen reacciones adversas observadas con la exposición a Lynparza con abiraterona (n=398) en PROpel. Todos los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración recibieron ADT concomitante u orquiectomía bilateral previa.

En la población de seguridad combinada, el 56% de los pacientes estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 28% estuvo expuesto por más de un año en el grupo con Lynparza.

En esta población de seguridad combinada, las reacciones adversas más comunes en $\geq 10\%$ de los pacientes fueron náuseas (60%), fatiga (55%), anemia (36%), vómito (32%), diarrea (24%), disminución del apetito (22%), cefalea (16%), disgeusia (15%), tos (15%), neutropenia (14%), disnea (14%), mareos (12%), dispepsia (12%), leucopenia (11%), y trombocitopenia (10%).

Terapia de mantenimiento de primera línea del cáncer ovárico avanzado con mutación del *BRCA*

SOLO-1

En SOLO-1, se investigó la seguridad de Lynparza como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer ovárico avanzado con mutación del *BRCA* después del tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino. Los pacientes recibieron tabletas de Lynparza 300 mg dos veces al día por vía oral (n = 260) o de placebo (n = 130) hasta progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La duración mediana del tratamiento del estudio fue de 25 meses para los pacientes que recibieron Lynparza y 14 meses para los pacientes que recibieron placebo.

En los pacientes que recibieron Lynparza, la dosis se interrumpió debido a una reacción adversa de cualquier grado en el 52% y la dosis se redujo debido a una reacción adversa en el 28%. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la interrupción o reducción de la dosis de Lynparza fueron anemia (23%), náuseas (14%) y vómito (10%). El 12% de los pacientes que recibían Lynparza discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la discontinuación de

Lynparza fueron fatiga (3.1%), anemia (2.3%) y náuseas (2.3%).

Las Tablas 2 y 3 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio en SOLO-1.

Tabla 2 Reacciones adversas* en SOLO-1 (≥10% de pacientes que recibían Lynparza)

Reacción adversa	Lynparza n=260		Placebo n=130	
	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	77	1	38	0
Dolor abdominal †	45	2	35	1
Vómito	40	0	15	1
Diarrea ‡	37	3	26	0
Estreñimiento	28	0	19	0
Dispepsia	17	0	12	0
Estomatitis §	11	0	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga ¶	67	4	42	2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	38	21	9	2
Neutropenia #	17	6	7	3
Leucopenia ^p	13	3	8	0
Trombocitopenia ^β	11	1	4	2
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior/influenza/nasofaringitis/bronquitis	28	0	23	0
UTI ^à	13	1	7	0
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	26	0	4	0
Mareos	20	0	15	1
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	20	0	10	0

Reacción adversa	Lynparza n=260		Placebo n=130	
	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Disnea ^è	15	0	6	0

* Clasificación según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE), versión 4.0.

† Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, distensión abdominal, molestia abdominal y sensibilidad abdominal

‡ Incluye colitis, diarrea y gastroenteritis

§ Incluye estomatitis, úlcera aftosa, y ulceración bucal

¶ Incluye astenia, fatiga, letargo y malestar general

Incluye neutropenia y neutropenia febril

Ⓟ Incluye leucopenia y disminución del recuento de leucocitos en la sangre

β Incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia

à Incluye sepsis urinaria, infección del tracto urinario, dolor en el tracto urinario y piuria

è Incluye disnea y disnea por esfuerzo

Reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibían Lynparza fueron aumento de la creatinina en la sangre (8%), linfopenia (6%), VTE (3%), hipersensibilidad (2%), MDS/AML (1%) dermatitis (1%) y aumento del volumen corpuscular medio (0.4%).

Tabla 3 Anormalidades de laboratorio reportadas en ≥25% de las pacientes en SOLO-1

Parámetro de laboratorio*	Tabletas de Lynparza n [†] = 260		Placebo n [†] = 130	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución de la hemoglobina	87	19	63	2
Aumento del volumen corpuscular medio	87	-	43	-
Disminución de los leucocitos	70	7	52	1
Disminución de los linfocitos	67	14	29	5
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	51	9	38	6
Disminución de las plaquetas	35	1	20	2
Aumento de la creatinina sérica	34	0	18	0

* Se permitió incluir a pacientes en los ensayos clínicos con valores de laboratorio de Grado 1 según la CTCAE.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

Terapia de mantenimiento de primera línea en el cáncer ovárico avanzado positivo por HRD en combinación con bevacizumab

PAOLA-1

En PAOLA-1, se investigó la seguridad de Lynparza en combinación con bevacizumab para la terapia de mantenimiento de pacientes con cáncer ovárico avanzado después de un tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino y bevacizumab. Este estudio fue un ensayo a doble ciego, controlado con placebo, en el que 802 pacientes recibieron ya fuera Lynparza 300 mg BID en combinación con bevacizumab (n = 535) o placebo en combinación con bevacizumab (n = 267) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. En el brazo con Lynparza y bevacizumab, la duración mediana del tratamiento con Lynparza fue de 17.3 meses y 11 meses para el bevacizumab después de la aleatorización.

Hubo una reacción mortal en un paciente, debido a neumonía concurrente y anemia aplásica. Las reacciones adversas serias se presentaron en el 31% de los pacientes que recibieron Lynparza y bevacizumab. Las reacciones adversas serias en >5% de los pacientes fueron hipertensión (19%) y anemia (17%).

El 54% de los pacientes que recibieron Lynparza y bevacizumab interrumpieron la dosificación debido a una reacción adversa de cualquier grado y hubo reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 41% de los pacientes que recibieron Lynparza y bevacizumab.

Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la interrupción de la dosificación en el brazo de Lynparza y bevacizumab fueron anemia (21%), náuseas (7%), vómito (3%) y fatiga (3%) y las reacciones adversas más frecuentes que causaron la reducción de la dosis en el brazo de Lynparza y bevacizumab fueron anemia (19%), náuseas (7%) y fatiga (4%).

El 20% de los pacientes que recibieron Lynparza y bevacizumab discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas específicas que causaron la discontinuación con más frecuencia los pacientes que recibieron Lynparza y bevacizumab fueron anemia (4%) y náuseas (3%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) para los pacientes que recibieron Lynparza/bevacizumab independientemente de la frecuencia en comparación con el brazo placebo/bevacizumab fueron náuseas (53%), fatiga (incluida astenia) (53%), anemia (41%), linfopenia (24%), vómitos (22%), diarrea (18%), neutropenia (18%), leucopenia (18%), infección del tracto urinario (15%) y cefalea (14%).

Las Tablas 4 y 5 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio en PAOLA-1, respectivamente.

Tabla 4 Reacciones adversas* que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con Lynparza y bevacizumab en PAOLA-1 y con una frecuencia $\geq 5\%$ en comparación con el brazo del placebo y bevacizumab

Reacciones adversas	Lynparza/bevacizumab n=535		Placebo/bevacizumab n=267	
	Grados 1 - 4 (%)	Grados 3 - 4 (%)	Grados 1 - 4 (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de				

administración				
Fatiga (incluye astenia) †	53	5	32	1.5
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	53	2.4	22	0.7
Vómito	22	1.7	11	1.9
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia ‡	41	17	10	0.4
Linfopenia §	24	7	9	1.1
Leucopenia ¶	18	1.9	10	1.5

* Clasificación según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE), versión 4.0.

† Incluye astenia y fatiga

‡ Incluye anemia, anemia macrocítica, eritropenia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocrómica y disminución del recuento de eritrocitos.

§ Incluye disminución del recuento de linfocitos B, disminución del recuento de linfocitos, linfopenia y disminución del recuento de linfocitos T.

¶ Incluye leucopenia y disminución del recuento de leucocitos.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron Lynparza y bevacizumab fueron disgeusia (8%), disnea (8%), estomatitis (5%), dispepsia (4.3%), eritema (3%), mareos (2.6%), hipersensibilidad (1.7%) y MDS/AML (0.7%).

La tromboembolia venosa ocurrió con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Lynparza y bevacizumab (5%) que en quienes recibieron el placebo y bevacizumab (1.9%).

Tabla 5 Anomalías de laboratorio reportadas en ≥25% de los pacientes en PAOLA-1*

Parámetro de laboratorio †	Tabletas de Lynparza n † = 535		Placebo n † = 267	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución de la hemoglobina	79	13	55	0.4
Disminución de los linfocitos	63	10	42	3.0
Aumento de la creatinina sérica	61	0.4	36	0.4
Disminución de los leucocitos	59	3.4	45	2.2
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	35	7	30	3.7
Disminución de las plaquetas	35	2.4	28	0.4

* Reportados en los 30 días después de la última dosis

† Se permitió incluir a pacientes en los ensayos clínicos con valores de laboratorio de Grado 1 según la CTCAE.

‡ Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

Terapia de mantenimiento del cáncer ovárico recurrente

SOLO-2

En SOLO-2, se investigó la seguridad de Lynparza para la terapia de mantenimiento de pacientes con cáncer ovárico sensible al platino con mutación en línea germinal de *BRCA* (*gBRCAm*). Los pacientes recibieron tabletas de Lynparza 300 mg por vía oral dos veces al día (n = 195) o placebo (n = 99) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La duración mediana del tratamiento del estudio fue de 19.4 meses en pacientes que recibieron Lynparza y de 5.6 meses en pacientes que recibieron placebo.

Entre quienes recibieron Lynparza, las interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado ocurrieron en el 45% y un 27% redujo la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron una interrupción o reducción de la dosis de Lynparza fueron anemia (22%), neutropenia (9%) y fatiga y/o astenia (8%). El 11% de los pacientes que recibieron Lynparza discontinuó el estudio.

Las Tablas 6 y 7 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio en SOLO-2.

Tabla 6 Reacciones adversas* en SOLO-2 (≥20% de los pacientes tratados con Lynparza)

Reacción adversa	Tabletas de Lynparza n = 195		Placebo n = 99	
	Grados 1 -4 (%)	Grados 3 - 4 (%)	Grados 1 -4 (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	76	3	33	0
Vómito	37	3	19	1
Diarrea	33	2	22	0
Estomatitis †	20	1	16	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga, incluida la astenia	66	4	39	2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia ‡	44	20	9	2
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis, URI, sinusitis, rinitis, influenza	36	0	29	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				

Reacción adversa	Tabletas de Lynparza n = 195		Placebo n = 99	
	Grados 1 -4 (%)	Grados 3 - 4 (%)	Grados 1 -4 (%)	Grados 3 - 4 (%)
Artralgia, mialgia	30	0	28	0
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	27	0	7	0
Cefalea	26	1	14	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	22	0	11	0

* Clasificación según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE), versión 4.0.

† Representa una agrupación de términos que consiste en absceso oral, úlcera aftosa, absceso gingival, trastorno gingival, dolor gingival, gingivitis, ulceración oral, infección de mucosa, inflamación de mucosa, candidiasis oral, molestia oral, herpes oral, infección oral, eritema de la mucosa oral, dolor oral, molestia orofaríngea y dolor orofaríngeo.

‡ Representa una agrupación de términos que consiste en anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, deficiencia de hierro, aumento del volumen corpuscular medio y disminución del recuento de eritrocitos.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibían Lynparza fueron neutropenia (19%), tos (18%), leucopenia (16%), hipomagnesemia (14%), trombocitopenia (14%), mareos (13%), dispepsia (11%), aumento de la creatinina (11%), MDS/AML (8%), edema (8%), salpullido (6%), VTE (5%) y linfopenia (1%).

Tabla 7 Anormalidades de laboratorio reportadas en ≥25% de los pacientes en SOLO-2

Parámetro de laboratorio*	Tabletas de Lynparza n † = 195		Placebo n † = 99	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución del volumen corpuscular medio ‡	89	-	52	-
Disminución de la hemoglobina	83	17	69	0
Disminución de los leucocitos	69	5	48	1
Disminución de los linfocitos	67	11	37	1
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	51	7	34	3
Aumento de la creatinina sérica	44	0	29	0
Disminución de las plaquetas	42	2	22	1

* Se permitió incluir a pacientes en los ensayos clínicos con valores de laboratorio de Grado 1 según la CTCAE.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

‡ Representa la proporción de sujetos cuyo volumen corpuscular medio fue >límite superior del límite normal (ULN, por sus siglas en inglés).

Estudio 19

La seguridad de Lynparza como monoterapia de mantenimiento también se evaluó en pacientes con cáncer ovárico sensible a platino, quienes habían recibido 2 o más regímenes previos con platino en el Estudio 19. Los pacientes recibieron cápsulas de Lynparza 400 mg por vía oral dos veces al día (n = 136) o placebo (n = 128). Al momento del análisis final, la duración mediana de la exposición había sido de 8.7 meses en los pacientes que recibían Lynparza y 4.6 meses en las pacientes que recibían placebo.

Las reacciones adversas causaron la interrupción de la dosis en el 35% de los pacientes que recibían Lynparza; el 26% redujo la dosis y el 6% discontinuó en forma permanente del estudio.

Las Tablas 8 y 9 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio en el Estudio 19.

Tabla 8 Reacciones adversas* en el Estudio 19 (≥20% de los pacientes tratados con Lynparza)

Reacción adversa	Lynparza n = 136		Placebo n = 128	
	Grados 1 - 4 (%)	Grados 3 - 4 (%)	Grados 1 - 4 (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	71	2	36	0
Vómito	35	2	14	1
Diarrea	28	2	25	2
Estreñimiento	22	1	12	0
Dispepsia	20	0	9	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga (incluida la astenia)	63	9	46	3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia †	23	7	7	1
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio	22	2	11	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	21	0	13	0
Trastornos del sistema nervioso				

Reacción adversa	Lynparza n = 136		Placebo n = 128	
	Grados 1 - 4 (%)	Grados 3 - 4 (%)	Grados 1 - 4 (%)	Grados 3 - 4 (%)
Cefalea	21	0	13	0

* Clasificación según NCI CTCAE versión 4.0.

† Representa términos agrupados de términos relacionados que reflejan el concepto médico de la reacción adversa

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en <20% de las pacientes que recibían Lynparza fueron disgeusia (16%), mareos (15%), disnea (13%), pirexia (10%), estomatitis (9%), edema (9%), aumento de la creatinina (7%), neutropenia (5%), trombocitopenia (4%), leucopenia (2%) MDS/AML (1%), VTE (1%), y linfopenia (1%).

Tabla 9 Anomalías de laboratorio reportadas en ≥25% de las pacientes en el Estudio 19

Parámetro de laboratorio*	Lynparza n † = 136		Placebo n † = 129	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución de la hemoglobina	82	8	58	1
Aumento del volumen corpuscular medio ‡	82	-	51	-
Disminución de los leucocitos	58	4	37	2
Disminución de los linfocitos	52	10	32	3
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	47	7	40	2
Aumento de la creatinina sérica	45	0	14	0
Disminución de las plaquetas	36	4	18	0

* Se permitió incluir a pacientes en los ensayos clínicos con valores de laboratorio de Grado 1 según la CTCAE.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

‡ Representa la proporción de sujetos cuyo volumen corpuscular medio fue > ULN.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutación de BRCA en línea germinal

OlympiA

La seguridad de Lynparza como monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutación gBRCA se investigó en OlympiA. Este estudio fue un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en el que las pacientes recibieron tabletas de Lynparza 300 mg por vía oral dos veces al día (n=911) o placebo (n=904) durante un total de 1 año, o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de duración del tratamiento fue de 1 año en ambos brazos.

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado en el 31% de las pacientes que recibieron Lynparza; se produjeron reducciones de dosis debido a una reacción adversa en el 23% de los pacientes que recibieron Lynparza. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción de la dosis de Lynparza fueron anemia (11%), neutropenia (6%), náuseas (5%), leucopenia (3.5%), fatiga (3%) y vómitos (2.9%) y las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la reducción de la dosis de Lynparza fueron anemia (8%), náuseas (4.7%), neutropenia (4.2%), fatiga (3.3%), leucopenia (1.8%) y vómitos (1.5%). La discontinuación debido a reacciones adversas ocurrió en el 10% de las pacientes que recibieron Lynparza. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación de Lynparza fueron náuseas (2%), anemia (1.8%) y fatiga (1.3%).

Las Tablas 10 y 11 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, de los pacientes en OlympiA.

Tabla 10 Reacciones adversas* en OlympiA ($\geq 10\%$ de las pacientes que recibieron Lynparza)

Reacciones adversas	Tabletas de Lynparza n=911		Placebo n=904	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	57	0.8	23	0
Vómitos	23	0.7	8	0
Diarrea	18	0.3	14	0.3
Estomatitis†	10	0.1	4.5	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga (incluyendo astenia)	42	1.8	28	0.7
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Anemia‡	24	9	3.9	0.3
Leucopenia§	17	3	6	0.3
Neutropenia¶	16	5	7	0.8
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	20	0.2	17	0.1
Disgeusia#	12	0	4.8	0
Aturdimiento	11	0.1	7	0.1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	13	0.2	6	0

* Calificados en función de los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE), versión 4.03

† Incluye úlcera aftosa, ulceración bucal, y estomatitis.

‡ Incluye anemia, anemia macrocítica, eritropenia, disminución de hematocritos, disminución de hemoglobina, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica, y disminución del recuento de glóbulos rojos.

§ Incluye leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

¶ Incluye agranulocitosis, neutropenia febril, disminución del recuento de granulocitos, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica, y disminución del recuento de neutrófilos.

Incluye disgeusia y trastorno del gusto.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron Lynparza fueron tos (9.2%), linfopenia (7%), dispepsia (6%), dolor abdominal superior (4.9%), erupción cutánea (4.9%), disnea (4.2%), trombocitopenia (4.2%), aumento de la creatinina (2%), hipersensibilidad

(0.9%), VTE (0.5%), dermatitis (0.5%), aumento del volumen corpuscular medio (0.2%) y SMD/LMA (0.2%).

Tabla 11 Anomalías de laboratorio reportadas en ≥25 % de los pacientes en OlympiA

Parámetro de laboratorio*	Tabletas de Lynparza n†= 911		Placebo n†=904	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución de linfocitos	77	13	59	3.7
Aumento del volumen corpuscular medio‡	67	0	4.8	0
Disminución de la hemoglobina	65	8	31	0.9
Disminución de leucocitos	64	5	42	0.7
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	39	7	27	1.1

* A los pacientes se les permitió ingresar a estudios clínicos con valores de laboratorio de CTCAE Grado 1.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

‡ Representa la proporción de sujetos cuyo volumen corpuscular medio fue > ULN.

Tratamiento del cáncer de mama HER2 negativo metastásico con mutación del BRCA en línea germinal

OlympiAD

La seguridad de Lynparza se evaluó en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo

metastásico con mutación del *BRCA* en línea germinal, que habían recibido previamente hasta dos líneas de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad metastásica en OlympiAD. Los pacientes recibieron tabletas de Lynparza 300 mg dos veces al día (n = 205) o una quimioterapia (capecitabina, eribulina o vinorelbina) de preferencia del médico tratante (n = 91) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La duración mediana del tratamiento del estudio fue de 8.2 meses en los pacientes que recibieron Lynparza y de 3.4 meses en los pacientes que recibieron quimioterapia.

Entre los pacientes que recibieron Lynparza, el 35% interrumpió la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado y el 25% de los pacientes requirió la reducción de la dosis debido a una reacción adversa. El 5% de los pacientes que recibieron Lynparza discontinuó permanentemente el tratamiento del estudio debido a una reacción adversa.

Las Tablas 12 y 13 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio en OlympiAD.

Tabla 12 Reacciones adversas* en OlympiAD (≥20% de los pacientes que recibieron Lynparza)

Reacción adversa	Tabletas de Lynparza n = 205		Quimioterapia n = 91	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	58	0	35	1
Vómito	30	0	15	1
Diarrea	21	1	22	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia †	40	16	26	4
Neutropenia ‡	27	9	50	26
Leucopenia §	25	5	31	13
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga (incluye astenia)	37	4	36	1
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio ¶	27	1	22	0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	20	1	15	2

* Clasificación según NCI CTCAE v4.0.

† Representa términos agrupados de anemia (anemia eritropénica, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina y disminución del recuento de eritrocitos)

‡ Representa términos agrupados de neutropenia (neutropenia febril, disminución del recuento de granulocitos, granulocitopenia, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y disminución del recuento de neutrófilos)

§ Representa términos agrupados de leucopenia (leucopenia y disminución del recuento de leucocitos)

¶ Representa los términos agrupados que consisten en bronquitis, influenza, infección del tracto respiratorio inferior, nasofaringitis, faringitis, infección el tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior e infección bacteriana del tracto respiratorio superior.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibieron Lynparza fueron tos (18%), disminución del apetito (16%), trombocitopenia (11%), disgeusia (9%), linfopenia (8%), dispepsia (8%), mareos (7%), estomatitis (7%), dolor abdominal superior (7%), salpullido (5%), aumento de la creatinina sérica (3%), dermatitis (1%), y VTE (1%).

Tabla 13 Anomalías de laboratorio reportadas en ≥25% de los pacientes en OlympiAD

Parámetro de laboratorio*	Tabletas de Lynparza n † = 205		Placebo n † = 91	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución en la hemoglobina	82	17	66	3
Disminución en los linfocitos	73	21	63	3
Disminución en los leucocitos	71	8	70	23
Aumento en el volumen corpuscular medio ‡	71	-	33	-
Disminución en el recuento absoluto de neutrófilos	46	11	65	38
Disminución de las plaquetas	33	3	28	0

* Se permitió incluir en los ensayos clínicos a pacientes con valores de laboratorio de Grado 1 según la CTCAE.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

‡ Representa la proporción de sujetos cuyo volumen corpuscular medio fue >ULN.

Terapia de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación de BRCA en línea germinal

POLO

La seguridad de Lynparza en pacientes con un adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación de *BRCA* en línea germinal que habían recibido previamente una quimioterapia de primera línea basada en platino fue evaluada en POLO. Los pacientes recibieron tabletas de Lynparza 300 mg dos veces al día (n = 90) o placebo (n = 61) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. En los pacientes que recibieron Lynparza, el 34% estuvo expuesto por 6 meses o más y el 25% estuvo expuesto por más de un año.

En los pacientes que recibieron Lynparza, el 35% interrumpió la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado y el 17% de los pacientes con Lynparza requirió la reducción de la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la interrupción o reducción de la dosis en los pacientes que recibieron Lynparza

fueron anemia (11%), vómito (5%), dolor abdominal (4%), astenia (3%) y fatiga (2%). El 6% de los pacientes que recibieron Lynparza discontinuó el tratamiento en forma permanente del estudio debido a una reacción adversa y la reacción adversa más frecuente que causó la discontinuación de Lynparza fue la fatiga (2.2%).

Las Tablas 14 y 15 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio en pacientes en POLO.

Tabla 14 Reacciones adversas* en POLO (≥10% de los pacientes tratados con Lynparza)

Reacción adversa	Tabletas de Lynparza (n = 91) [†]		Placebo (n = 60) [†]	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga [‡]	60	5	35	2
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	45	0	23	2
Dolor abdominal [§]	34	2	37	5
Diarrea	29	0	15	0
Estreñimiento	23	0	10	0
Vómito	20	1	15	2
Estomatitis [¶]	10	0	5	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	27	11	17	3
Trombocitopenia [#]	14	3	7	0
Neutropenia ^ρ	12	4	8	3
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
Disminución del apetito	25	3	7	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	19	0	17	2
Artralgia	15	1	10	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Salpullido ^β	15	0	5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Disnea ^à	13	0	5	2
Infecciones e infestaciones				

Reacción adversa	Tabletas de Lynparza (n = 91) [†]		Placebo (n = 60) [†]	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Nasofaringitis	12	0	3	0
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	11	0	5	0

* Clasificación según NCI CTCAE, versión 4.0.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio

‡ Incluye astenia y fatiga

§ Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, y dolor abdominal inferior

¶ Incluye estomatitis y ulceración de la boca

Incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia

Ⓟ Incluye neutropenia, neutropenia febril y disminución del recuento de neutrófilos

Ⓠ Incluye erupción eritematosa, erupción macular y erupción maculopapular

Ⓡ Incluye disnea y disnea de esfuerzo

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron Lynparza fueron tos (9%), dolor abdominal superior (7%), aumento de la creatinina sanguínea (7%), mareos (7%), cefalea (7%), dispepsia (5%), leucopenia (5%), VTE (3%), hipersensibilidad (2%) y linfopenia (2%).

Tabla 15 Anomalías de laboratorio reportadas en ≥25% de los pacientes en POLO

Parámetro de laboratorio*	Tabletas de Lynparza n [†] = 91		Placebo n [†] = 60	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de la creatinina sérica	99	2	85	0
Disminución de la hemoglobina	86	11	65	0
Aumento del volumen corpuscular medio [‡]	71	-	30	-
Disminución de los linfocitos	61	9	27	0
Disminución de las plaquetas	56	2	39	0
Disminución de los leucocitos	50	3	23	0
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	25	3	10	0

* Se permitió incluir en POLO a pacientes con hemoglobina ≥9 g/dL (CTCAE Grado 2) y otros valores de laboratorio de CTCAE Grado 1.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

‡ Representa la proporción de sujetos cuyo volumen corpuscular medio fue >ULN.

Cáncer prostático resistente a la castración metastásico (mCRPC) con mutación de HRR PROfound

La seguridad de Lynparza como monoterapia en pacientes con mCRPC y mutaciones en los genes HRR, quienes habían progresado tras un tratamiento previo con enzalutamida o abiraterona, se evaluó en PROfound. Este fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, a etiqueta abierta, en el cual 386 pacientes recibieron tabletas de Lynparza 300 mg dos veces al día por vía oral (n = 256) o la terapia que eligiera el investigador entre enzalutamida o acetato de abiraterona (n = 130) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. En los pacientes que recibieron Lynparza, el 62% estuvo expuesto por 6 meses o más y el 20% estuvo expuesto por más de un año.

Hubo reacciones adversas mortales en el 4% de los pacientes tratados con Lynparza. Estas fueron neumonía (1.2%), insuficiencia cardiopulmonar (0.4%), neumonía por aspiración (0.4%), divertículos intestinales (0.4%), choque séptico (0.4%), síndrome de Budd-Chiari (0.4%), muerte súbita (0.4%) y falla cardíaca aguda (0.4%).

Hubo reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron Lynparza. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron anemia (9%), neumonía (4%), embolia pulmonar (2%), fatigue y astenia (2%) e infección del tracto urinario (2%).

En los pacientes que recibieron Lynparza, el 45% interrumpió la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado y el 22% de los pacientes con Lynparza requirió la reducción de la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la interrupción de la dosis en los pacientes que recibieron Lynparza fueron anemia (25%) y trombocitopenia (6%) y la reacción adversa más frecuente que causó la reducción de la dosis de Lynparza fue anemia (16%). El 18% de los pacientes que recibieron Lynparza discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa. La reacción adversa más frecuente que causó la discontinuación de Lynparza fue la anemia (7%).

Las Tablas 16 y 17 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes incluidos en PROfound.

Tabla 16 Reacciones adversas* reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes en PROfound

Reacción adversa	Tabletas de Lynparza n = 256		Enzalutamida o abiraterona n = 130	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia †	46	21	15	5
Trombocitopenia ‡	12	4	3	0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	41	1	19	0
Diarrea	21	1	7	0
Vómito	18	2	12	1

Reacción adversa	Tabletas de Lynparza n = 256		Enzalutamida o abiraterona n = 130	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga (incluye astenia)	41	3	32	5
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	30	1	18	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	11	0	2	0
Disnea	10	2	3	0

* Clasificación según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE), versión 4.03.

† Incluye anemia y disminución de la hemoglobina

‡ Incluye disminución de las plaquetas y trombocitopenia

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron Lynparza fueron neutropenia (9%), VTE (7%), mareos (7%), disgeusia (7%), dispepsia (7%), cefalea (6%), neumonía (5%), estomatitis (5%), salpullido (4%), aumento de la creatinina sanguínea (4%), neumonitis (2%), dolor abdominal superior (2%) e hipersensibilidad (1%).

Tabla 17 Anomalías de laboratorio reportadas en ≥25% de los pacientes en PROfound

Parámetro de laboratorio*	Tabletas de Lynparza n † = 256		Enzalutamida o abiraterona n † = 130	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución de la hemoglobina	98	13	73	4
Disminución de los linfocitos	62	23	34	13
Disminución de los leucocitos	53	4	21	0
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	34	3	9	0

* Se permitió incluir a pacientes en los estudios clínicos con valores de laboratorio CTCAE Grado 1.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la Tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación BRCA en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona

PROpel

La seguridad de Lynparza en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes con mCRPC de primera línea se investigó en PROpel. Se aleatorizó a los pacientes para recibir tabletas de Lynparza 300 mg por vía oral dos veces al día más tabletas de abiraterona 1000 mg una vez al día (Lynparza/abiraterona) (n=398), o placebo más abiraterona 1000 mg una vez al día (placebo/abiraterona) (n=396) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes de ambos brazos también recibieron prednisona o prednisolona 5 mg dos veces al día.

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 6% de los pacientes, incluyendo COVID-19 (3%) y neumonías (0.5%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 39% de los pacientes. Las reacciones adversas serias notificadas en > 2% de los pacientes incluyeron anemia (6%), COVID-19 (6%), neumonía (4.5%), embolia pulmonar (3.5%) e infección del tracto urinario (3%).

La discontinuación permanente de Lynparza debido a reacciones adversas se produjo en el 16% de los pacientes tratados en el brazo de Lynparza con abiraterona. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la discontinuación permanente de Lynparza fueron anemia (4.3%) y neumonía (1.5%).

La interrupción de la dosis de Lynparza debido a reacciones adversas se produjo en el 48% de los pacientes tratados en el brazo de Lynparza con abiraterona. Las reacciones adversas más frecuentes (>2%) que requirieron la interrupción de la dosis de Lynparza fueron anemia (16%), COVID-19 (6%) fatiga (3.5%), náuseas (2.8%), embolia pulmonar (2.3%) y diarrea (2.3%).

La reducción de la dosis de Lynparza debido a reacciones adversas se produjo en el 21% de los pacientes tratados en el brazo de Lynparza con abiraterona. Las reacciones adversas más frecuentes (>2%) que requirieron reducciones de la dosis de Lynparza fueron anemia (11%) y fatiga (2.5%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) en los pacientes que recibieron Lynparza/abiraterona fueron anemia (48%), fatiga (38%), náuseas (30%), diarrea (19%), disminución del apetito (16%), linfopenia (14%), dolor abdominal (13%) y mareos (14%).

Las Tablas 18 y 19 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio en PROpel, respectivamente.

Tabla 18 Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes que recibieron Lynparza (con una diferencia de $\geq 5\%$ en comparación con placebo) en PROpel

Reacciones adversas*	Lynparza/abiraterona n = 398		Placebo/abiraterona n = 396	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia [†]	48	16	18	3.3
Trombocitopenia [‡]	14	5	6	1.8
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga (incluye astenia)	38	2.3	30	1.5

Reacciones adversas*	Lynparza/abiraterona n = 398		Placebo/abiraterona n = 396	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	30	0.3	14	0.3
Diarrea	19	1	10	0.3
Dolor abdominal ^α	13	0	7	0.5
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	16	1	7	0
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^β	14	0.3	7	0

* Clasificación según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE), versión 4.03.

† Incluye anemia, anemia macrocítica y disminución del recuento de glóbulos rojos

‡ Incluye disminución del recuento de linfocitos y linfopenia

α Incluye molestias abdominales, dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior

β Incluye mareos y vértigos.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que se produjeron en <10% de los pacientes que recibieron Lynparza más abiraterona fueron cefalea (9%), VTE (8%), erupción cutánea (7%), disgeusia (6%), lesión renal aguda (3%) y estomatitis (2.5%).

Tabla 19 Anomalías de laboratorio seleccionadas notificadas en ≥20% de los pacientes de PROpel

Parámetro de laboratorio*	Lynparza/abiraterona n = 398 [†]		Placebo/abiraterona n = 396 [†]	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución de la hemoglobina	97	12	81	1.3
Disminución de los linfocitos	70	23	49	11
Disminución de las plaquetas	23	1.2	20	0.3
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	23	5	6	0

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados de la tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la autorización de Lynparza. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a

partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal frente a la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Eritema nodosum, erupción cutánea, dermatitis.

Posología y modo de administración:

Selección de pacientes

Se debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento con Lynparza con base en la presencia de mutaciones genéticas HRR, sean deletéreas o presuntamente deletéreas, tal como mutaciones de *BRCA* o inestabilidad genómica según la indicación, el biomarcador y el tipo de muestra (Tabla 1).

Tabla 1 Pruebas de biomarcadores para la selección de pacientes*

Indicación	Biomarcador	Tipo de muestra		
		Tumor	sangre	Plasma (ctADN)
Terapia de mantenimiento de primera línea del cáncer ovárico avanzado con <i>BRCAm</i> en línea germinal o somático	<i>BRCA1m, BRCA2m</i>	X	X	
Terapia de mantenimiento de primera línea de cáncer ovárico avanzado positivo por HRD en combinación con bevacizumab	<i>BRCA1m, BRCA2m</i> y/o inestabilidad genómica	X		
Terapia adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con <i>gBRCAm</i>	<i>gBRCA1m, gBRCA2m</i>		X	
Cáncer de mama metastásico HER2 negativo con <i>gBRCAm</i>	<i>gBRCA1m, gBRCA2m</i>		X	
Terapia de mantenimiento de primera línea de adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación de <i>BRCA</i> en línea germinal	<i>gBRCA1m, gBRCA2m</i>		X	
Cáncer prostático metastásico resistente a la castración con mutación HRR en línea germinal o somático	<i>ATMm, BRCA1m, BRCA2m, BARD1m, BRIP1m, CDK12m, CHEK1m, CHEK2m, FANCLm, PALB2m, RAD51Bm, RAD51Cm,</i>	X		

	<i>RAD51Dm, RAD54Lm</i>			
	<i>gBRCA1m, gBRCA2m</i>		X	
	<i>ATMm, BRCA1m, BRCA2m</i>			X
Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación BRCA en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona	BRCA1m, BRCA2m	X	X	X

*Considerar el uso de una prueba alterna cuando falla la prueba o si la muestra de tejido es insuficiente o no está disponible o cuando la prueba en línea germinal es negativa.

Dosificación recomendada

La dosis recomendada de Lynparza es 300 mg por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos.

Si un paciente se salta una dosis de Lynparza, indicarle al paciente que tome su próxima dosis a la hora programada. Indicarles a los pacientes para que traguen las tabletas enteras. Las tabletas no se deben masticar, triturar, disolver o dividir.

Terapia de mantenimiento de primera línea del cáncer ovárico avanzado con mutación de *BRCA*

Continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o se cumplan 2 años de tratamiento. Las pacientes con respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años pueden recibir el tratamiento por más de 2 años si el médico tratante opina que podrían obtener más beneficio con el tratamiento continuo.

Terapia de mantenimiento de primera línea del cáncer ovárico avanzado positivo por HRD en combinación con bevacizumab

Continuar con el tratamiento con Lynparza hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o se cumplan 2 años de tratamiento. Los pacientes con respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años pueden recibir el tratamiento por más de 2 años si el médico tratante opina que podrían obtener más beneficio con el tratamiento continuo con Lynparza.

Cuando se usa con Lynparza, la dosis recomendada de bevacizumab es 15 mg/kg cada tres semanas. El bevacizumab debe administrarse por un total de 15 meses, lo que incluye el período de administración con quimioterapia y como mantenimiento. Para obtener más información, consultar la Información de prescripción para bevacizumab cuando se utiliza en combinación con Lynparza.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutación de *BRCA* en línea germinal

Continúe el tratamiento por un total de 1 año, o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. Los pacientes que reciben Lynparza para el cáncer de mama HER2 negativo y positivo para receptores hormonales deben continuar con el tratamiento simultáneo con la terapia endocrina según las directrices de práctica clínica actuales.

Cáncer ovárico recurrente, cáncer de mama metastásico negativo por HER2, adenocarcinoma pancreático metastásico y cáncer prostático metastásico resistente a la castración con mutación de genes HRR

Continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable para:

Terapia de mantenimiento del cáncer ovárico recurrente

Cáncer de seno metastásico negativo por HER2 con mutación de *BRCA* en línea germinal

Terapia de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación de *BRCA* en línea germinal

Cáncer prostático metastásico resistente a la castración con mutación de genes HRR

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación *BRCA* en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cuando se utiliza con Lynparza, la dosis recomendada de abiraterona es de 1000 mg por vía oral una vez al día. La abiraterona debe administrarse en combinación con prednisona o prednisolona 5 mg por vía oral dos veces al día. Consulte la Información de Prescripción para Abiraterona para obtener información sobre la dosis.

Los pacientes con mCRPC también deben recibir, en forma concurrente, un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) o deben haber sido sometidos a una orquiectomía bilateral.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Para manejar las reacciones adversas, considere la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis. La reducción recomendada de la dosis es 250 mg dos veces al día.

En caso de que se requiera una reducción adicional de la dosis, reducir a 200 mg dos veces al día.

Modificaciones de la dosis para el uso concomitante con inhibidores fuertes o moderados de CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP3A con Lynparza.

En caso de no poder evitar el uso concomitante, reducir la dosis de Lynparza a:

100 mg dos veces al día cuando se usa concomitantemente con un inhibidor fuerte de CYP3A.

150 mg dos veces al día cuando se usa concomitantemente con un inhibidor moderado de CYP3A.

Después de haber descontinuado el inhibidor durante 3 a 5 vidas medias de eliminación, regresar a la dosis de Lynparza administrada antes de iniciar el inhibidor de CYP3A.

Modificaciones de la dosis para pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia renal moderada

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr, por sus siglas en inglés] 31-50 mL/min), reducir la dosis a 200 mg dos veces al día por vía oral..

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Uso con agentes contra el cáncer

Los estudios clínicos de Lynparza en combinación con otros agentes mielosupresores contra el cáncer, incluidos los agentes que dañan el ADN, indican una potenciación y prolongación de la toxicidad mielosupresora.

Efectos de otros Fármacos sobre Lynparza

Inhibidores fuertes y moderados de CYP3A

La coadministración de inhibidores de CYP3A puede aumentar las concentraciones del olaparib, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. Se debe evitar el uso concomitante de los inhibidores fuertes o moderados de CYP3A. En caso de tener que coadministrar inhibidores fuertes o moderados de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

Inductores fuertes y moderados de CYP3A

El uso concomitante de inductores fuertes o moderados de CYP3A disminuyó la exposición al olaparib, lo que puede disminuir la eficacia de Lynparza. Se debe evitar el uso concomitante de los inductores fuertes o moderados de CYP3A.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Resumen de riesgos

Con base en los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, Lynparza puede causar daño al feto cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de Lynparza en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al medicamento. En un estudio sobre reproducción animal, la administración de olaparib a ratas preñadas durante el período de organogénesis ocasionó teratogenicidad y toxicidad embriofetal a exposiciones menores que las observadas en pacientes que reciben la dosis recomendada para los seres humanos de 300 mg dos veces al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el peligro potencial para el feto y el riesgo potencial de pérdida del embarazo.

Se desconoce cuál es el riesgo estimado de fondo de defectos importantes al nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. El riesgo de fondo estimado en la población general en los Estados Unidos de defectos importantes al nacimiento es del 2-4% y el riesgo de aborto espontáneo es de aproximadamente un 15-20% en los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, se administró olaparib por vía oral durante 14 días antes de aparearse hasta el día 6 del embarazo, lo que causó un aumento de pérdidas posteriores a la implantación con un nivel de dosis de 15 mg/kg/día (con exposiciones sistémicas maternas de aproximadamente un 7% de la exposición humana (ABC0-24h) con la dosis recomendada).

En un estudio de desarrollo embriofetal, las ratas preñadas recibieron dosis orales de 0.05 y 0.5 mg/kg/día de olaparib durante el período de organogénesis. Una dosis de 0.5 mg/kg/día (con exposiciones sistémicas maternas de aproximadamente el 0.18% de la exposición humana (ABC0-24h) con la dosis recomendada) ocasionó toxicidades embriofetales, tales

como un aumento de pérdidas posteriores a la implantación y malformaciones oculares importantes (anoftalmia, microftalmia), en las vértebras y costillas (costilla adicional o centro de osificación; arcos neurales, costillas y esternebras fusionados o ausentes), el cráneo (hueso oxipital fusionado) y el diafragma (hernia). Hubo otras anomalías o variantes adicionales, tales como la osificación incompleta o ausente (vértebras y esternebras, costillas, extremidades) y otros hallazgos en las vértebras y esternebras, la faja pélvica, los pulmones, el timo, el hígado, los uréteres y la arteria umbilical. Algunos hallazgos señalados anteriormente en los ojos, costillas y los uréteres se observaron con una dosis de 0.05 mg/kg/día del olaparib, con una incidencia menor.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles con relación a la presencia del olaparib en la leche humana o sobre sus efectos en los niños lactantes o sobre la producción de leche. En virtud del potencial de reacciones adversas serias causadas por Lynparza en los niños lactantes, se debe aconsejar a las mujeres en lactancia que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con Lynparza ni durante un mes después de recibir la última dosis.

Hombres y mujeres en edad reproductiva

Lynparza puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Prueba de embarazo

Verificar el estado de embarazo en mujeres en edad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con Lynparza.

Anticoncepción

Mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres con capacidad de quedar embarazadas que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Lynparza y durante los 6 meses después de la última dosis.

Hombres

Con base en los hallazgos en estudios de toxicidad genética y reproducción animal, se debe aconsejar a los pacientes de sexo masculino con parejas femeninas que pueden quedar embarazadas o que estén embarazadas que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de Lynparza.

Uso pediátrico

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de Lynparza en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 2901 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron Lynparza como agente único, 680 pacientes (23 %) tenían ≥ 65 años, y esto incluía 206 pacientes (7 %) con ≥ 75 años. Trece pacientes (0.4 %) tenían una edad ≥ 85 años.

De los 535 pacientes con tumores sólidos en fase avanzada que recibieron tabletas de Lynparza 300 mg dos veces al día por vía oral en combinación con bevacizumab (PAOLA-1), 204 (38%) pacientes tenían edades ≥ 65 años y esto incluyó a 31 (6%) pacientes con edad ≥ 75 años.

De los 398 pacientes con tumores sólidos en fase avanzada que recibieron tabletas de Lynparza 300 mg por vía oral dos veces al día en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona (PROpel), 268 (67%) pacientes tenían una edad ≥ 65 años, y esto incluyó a 95 (24%) pacientes que tenían una edad ≥ 75 años.

En general, no se observaron diferencias en la seguridad o efectividad de Lynparza entre los pacientes más jóvenes y los de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [CLcr] de 51 a 80 mL/min, estimado según Cockcroft-Gault). En el caso de pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 31 a 50 mL/min), se debe reducir la dosis de Lynparza a 200 mg dos veces al día. No existen datos en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad en fase terminal (CLcr \leq 30 mL/min).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clasificaciones A y B de Child-Pugh). No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificación C de Child-Pugh).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No existe tratamiento específico en caso de una sobredosis de Lynparza, y no se han establecido los síntomas de la sobredosis. En caso de sobredosis, los médicos deben seguir las medidas de apoyo general y tratar al paciente de forma sintomatológica.

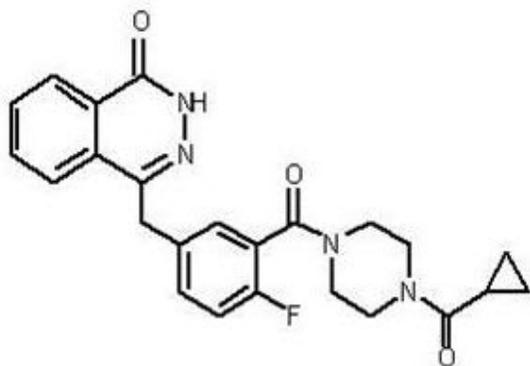
Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XX46

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01X: Agentes antineoplásicos, L01XX: Otros agentes antineoplásicos.

Olaparib es un inhibidor de la enzima poliadenosina 5'-difosforibosa polimerasa (PARP) en mamíferos.

El nombre químico es 4-[(3-{[4-(ciclopropilcarbonil)piperazina-1-il]carbonil}-4-fluorofenil)metilo]ftalazina-1(2H)-uno. La fórmula molecular empírica de Lynparza es C₂₄H₂₃FN₄O₃ y su masa molecular relativa es 434.46. Posee la siguiente estructura química:



Olaparib es un sólido cristalino, no quiral y muestra una solubilidad baja independiente del pH en todo el rango fisiológico del pH.

Las tabletas de Lynparza para la administración oral contienen 100 mg o 150 mg de olaparib. Los ingredientes inactivos en el núcleo de la tableta son copovidona, manitol, dióxido de silicón coloidal y estearil fumarato sódico. El recubrimiento de la tableta está

hecho de hipromelosa, polietileno glicol 400, dióxido de titanio, óxido férrico amarillo y óxido ferroso férrico (solo tableta de 150 mg).

Farmacología Clínica:

Mecanismo de acción

El olaparib es un inhibidor de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasas (PARP), incluyendo PARP1, PARP2 y PARP3. Las enzimas PARP están involucradas en las funciones celulares normales, tales como la transcripción y reparación del ADN. Se ha demostrado que el olaparib inhibe el crecimiento de líneas selectas de células tumorales in vitro y reduce el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjertos en ratones del cáncer humano, tanto como monoterapia o después de una quimioterapia basada en platino. Se observó un aumento de la citotoxicidad y de la actividad antitumoral después del tratamiento con olaparib en las líneas celulares y modelos tumorales en ratones con deficiencias en BRCA1/2, ATM u otros genes que participan en la reparación por recombinación homóloga (HRR) del ADN dañado y se correlacionó con la respuesta al platino. Los estudios in vitro han demostrado que la citotoxicidad inducida por el olaparib podría involucrar la inhibición de la actividad enzimática de las PARP y un aumento en la formación de complejos de PARP-ADN, cuyo resultado es el daño del ADN y la muerte de las células cancerosas. En modelos de cáncer de próstata, se ha demostrado que PARP1 contribuye a regular la actividad del receptor androgénico (AR); la combinación de olaparib e inhibición del AR produjo citotoxicidad in vitro y actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto de ratón.

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

El efecto de olaparib sobre la repolarización cardíaca se analizó en 119 pacientes después de una sola dosis de 300 mg y en 109 pacientes después de múltiples dosis de 300 mg dos veces al día. No se observó un efecto clínicamente relevante del olaparib sobre el intervalo QT.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El área bajo la curva (ABC) del olaparib aumenta más o menos proporcionalmente después de la administración de dosis únicas de 25 mg a 450 mg (0.08 a 1.5 veces la dosis recomendada) y las concentraciones máximas (C_{max}) aumentan ligeramente menos que proporcionalmente para el mismo rango de dosis. El olaparib demostró una farmacocinética dependiente del tiempo y se observa una razón de acumulación media del ABC de 1.8 en el estado estacionario después de una dosis de 300 mg dos veces al día.

La C_{max} media (CV%) del olaparib es 5.4 µg/mL (32%) y el ABC es 39.2 µg*h/mL (44%) después de una dosis única de 300 mg. La C_{max} y el ABC medias del olaparib en el estado estacionario equivalen a 7.6 µg/mL (35%) y 49.2 µg*h/mL (44%) después de una dosis de 300 mg dos veces al día.

Absorción

Tras la administración oral de olaparib, el tiempo mediano hasta la concentración plasmática de pico es de 1.5 horas.

Efecto de los alimentos

La coadministración del olaparib con una comida alta en grasa y calorías (800 – 1000 kcal, con un 50% del contenido calórico constituido por grasa) disminuyó el tiempo de absorción (t_{max} con un retraso de 2.5 horas) pero no alteró significativamente el grado de absorción del olaparib (el ABC media aumentó en aproximadamente un 8%).

Distribución

El volumen de distribución aparente medio (\pm desviación estándar) del olaparib es de 158 ± 136 L después de una sola dosis de 300 mg de Lynparza. La unión a las proteínas *in vitro* del olaparib es de aproximadamente el 82%.

Eliminación

La vida media plasmática terminal media (\pm desviación estándar) del olaparib es de 14.9 ± 8.2 horas y la depuración plasmática aparente es de 7.4 ± 3.9 L/h después de una sola dosis de 300 mg de Lynparza.

Metabolismo

In vitro, el citocromo P450 (CYP) 3A metaboliza el olaparib.

Después de administrar una dosis oral de olaparib radiomarcado en pacientes femeninas, el 70% de la radioactividad circulante en el plasma estuvo representado por el olaparib sin cambios. La dosis fue extensamente metabolizada y el medicamento sin cambios representó el 15% y 6% de la radioactividad en la orina y las heces, respectivamente. La mayor parte del metabolismo es atribuible a las reacciones de oxidación, con una conjugación subsiguiente con glucurónido o sulfato en una cantidad de los componentes producidos.

Excreción

Después de la administración de una sola dosis de olaparib radiomarcado, el 86% de la radioactividad dosificada se recuperó en un período de recolección de 7 días, con el 44% por la orina y el 42% por las heces. La mayor parte del material se excretó en forma de metabolitos.

Farmacocinética en poblaciones específicas

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal

En un ensayo sobre insuficiencia renal, el ABC media aumentó en un 24% y la C_{max} en un 15%, cuando el olaparib se administró a pacientes con insuficiencia renal leve ($CL_{cr} = 51-80$ mL/min, según la ecuación Cockcroft-Gault; $n = 13$) y en un 44% y 26%, respectivamente, cuando olaparib se administró a pacientes con insuficiencia renal moderada ($CL_{cr} = 31-50$ mL/min; $n = 13$), en comparación con pacientes con una función renal normal ($CL_{cr} \geq 81$ mL/min; $n=12$). No hubo evidencias de relación entre el grado de unión a las proteínas plasmáticas de olaparib y la depuración de la creatinina. No hay datos en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en fase terminal ($CL_{cr} \leq 30$ mL/min).

Pacientes con insuficiencia hepática

En un ensayo sobre insuficiencia hepática, el ABC media aumentó en un 15% y la C_{max} media aumentó en un 13% cuando el olaparib se administró a pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh; $n = 10$) y el ABC media aumentó en un 8% mientras que la C_{max} media se redujo en un 13% cuando se administró el olaparib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación B de Child-Pugh; $n = 8$), en comparación con pacientes con una función hepática normal ($n = 13$). La insuficiencia hepática no tuvo efecto alguno sobre la fijación a las proteínas del olaparib y, por lo tanto, la exposición plasmática total fue representativa del fármaco libre. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificación C de Child-Pugh).

Estudios de interacciones farmacológicas

Estudios clínicos

Inhibidores de CYP3A: El uso concomitante del itraconazol (un inhibidor fuerte de CYP3A) aumentó la C_{max} del olaparib en un 42% y el ABC en 170%. Se anticipa que el uso

concomitante del fluconazol (un inhibidor moderado de CYP3A) podría aumentar la C_{max} del olaparib en un 14% y el ABC en un 121%.

Inductores de CYP3A: El uso concomitante de la rifampicina (un inductor fuerte de CYP3A) disminuyó la C_{max} del olaparib en un 71% y el ABC en un 87%. Se anticipa que el uso concomitante del efavirenz (un inductor moderado de CYP3A) podría disminuir la C_{max} del olaparib en un 31% y el ABC en un 60%.

Estudios in vitro

Enzimas de CYP: El olaparib es tanto un inhibidor como un inductor de CYP3A y es un inductor de CYP2B6. Se anticipa que el olaparib sea un inhibidor débil de CYP3A en los seres humanos.

Enzimas de UGT: El olaparib es un inhibidor de UGT1A1.

Transportadores: El olaparib es un inhibidor de BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. El olaparib es un sustrato y un inhibidor del transportador de eflujo de la glucoproteína-P (P-gp). No se ha evaluado el potencial del olaparib para inducir la P-gp.

Información preclínica sobre la seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis, afectación de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con el olaparib.

El olaparib fue clastogénico en un ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células ováricas mamíferas de hámsteres chinos (CHO, por sus siglas en inglés) y en un ensayo de micronúcleos *in vivo* en la médula ósea de ratas. Esta clastogenicidad es consistente con la inestabilidad genómica que es producto de la farmacología primaria del olaparib e indica un potencial de genotoxicidad para los seres humanos. El olaparib no fue mutagénico en una prueba de mutación bacteriana reversa (prueba de Ames).

En un estudio de fertilidad, las ratas hembras recibieron el olaparib por vía oral en dosis de 0.05, 0.5 y 15 mg/kg/día durante al menos 14 días antes del apareamiento y la primera semana del embarazo. No hubo efectos adversos en las tasas de apareamiento y fertilidad con dosis de hasta 15 mg/kg/día (exposiciones sistémicas maternas de aproximadamente el 7% de la exposición humana [ABC0-24h] con la dosis recomendada).

En un estudio de fertilidad masculina, el olaparib no tuvo efecto alguno sobre el apareamiento y la fertilidad en ratas con dosis orales de hasta 40 mg/kg/día tras al menos 70 días de tratamiento con olaparib (con exposiciones sistémicas de aproximadamente un 5% de la exposición humana [ABC0-24h] con la dosis recomendada).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Terapia de mantenimiento de primera línea en el cáncer ovárico avanzado con mutación del *BRCA*

Se evaluó la eficacia de Lynparza en SOLO-1 (NCT01844986), un ensayo multicéntrico, aleatorizado (2:1), a doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con cáncer ovárico, de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, en estado avanzado y con mutación del *BRCA* (*BRCAm*) después de recibir una quimioterapia de primera línea basada en platino. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a grupos que recibieron tabletas de Lynparza 300 mg por vía oral dos veces al día o placebo. El tratamiento con Lynparza continuó hasta por 2 años o hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable; sin embargo, los pacientes con evidencia de la enfermedad a los 2 años, si según la opinión del médico tratante podrían derivar un beneficio adicional con el tratamiento continuo, podían recibir el tratamiento más allá de los 2 años. La aleatorización se estratificó según la respuesta a la quimioterapia de primera línea basada en platino (respuesta completa o parcial). La variable primaria de eficacia fue la supervivencia sin progresión

(PFS, por sus siglas en inglés) evaluada por el investigador según los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés), versión 1.1.

Se aleatorizó un total de 391 pacientes, 260 a Lynparza y 131 al placebo. La edad mediana de los pacientes tratados con Lynparza fue de 53 años (rango: 29 a 82) y de 53 años (rango: 31 a 84) en los pacientes con el placebo. La puntuación ECOG para el estado funcional (PS, por sus siglas en inglés) fue de 0 en el 77% de los pacientes que recibían Lynparza y en el 80% de los pacientes que recibían placebo. De todos los pacientes, un 82% era de raza caucásica, el 36% fue reclutado en los EE.UU. o Canadá y el 82% tuvo una respuesta completa a su quimioterapia con platino más reciente. La mayoría de los pacientes (n = 389) tenía una mutación del *BRCA* en línea germinal (g*BRCAM*) y 2 pacientes presentaron una mutación somática del *BRCA* (s*BRCAM*).

De las 391 pacientes asignadas aleatoriamente en SOLO-1, en 386 se realizó la prueba Myriad BRACAnalysis de forma retrospectiva o prospectiva y se confirmó que 383 pacientes tenían una condición de mutación deletérea o presuntamente deletérea del *BRCA* en línea germinal; 253 fueron asignados aleatoriamente al brazo que recibió Lynparza y 130 al brazo del placebo. Se confirmó que dos de los 391 pacientes asignados aleatoriamente en SOLO-1 tenían una mutación somática del *BRCA*, con base en un ensayo investigativo del tejido de Foundation Medicine.

SOLO-1 demostró una mejoría estadísticamente significativa para Lynparza en la PFS evaluada por el investigador, en comparación con el placebo. Los resultados provenientes de una revisión independiente con cegamiento fueron consistentes. Al momento del análisis de la PFS, los datos de supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés) no tenían madurez (21% de los pacientes habían muerto). La Tabla 20 y la Figura 1 presentan los resultados de eficacia.

Tabla 20 Resultados de eficacia – SOLO-1 (evaluaciones realizadas por el investigador)

	Tabletas de Lynparza (n=260)	Placebo (n=131)
Supervivencia sin progresión*		
Número de eventos (%)	102 (39%)	96 (73%)
Mediana, meses	NR	13.8
Razón de riesgo [†] (95% IC)	0.30 (0.23-0.41)	
Valor de p [‡]	<0.0001	

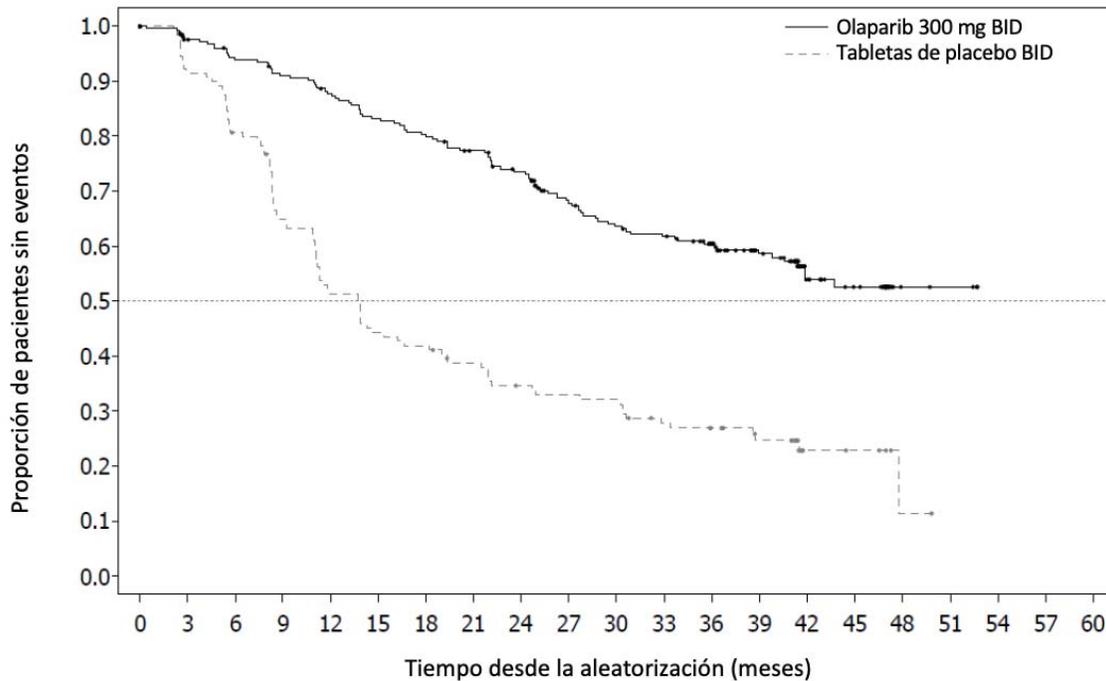
* Seguimiento mediano de hasta 41 meses en ambos brazos de tratamiento.

† Un valor <1 favorece al Lynparza. La razón de riesgo proviene de un modelo de riesgos proporcionales de Cox que incluye la respuesta a una quimioterapia previa con platino (respuesta completa versus respuesta parcial) como covariable.

‡ El valor de p se deriva de una prueba estratificada de rangos logarítmicos.

NR: no alcanzado; IC: intervalo de confianza.

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión evaluada por el investigador en SOLO- 1



Número de pacientes en riesgo

Tableta de olaparib 300 mg dos veces al día (BID)

260 240 229 221 212 201 194 184 172 149 138 133 111 88 45 36 4 3 0 0 0

Tableta de placebo dos veces al día (BID)

131 118 103 82 65 56 53 47 41 39 38 31 28 22 6 5 1 0 0 0 0

Terapia de mantenimiento de primera línea del cáncer ovárico avanzado positivo por HRD en combinación con bevacizumab

PAOLA-1 (NCT02477644) fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, que comparó la eficacia de Lynparza en combinación con el bevacizumab versus placebo más bevacizumab para la terapia de mantenimiento del cáncer ovárico epitelial de alto grado, de las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, en estado avanzado, tras la administración de una quimioterapia de primera línea con platino y bevacizumab. La aleatorización se estratificó según el resultado con el tratamiento de primera línea (el momento en el tiempo y el resultado de la cirugía citorrreductora y la respuesta a la quimioterapia con platino) y la condición de *tBRCAm*, determinada con pruebas locales prospectivas. Todas las muestras clínicas disponibles fueron ensayadas retrospectivamente con Myriad myChoice® CDx. Se requería que los pacientes no tuvieran evidencia de la enfermedad (NED) debido a una resección quirúrgica completa o que estuvieran en respuesta completa (CR, por sus siglas en inglés) o respuesta parcial (PR, por sus siglas en inglés) tras haber terminado la quimioterapia con platino de primera línea y bevacizumab. Los pacientes se aleatorizaron (2:1) a grupos que recibieron tabletas de Lynparza 300 mg por vía oral dos veces al día en combinación con bevacizumab (n = 537) 15 mg/kg cada tres semanas o placebo/bevacizumab (n=269). Los pacientes continuaron con el bevacizumab en la fase de mantenimiento y empezaron el tratamiento con Lynparza después de un mínimo de 3 semanas y hasta un máximo de 9 semanas tras haber terminado su última dosis de quimioterapia. El tratamiento con Lynparza se continuó hasta por 2 años o hasta la progresión de la enfermedad subyacente o una toxicidad inaceptable. Los pacientes quienes según la opinión del médico tratante podrían derivar un beneficio adicional con el tratamiento continuo, podían recibir el tratamiento más allá de los 2 años. El

tratamiento con bevacizumab se administró por un total de hasta 15 meses, lo que incluye el período de administración con la quimioterapia y de mantenimiento.

La variable primaria de eficacia fue la PFS evaluada por el investigador, según los criterios RECIST, versión 1.1. Un criterio de valoración de eficacia adicional fue la supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés).

La edad mediana de los pacientes en ambos brazos fue de 61 años (rango de 26 a 87). El cáncer ovárico fue el tipo de tumor primario en el 86% de los pacientes en ambos brazos. El 96% de los tumores fue de tipo histológico seroso. La puntuación de rendimiento ECOG fue de 0 en el 70% de los pacientes y de 1 en el 28% de las pacientes, en términos generales. Todos los pacientes habían recibido una terapia de primera línea basada en platino y bevacizumab. Los resultados del tratamiento de primera línea al momento del tamizaje indicaron que las pacientes no tenían evidencias de la enfermedad, con resección macroscópica completa en la cirugía inicial para reducir la masa del tumor (32% en ambos brazos), no tenían evidencias de la enfermedad/CR con resección macroscópica completa en la cirugía inicial para reducir la masa del tumor (31% en ambos brazos), no tenían evidencias de la enfermedad/CR en pacientes que tuvieron una resección incompleta (en la cirugía para reducir la masa del tumor inicial o a intervalos) o sin cirugía para reducir la masa del tumor (15% en ambos brazos) y pacientes con una respuesta parcial (22% en ambos brazos). El 30% de los pacientes en ambos brazos tenía una mutación deletérea. El resultado quirúrgico no restringió a los pacientes, ya que el 65% había tenido una citorreducción completa en la cirugía inicial o en el intervalo para reducir la masa del tumor y el 35% tenía una enfermedad macroscópica residual. Las características demográficas y patológicas en la línea basal estuvieron equilibradas y fueron comparables entre los brazos del estudio y del placebo en la población de intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) y también en el subgrupo positivo por HRD.

La Tabla 21 y la Figura 2 resumen los resultados de eficacia en un análisis de biomarcadores en un subgrupo de 387 pacientes con tumores positivos por HRD, identificados después de la aleatorización usando la prueba tumoral Myriad myChoice® HRD Plus, quienes habían recibido Lynparza/bevacizumab (n=255) o placebo/bevacizumab (n=132). Los resultados de una revisión independiente bajo cegamiento de la PFS fueron consistentes. Los datos de la supervivencia general en esta subpoblación estaban inmaduros, con 16 muertes.

Tabla 21 Resultados de eficacia – PAOLA-1 (condición de positividad por HRD*, evaluaciones realizadas por el investigador)

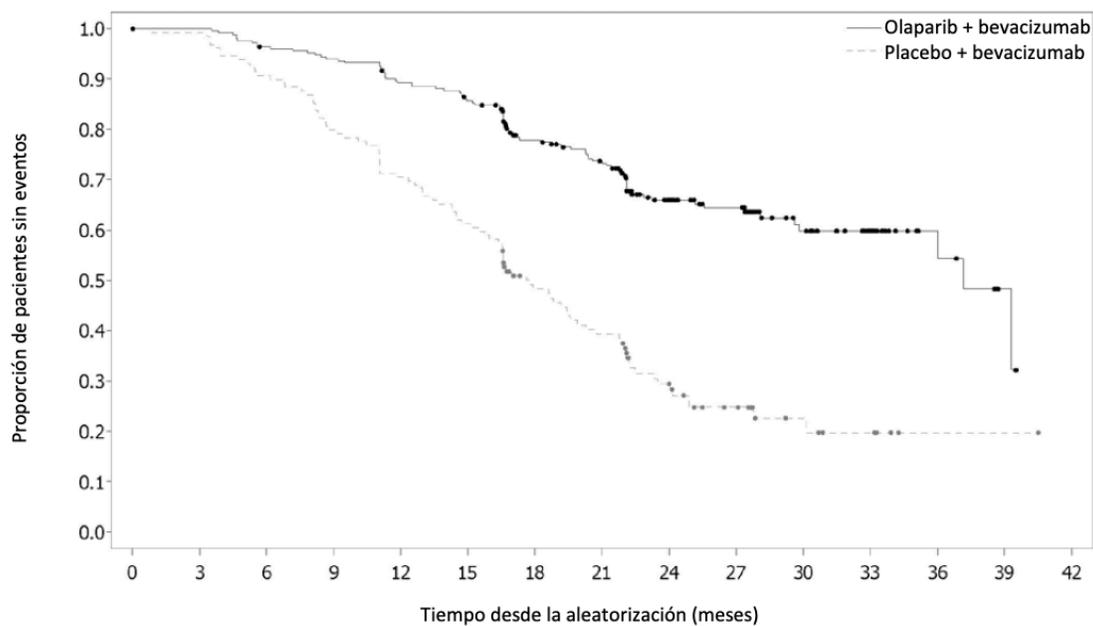
	Lynparza/bevacizumab (n=255)	Placebo/bevacizumab (n=132)
Supervivencia sin progresión		
Número de eventos (%)	87 (34%)	92 (70%)
Mediana, meses	37.2	17.7
Razón de riesgo † (95% IC)	0.33 (0.25, 0.45)	

* Seguimiento mediano de 27.4 meses en el brazo con Lynparza/bevacizumab y 27.5 meses en el brazo con placebo/bevacizumab.

† El análisis se realizó usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox sin estratificación

IC: intervalo de confianza.

Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión evaluada por el investigador en PAOLA-1 (condición de positividad por HRD)



Número de pacientes en riesgo

Olaparib + bevacizumab	255	252	242	236	223	213	169	155	103	85	46	29	11	3	0
Placebo + bevacizumab	132	128	117	103	91	79	54	44	28	18	8	5	1	1	0

Terapia de mantenimiento del cáncer ovárico recurrente

La eficacia de Lynparza se investigó en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, en pacientes con cáncer ovárico recurrente que habían tenido respuesta a una terapia basada en platino.

SOLO-2

Se evaluó la eficacia de Lynparza en SOLO-2 (NCT01874353), un ensayo aleatorizado (2:1), a doble ciego, controlado con placebo, en el cual se asignó aleatoriamente a pacientes con cáncer ovárico, en las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario y mutación del *BRCA* en línea germinal a grupos que recibieron tabletas de Lynparza 300 mg oralmente dos veces al día o placebo, hasta una toxicidad inaceptable o enfermedad progresiva. La aleatorización se estratificó en función de la respuesta a la última quimioterapia con platino (completa versus parcial) y al tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia basada en platino antes del reclutamiento (6-12 meses versus >12 meses). Todos los pacientes habían recibido al menos dos regímenes previos que contenían platino y seguían con una respuesta (completa o parcial) a su régimen basado en platino más reciente. La principal variable de eficacia fue la PFS evaluada por el investigador, analizada de acuerdo con RECIST, versión 1.1. Una variable de eficacia adicional fue la OS.

Se aleatorizó un total de 295 pacientes; 196 a Lynparza y 99 al placebo. La edad mediana de los pacientes tratados con Lynparza fue de 56 años (rango: 28 a 83) y de 56 años (rango: 39 a 78) entre los pacientes tratados con el placebo. La puntuación de rendimiento ECOG fue 0 en el 83% de los pacientes que recibían Lynparza y en el 78% de los pacientes que recibían el placebo. De todos los pacientes, el 89% era de raza caucásica, se reclutó el 17%

en los EE.UU. o Canadá, el 47% tenía una respuesta completa a su régimen basado en platino más reciente y el 40% había tenido un intervalo sin progresión de 6-12 meses desde su penúltimo régimen con platino. Se reportó una terapia previa con bevacizumab en el 17% de los pacientes tratados con Lynparza y el 20% de quienes recibieron el placebo. Aproximadamente el 44% de los pacientes en el brazo con Lynparza y el 37% con el placebo habían recibido tres o más líneas de tratamiento basado en platino.

Todos los pacientes presentaron una mutación deletérea o presuntamente deletérea en *BRCA* de línea germinal, según se detectó ya fuera mediante una prueba local (n=236) o una prueba centralizada Myriad CLIA (n=59), que se confirmó posteriormente mediante BRACAnalysis CDx®(n=286).

SOLO-2 demostró una mejoría estadísticamente significativa de la PFS evaluada por el investigador en los pacientes asignados aleatoriamente a Lynparza, en comparación con el placebo. Los resultados de una revisión independiente con cegamiento fueron consistentes. El análisis final de la OS no alcanzó significación estadística. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 22 y la Figura 3 y 4.

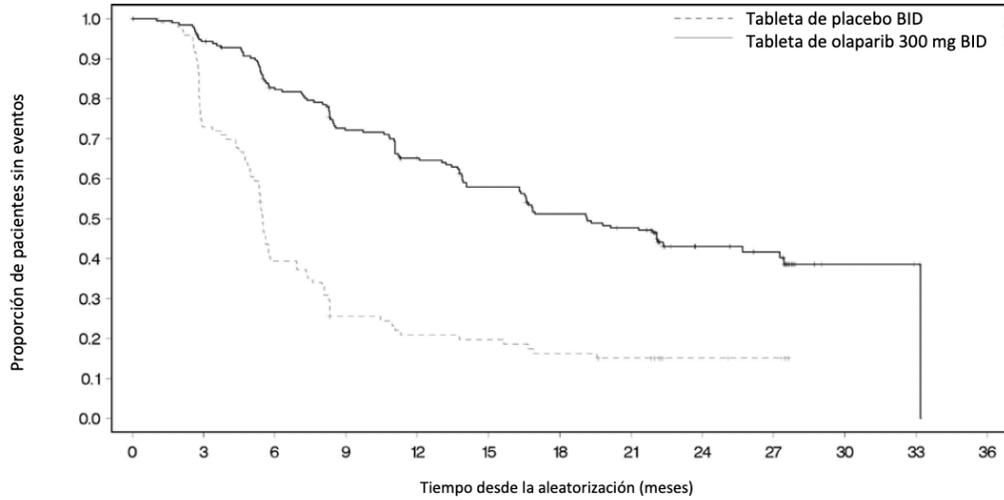
Tabla 22 Resultados de eficacia – SOLO-2 (evaluación realizada por el investigador)

	Tabletas de Lynparza (n=196)	Placebo (n=99)
Supervivencia sin progresión		
Número de eventos (%)	107 (55%)	80 (81%)
Mediana meses	19.1	5.5
Razón de Riesgo* (95% CI)	0.30 (0.22, 0.41)	
Valor p†	<0.0001	
Supervivencia General		
Número de eventos (%)	116 (59)	65 (66)
Mediana, meses	51.7	38.8
Razón de riesgo* (95% CI)	0.74 (0.54, 1.00)	
Valor p†	0.0537	

* Razón de riesgo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox que incluye la respuesta a la última quimioterapia con platino (respuesta completa versus respuesta parcial) y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia basada en platino antes del reclutamiento (6-12 meses versus >12 meses) como covariables.

† El valor de p se deriva de una prueba estratificada de rangos logarítmicos.

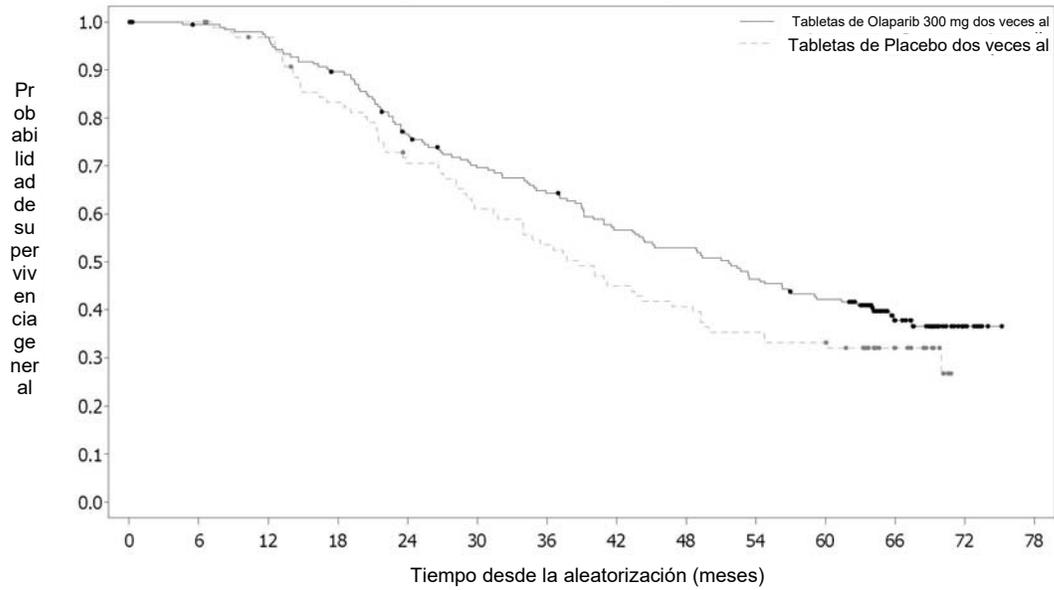
Figura 3 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión evaluada por el investigador
SOLO-2



Número de pacientes en riesgo

Tableta de olaparib 300 mg dos veces al día (BID)	196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0
Tableta de placebo dos veces al día (BID)	99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0

Figura 4 Curvas Kaplan-Meier de supervivencia general - SOLO-2



Número de pacientes en riesgo:

Tabletas de Olaparib 300 mg dos veces al	196	192	187	172	145	130	120	105	98	86	77	39	7	0
Tabletas de Placebo dos veces al	99	99	93	79	66	57	50	42	38	33	31	16	0	0

La eficacia de Lynparza se evaluó en el Estudio 19 (NCT00753545), un ensayo aleatorizado (1:1), a doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con cáncer ovárico sensible al platino que habían recibido 2 o más regímenes previos con platino. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a grupos que recibieron cápsulas de Lynparza de 400 mg oralmente dos veces al día o placebo hasta una toxicidad inaceptable o la enfermedad progresiva. La aleatorización se estratificó en función de la respuesta a la última quimioterapia con platino (respuesta completa versus respuesta parcial), el tiempo hasta progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia basada en platino (6-12 meses versus >12 meses) y ascendencia (judía versus no judía). La variable primaria de eficacia fue la PFS evaluada por el investigador, de acuerdo con RECIST, versión 1.0.

Se aleatorizó un total de 265 pacientes, 136 a Lynparza y 129 al placebo. La edad mediana de las pacientes tratadas con Lynparza fue de 58 años (rango: 21 a 89) y 59 años (rango 33 a 84) entre las pacientes tratadas con el placebo. La condición de rendimiento ECOG fue 0 en el 81% de las pacientes que recibían Lynparza y en 74% de las pacientes que recibían el placebo. De todas las pacientes, el 97% era de raza caucásica, 19% fue reclutado en los EE.UU. o Canadá, 45% tuvo respuesta completa después de su régimen de quimioterapia con platino más reciente y el 40% tuvo un intervalo sin progresión de 6-12 meses desde su penúltimo esquema con platino. Se reportó la administración de una terapia previa con bevacizumab en el 13% de las pacientes que recibían Lynparza y en el 16% de las pacientes que recibían placebo.

Un análisis retrospectivo sobre el estado de mutación del *BRCA* en línea germinal, en algunos casos realizado con la prueba Myriad, indicó que el 36% (n = 96) de las pacientes en la población ITT presentó una mutación deletérea del *BRCA* en línea germinal, con un 39% (n = 53) de las pacientes en el grupo de Lynparza y 33% (n = 43) de las pacientes con el placebo.

La Tabla 23 y la Figura 5 muestran los resultados de eficacia. El Estudio 19 demostró una mejoría estadísticamente significativa de la PFS evaluada por el investigador en pacientes tratadas con Lynparza versus placebo.

Tabla 23 Resultados de eficacia - Estudio 19 (evaluación realizada por el investigador)

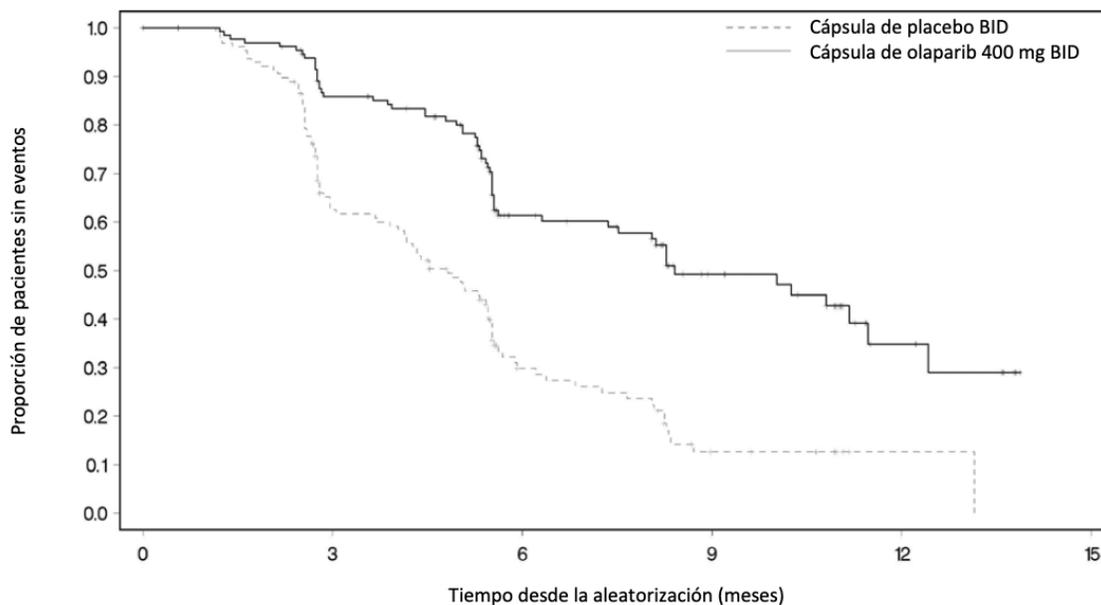
	Lynparza (n=136)	Placebo (n=129)
Supervivencia sin progresión		
Número de eventos (%)	60 (44%)	94 (73%)
Mediana, meses	8.4	4.8
Razón de riesgo* (95% IC)	0.35 (0.25, 0.49)	
Valor de p†	<0.0001	
Supervivencia general‡		
Número de eventos (%)	98 (72%)	112 (87%)
Mediana, meses	29.8	27.8
Razón de riesgo (95% IC)	0.73 (0.55, 0.95)	

* La razón de riesgo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox que incluye la respuesta a la última quimioterapia con platino (respuesta completa versus respuesta parcial), el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia basada en platino (6-12 meses versus >12 meses) y ascendencia judía (sí versus no) como covariables.

† El valor de p se deriva de un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

‡ Sin ajustar por análisis múltiples.

Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión evaluada por el investigador – Estudio 19



Número de pacientes en riesgo						
Cápsula de olaparib 400 mg dos veces al día (BID)	136	106	53	24	7	0
Cápsula de placebo dos veces al día (BID)	129	72	24	7	1	0

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutación de *BRCA* en línea germinal

La eficacia de Lynparza se evaluó en OlympiA (NCT02032823), un estudio internacional aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo en pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo con *gBRCAm* HER2 negativo que habían completado el tratamiento local definitivo y quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al día o placebo. El tratamiento con Lynparza se continuó durante un máximo de 1 año o hasta la progresión de la enfermedad subyacente o toxicidad inaceptable. Las pacientes debían haber completado al menos 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante con antraciclinas, taxanos o ambos. Se permitió el platino previo para cáncer previo (p. ej., de ovario) o como tratamiento 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: las pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) o cáncer de mama positivo para receptores hormonales deben haber tenido cáncer invasivo residual en la mama y/o los ganglios linfáticos resecados (respuesta completa no patológica) al momento de cirugía. Además, las pacientes con cáncer de mama positivo para receptores hormonales deben haber tenido una puntuación de ≥ 3 en función del estadio patológico (CPS) postratamiento y clínico pretratamiento, el

estado del receptor de estrógeno (ER) y el grado histológico, como se muestra en la Tabla 24.

Tabla 24 Requisitos de grado, estado del receptor y etapa del cáncer de mama temprano para la inscripción en el estudio*

Etapa/característica		Puntos
Etapa clínica (pretratamiento)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Etapa patológica (postratamiento)	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
Estado del receptor	Positivo para ER	0
	Negativo para ER	1
Grado nuclear	Grado nuclear 1-2	0
	Grado nuclear 3	1

* Puntaje total de ≥ 3 requerido para pacientes con cáncer de mama positivo para receptores hormonales.

Pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante previa: los pacientes con TNBC deben haber tenido enfermedad positiva para ganglios o enfermedad negativa para ganglios con un tumor primario de ≥ 2 cm; las pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y positivo para receptores hormonales deben haber tenido ≥ 4 ganglios linfáticos positivos confirmados patológicamente.

La aleatorización se estratificó según el estado del receptor hormonal (receptor hormonal positivo versus triple negativo), por quimioterapia neoadyuvante previa versus adyuvante y por uso previo de platino para el cáncer de mama (sí versus no).

La medida de la variable de eficacia principal fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS, por sus siglas en inglés), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera recurrencia, donde la recurrencia se define como recurrencia locorregional invasiva, recurrencia a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral, cáncer nuevo o muerte por cualquier causa. Una medida de la variable de eficacia adicional fue la supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés).

Se aleatorizó un total de 1836 pacientes, 921 a Lynparza y 915 a placebo. Las características demográficas y de línea basal estuvieron bien equilibradas entre los brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 42 años. El sesenta y siete por ciento (67 %) de los pacientes eran blancos, el 29 % eran asiáticos y el 3% eran negros. El tres por ciento (3%) de los pacientes eran hispanos o latinos. Dos pacientes (0.2%) en el brazo de Lynparza y cuatro pacientes (0.4%) en el brazo de placebo eran hombres. El sesenta y uno por ciento (61%) de las pacientes eran premenopáusicas. El ochenta y nueve por ciento (89%) de los pacientes tenían un estado de rendimiento ECOG de 0 y el 11% un PS ECOG de 1. El ochenta y dos por ciento (82 %) de los pacientes tenían TNBC y el 18% tenían enfermedad positiva para receptores hormonales. El cincuenta por ciento (50%) de los pacientes había recibido quimioterapia neoadyuvante previa y el 50% recibió quimioterapia adyuvante previa. El noventa y cuatro por ciento (94%) de los pacientes recibieron

quimioterapia con antraciclinas y taxanos. Veintiséis (26%) de los pacientes en general habían recibido platino antes por cáncer de mama. El noventa por ciento (90%) de las pacientes con cáncer de mama positivo para receptores hormonales recibieron terapia endocrina simultánea.

Los pacientes inscritos según los resultados de las pruebas locales de *gBRCA* proporcionaron una muestra para la prueba central confirmatoria retrospectiva con BRACAnalysis®. De 1836 pacientes inscritos en OlympiA, 1623 fueron confirmados como *gBRCA*m por Myriad BRACAnalysis®, ya sea prospectiva o retrospectivamente.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en IDFS y OS en pacientes en el brazo de Lynparza en comparación con el brazo de placebo. Los datos de eficacia para OlympiA (FAS) se presentan en la Tabla 25 y las Figuras 6 y 7.

Tabla 25 Resultados de eficacia – OlympiA

	Tabletas de Lynparza (N=921)	Placebo (N=915)
Supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS)*		
Número de eventos (%)	106 (12)	178 (20)
Razón de riesgo (IC del 95 %) [†]	0.58 (0.46, 0.74)	
valor p (bilateral) [‡]	<0.0001	
Tasa de 3 años libre de eventos, % (CI del 95 %) [§]	86 (82.8, 88.4)	77 (73.7, 80.1)
Supervivencia General[¶]		
Número de eventos (%)	75 (8)	109 (12)
Razón de riesgo (IC del 95 %) [†]	0.68 (0.50, 0.91)	
valor p (bilateral) [‡]	0.0091	
Tasa de 3 años libre de eventos, % (CI del 95 %) [§]	93 (90.8, 94.4)	89 (86.7, 91)

* Datos del análisis provisional preespecificado (86% del número de eventos para el análisis final planificado).

† Con base en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

‡ El valor p se deriva de una prueba de rango logarítmico estratificada. En comparación con el alfa asignado de 0.005 para IDFS y 0.015 para OS.

§ Los porcentajes se calculan utilizando estimaciones de Kaplan-Meier.

¶ Datos del segundo análisis intermedio preespecificado de OS (en ~330 eventos de IDFS).

IC = intervalo de confianza.

Figura 6 Curvas de Kaplan-Meier de IDFS – OlympiA

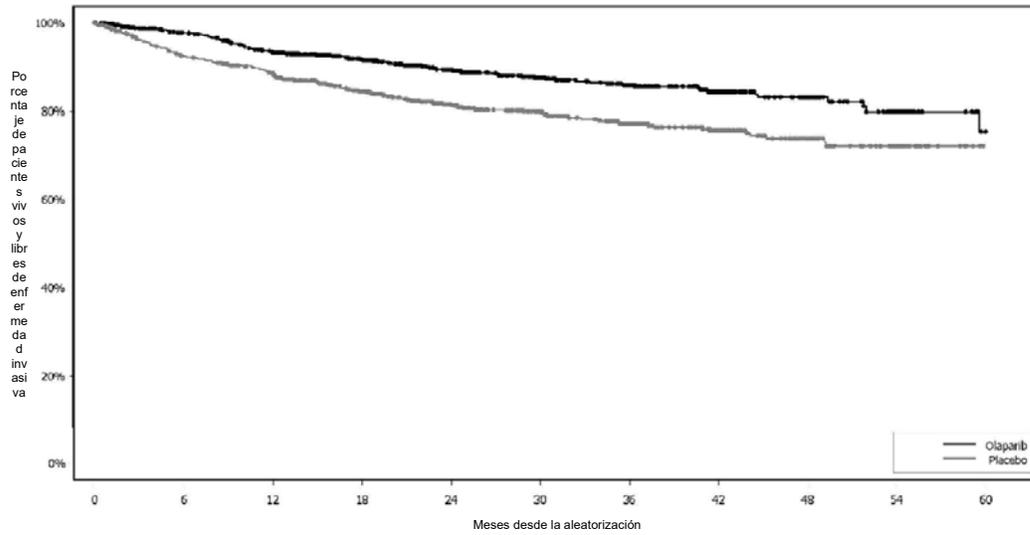
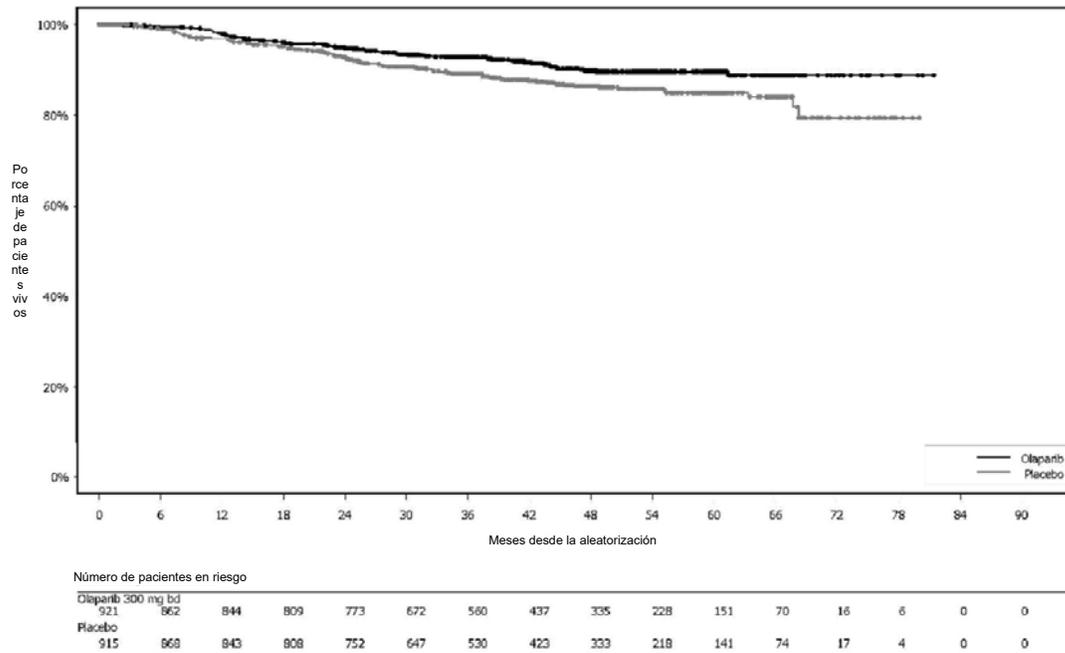


Figura 7 Curvas de Kaplan-Meier de OS- OlympiA



Tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 negativo y mutación del *BRCA* en línea germinal

La eficacia de Lynparza fue evaluada en OlympiAD (NCT02000622), un estudio a etiqueta abierta, aleatorizado (2:1), en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo y con una mutación del *BRCA* en línea germinal. Los pacientes debían haber recibido el tratamiento con una antraciclina (salvo que estuviera contraindicado) y un taxano, en el entorno neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Los pacientes con una enfermedad con

receptores hormonales positivos debían haber progresado bajo al menos 1 terapia endocrina (entorno adyuvante o metastásico) o tener una enfermedad que el médico tratante considerara era inapropiada para la terapia endocrina. Los pacientes con terapia previa con platino no debían tener evidencia de progresión de la enfermedad durante el tratamiento con platino. No se permitió el tratamiento previo con un inhibidor de PARP. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a grupos que recibieron tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al día o la opción de quimioterapia seleccionada por el médico tratante (capecitabina, eribulina o vinorelbina, con las dosis estándar) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó en función del uso previo de quimioterapia para la enfermedad metastásica (sí vs. no), estado de receptor hormonal (receptor hormonal positivo vs. triple negativo) y uso previo de quimioterapia basada en platino (sí vs. no). La variable primaria de eficacia fue la PFS evaluada por un grupo centralizado independiente de revisión con cegamiento (BICR, por sus siglas en inglés), usando los criterios de RECIST versión 1.1.

Se distribuyó aleatoriamente un total de 302 pacientes, 205 a Lynparza y 97 a la quimioterapia. Entre los 205 pacientes tratados con Lynparza, la edad mediana fue de 44 años (rango: 22 a 76), un 65% era de raza caucásica, 4% era de sexo masculino y todos los pacientes tenían un PS ECOG de 0 o 1. Aproximadamente el 50% de los pacientes tenía tumores triple negativos y el 50% tenía tumores positivos por receptores de estrógeno y/o progesterona y las proporciones estuvieron balanceadas entre los brazos de tratamiento. Los pacientes en cada brazo de tratamiento habían recibido una mediana de 1 régimen previo de quimioterapia para la enfermedad metastásica; aproximadamente el 30% no había recibido un régimen previo de quimioterapia para el cáncer de mama metastásico. El 21% de los pacientes en el brazo con Lynparza y el 14% en el brazo con quimioterapia habían recibido terapia con platino para la enfermedad metastásica. Un 7% de los pacientes en cada brazo de tratamiento había recibido terapia con platino para la enfermedad localizada.

De los 302 pacientes asignados aleatoriamente en el ensayo OlympiAD, se realizó la prueba BRACAnalysis CDx™ en 299 y se confirmó que 297 tenían una condición de mutación deletérea o presuntamente deletérea del *BRCA* en línea germinal; 202 fueron asignados aleatoriamente al brazo con Lynparza, mientras que 95 se asignaron a al brazo con opción de quimioterapia seleccionada por el médico tratante.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la PFS en el brazo con Lynparza, en comparación con el brazo con quimioterapia. Los datos de eficacia para OlympiAD se muestran en la Tabla 26 y en la Figura 8. Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes, definidos en función de los factores de estratificación del estudio. Un análisis exploratorio de la PFS evaluada por el investigador fue consistente con los resultados de la PFS analizados por el BICR.

Tabla 26 Resultados de eficacia - OlympiAD (según el análisis del BICR)

	Tabletas de Lynparza (n = 205)	Quimioterapia (n = 97)
Supervivencia sin progresión		
Número de eventos (%)	163 (80%)	71 (73%)
Mediana, meses	7.0	4.2
Razón de riesgo (95% IC)*	0.58 (0.43, 0.80)	
Valor de p [†]	0.0009	
Pacientes con enfermedad medible	n = 167	n = 66

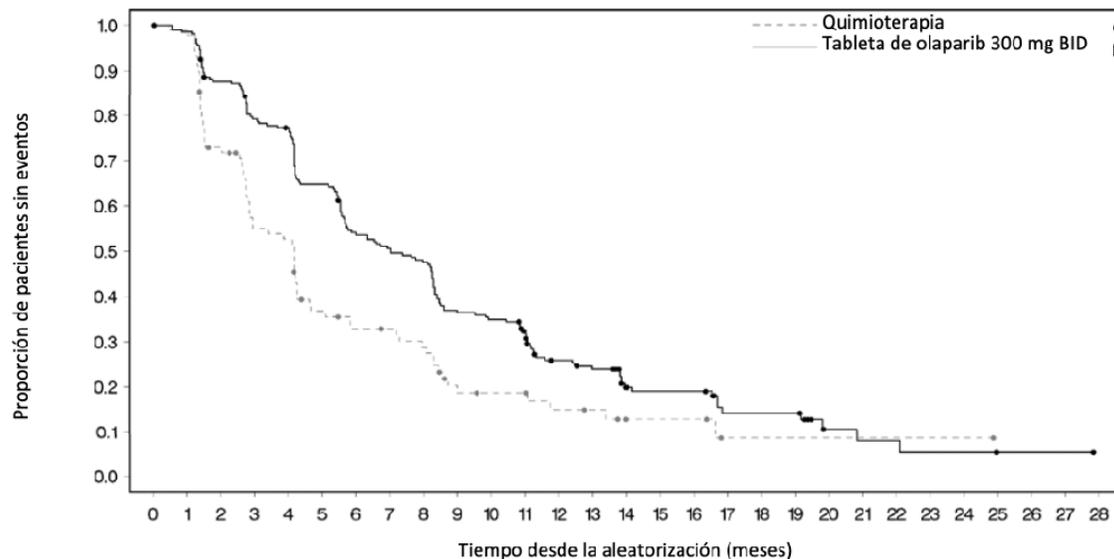
Tasa de respuesta objetiva (95% IC) ‡	52% (44, 60)	23% (13, 35)
Supervivencia general		
Número de eventos (%)	130 (63%)	62 (64%)
Mediana, meses	19.3	17.1
Razón de riesgo (95% IC)*	0.90 (0.66, 1.23)	

* La razón de riesgo se derivó de una prueba estratificada de rangos logarítmicos, estratificada en función de la condición ER, PgR negativo versus ER y/o PgR positivo y quimioterapia previa (sí versus no).

† En cuanto a la PFS, el valor de p (bilateral) se comparó con 0.05.

‡ La respuesta se basó en repuestas confirmadas. La tasa de respuesta completa confirmada fue de 7.8% para Lynparza, en comparación con 1.5% para el brazo con quimioterapia

Figura 8 Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión – OlympiAD



Número de pacientes en riesgo

Tableta de olaparib 300 mg dos veces al día (BID)

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

Quimioterapia

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

Tratamiento de mantenimiento de primera línea para el adenocarcinoma pancreático con mutación de *BRCA* en línea germinal

La eficacia de Lynparza se evaluó en POLO (NCT02184195), un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado (3:2), a doble ciego y controlado con placebo. Se requirió que los pacientes tuvieran un adenocarcinoma pancreático metastásico con una mutación deletérea o presuntamente deletérea de *BRCA* en línea germinal (*gBrCAm*) y la ausencia de progresión de la enfermedad tras haber recibido una quimioterapia de primera línea basada en platino durante al menos 16 semanas. Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria a grupos que recibieron tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al

día o placebo, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La variable principal de eficacia fue la PFS evaluada por el BICR, usando RECIST, versión 1.1 modificada para evaluar a los pacientes con una respuesta clínica completa al ingreso, cuya evaluación fue de no tener evidencia de la enfermedad salvo que hubiera progresado con base en la aparición de lesiones nuevas. Otras variables de eficacia fueron la OS y la ORR.

Se aleatorizó un total de 154 pacientes, 92 a Lynparza y 62 al placebo. La edad mediana fue de 57 años (rango: 36 a 84); un 54% era del sexo masculino; 92% era de raza caucásica; 4% era de raza asiática y el 3% de raza negra.; el PS ECOG en línea basal fue de 0 (67%) o 1 (31%). El tiempo mediano desde el inicio de la quimioterapia de primera línea basada en platino hasta la aleatorización fue de 5.8 meses (rango: 3.4 a 33.4 meses). El 75% de los pacientes recibió FOLFIRINOX, con una mediana de 9 ciclos (rango: 4 a 61), el 8% recibió FOLFOX o XELOX, un 4% recibió GEMOX y el 3% recibió gemcitabina más cisplatino; un 49% logró una respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino.

Todos los pacientes tenían una mutación deletérea o presuntamente deletérea del *BRCA* en línea germinal, detectada solo por la prueba Myriad *BRCAAnalysis*[®] o *BRCAAnalysis CDx*[®] solo en el laboratorio central (n = 106), solo por la prueba local para *BRCA* (n = 4) o mediante pruebas tanto locales como centralizada (n = 44). Entre los 150 con pruebas centralizadas, el 30% tuvo una mutación en *BRCA1*; 69% tuvo una mutación en *BRCA2* y un paciente (1%) presentó mutaciones tanto en *BRCA1* como en *BRCA2*.

POLO demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS evaluada por BICR en pacientes aleatorizados a Lynparza en comparación con el placebo. El análisis final de OS no alcanzó significación estadística.

Los resultados de eficacia de POLO se proporcionan en la Tabla 27 y la Figura 9.

Tabla 27 Resultados de eficacia – POLO (según evaluación del BICR)

	Tabletas de Lynparza (n=92)	Placebo (n=62)
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos (%)*	60 (65)	44 (71)
Mediana, meses (IC del 95 %)	7.4 (4.1, 11.0)	3.8 (3.5, 4.9)
Razón de riesgo [†] (IC del 95 %)	0.53 (0.35, 0.81)	
valor p	0.0035	
Supervivencia General		
Número de eventos (%)	61 (66)	47 (76)
Mediana, meses (IC del 95 %)	19.0 (15.3, 26.3)	19.2 (14.3, 26.1)
Razón de riesgo [†] (IC del 95 %)	0.83 (0.56, 1.22)	
valor p	0.3487	

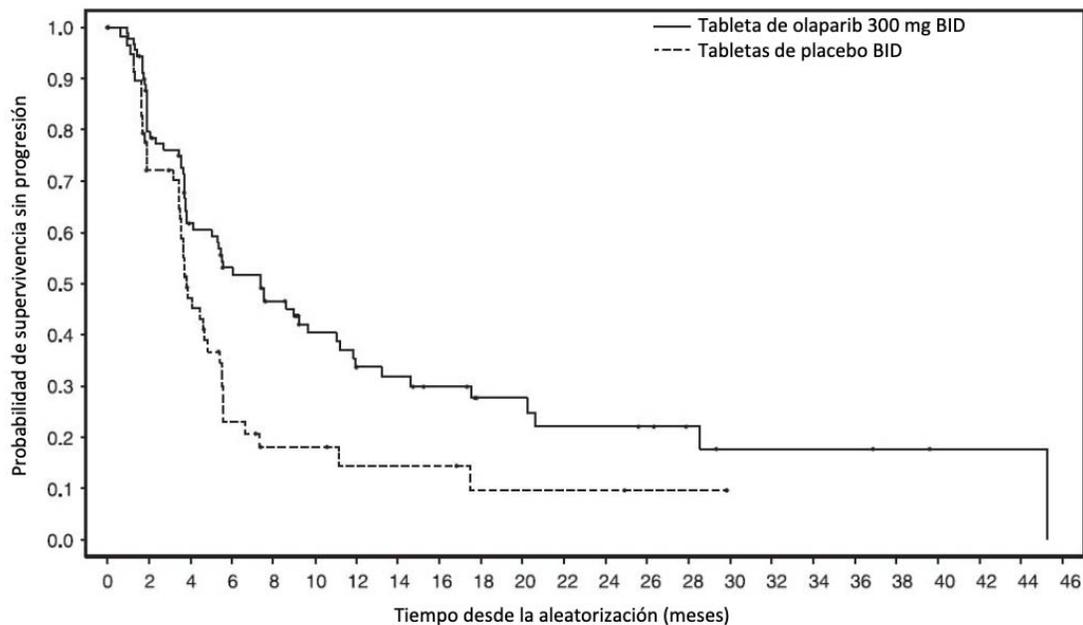
	Tabletas de Lynparza (n=92)	Placebo (n=62)
Pacientes con enfermedad medible	n=78	n=52
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95 %)	23% (14, 34)	12% (4, 23)
Respuesta completa (%)	2 (2.6)	0
Respuesta parcial (%)	16 (21)	6 (12)
Duración de Respuesta (DOR)		
Mediana de Tiempo en meses (IC del 95 %)	25 (15, NC)	4 (2, NC)

* Número de eventos: Progresión – Lynparza 55, placebo 44; muerte antes de la progresión documentada por el BICR – Lynparza 5, placebo 0.

† Razón de riesgo, 95% IC y el valor de p fueron calculados a partir de una prueba de rangos logarítmicos. Una razón de riesgo <1 favorece a Lynparza.

NC no se puede calcular

Figura 9 Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión evaluada por el BICR - POLO



Número de pacientes en riesgo

Tableta de olaparib 300 mg dos veces al día (BID)

92 69 50 41 34 24 18 17 14 10 10 8 8 7 5 3 3 3 3 2 1 1 1 0

Tableta de placebo dos veces al día (BID)

62 39 23 10 6 6 4 4 4 2 2 2 2 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Cáncer prostático resistente a la castración metastásico con mutación en genes de HRR

Se evaluó la eficacia de Lynparza en PROfound (NCT02987543), un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a etiqueta abierta, que evaluó la eficacia de Lynparza de 300 mg dos veces al día versus un brazo comparador elegido por el investigador entre enzalutamida o acetato de abiraterona en hombres con un cáncer prostático resistente a la castración metastásico (mCRPC). Todos los pacientes habían recibido un análogo de la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) o habían sido sometidos a una orquiectomía bilateral anteriormente. Los pacientes debían haber progresado después de recibir un tratamiento con enzalutamida o abiraterona para el tratamiento del cáncer prostático metastásico y/o CRPC y debían tener una mutación tumoral en uno de los 15 genes involucrados en la vía de reparación mediante recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés).

Los pacientes se dividieron en dos cohortes, según su estado de mutación en los genes de HRR. Los pacientes con mutaciones en *BRCA1*, *BRCA2* o *ATM* fueron aleatorizados en la Cohorte A; los pacientes con mutaciones en los otros 12 genes involucrados en la vía HRR (*BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* o *RAD54L*) fueron aleatorizados en la Cohorte B; los pacientes con mutaciones concurrentes (*BRCA1*, *BRCA2* o *ATM* más un gen de la Cohorte B) fueron asignados a la cohorte A. Aunque el ensayo incluyó a pacientes con mutaciones en el gen *PPP2R2A*, Lynparza no está indicado para el tratamiento de los pacientes con esta mutación genética, debido a una relación desfavorable entre el riesgo y el beneficio. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) 256 al brazo con Lynparza y 131 al brazo con enzalutamida o acetato de abiraterona; en la Cohorte A hubo 245 (162 en el brazo con Lynparza y 83 en el brazo con enzalutamida o acetato de abiraterona) y en la Cohorte B hubo 142 pacientes (94 en el brazo con Lynparza y 48 en el brazo con enzalutamida o acetato de abiraterona). La aleatorización se estratificó según la administración anterior de una quimioterapia con taxano y la presencia de una enfermedad medible, determinada usando los criterios de RECIST 1.1. El tratamiento se continuó hasta la progresión radiológicamente objetiva de la enfermedad, determinada por el BICR. Ante una progresión radiológica confirmada por el BICR, los pacientes que habían sido aleatorizados al brazo con enzalutamida o acetato de abiraterona tuvieron la opción de cambiarse a Lynparza. Los pacientes con mutaciones en los genes de HRR fueron identificados mediante pruebas de tejidos usando la prueba para HRR de Foundation Medicine FoundationOne® para ensayos clínicos, realizada en un laboratorio centralizado.

Se realizó retrospectivamente la determinación del estado de mutación en HRR, somática o en línea germinal, deletérea o presuntamente deletérea, acorde a la clasificación de las mutaciones aprobada por la FDA y los criterios para las pruebas para el ensayo tisular de Foundation Medicine F1CDx y la evaluación del estado de mutación en *BRCA* en línea germinal, usando el ensayo sanguíneo de Myriad BRACAnalysis CDx. La Tabla 28 muestra la representación de las mutaciones genéticas individuales por cohorte. No hubo ningún paciente en el estudio con mutaciones en dos de los 15 genes HRR previamente especificados: *FANCL* y *RAD51C*.

Tabla 28 Frecuencia de pacientes con mutaciones en HRR incluidos en el estudio PROfound

Mutación en HRR	Cohorte A N = 245 n (%)	Cohorte B* N = 142 n (%)
Mutación única	224 (91)	135 (95)
<i>BRCA2</i>	127 (52)	1 (<1)
<i>ATM</i>	84 (34)	2 (1)

Mutación en HRR	Cohorte A N = 245 n (%)	Cohorte B* N = 142 n (%)
<i>BRCA1</i>	13 (5)	0
<i>CDK12</i>	0	89 (63)
<i>CHEK2</i>	0	12 (8)
<i>PPP2R2A</i> [†]	0	10 (7)
<i>RAD51B</i>	0	5 (4)
<i>RAD54L</i>	0	5 (4)
<i>PALB2</i>	0	4 (3)
<i>BRIP1</i>	0	3 (2)
<i>CHEK1</i>	0	2 (1)
<i>BARD1</i>	0	1 (<1)
<i>RAD51D</i>	0	1 (<1)
Mutación concurrente [‡]	21 (9)	7 (5)

* Tres pacientes con mutaciones únicas en los genes *BRCA2* o *ATM* y 1 paciente con mutaciones concurrentes en los genes *BRCA2+CDK12* fueron asignados incorrectamente a la Cohorte B

† Lynparza no está indicado para los pacientes con mutaciones en *PPP2R2A*

‡ Los pacientes con mutaciones concurrentes (*BRCA1*, *BRCA2* o *ATM* más un gen de la Cohorte B) fueron asignados a la Cohorte A

En la Cohorte A+ B, la edad mediana fue de 69 años (rango: 47 a 91 años) en ambos brazos; el 69% era de raza caucásica; un 29% era de raza asiática y un 1% era de raza negra. La puntuación de rendimiento ECOG fue de 0 o 1 en la mayoría de los pacientes (95%) en ambos brazos. En los pacientes tratados con Lynparza, la proporción de pacientes con una enfermedad medible según RECIST 1.1 en la línea basal fue del 58%, lo que incluye un 17% con metástasis pulmonares y un 10% con metástasis hepáticas. Al momento de la aleatorización, un 66% de los pacientes había recibido una quimioterapia anterior con taxano; el 40% había recibido enzalutamida, el 38% había recibido acetato de abiraterona y el 20% había recibido tanto enzalutamida como acetato de abiraterona. Las características de los pacientes estuvieron bien equilibradas entre los brazos.

La variable principal de eficacia en el estudio fue la supervivencia sin progresión determinada radiológicamente (rPFS, por sus siglas en inglés) (Cohorte A), que fue definida por el BICR usando los criterios de RECIST versión 1.1 y los criterios del Grupo 3 de Trabajo para Ensayos Clínicos en el Cáncer Prostático (PCWG2) (hueso). Otras variables de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva confirmada (ORR) (Cohorte A), la rPFS (Cohortes A + B combinadas), evaluada por el BICR y la supervivencia general (Cohorte A).

PROfound demostró una mejoría estadísticamente significativa para Lynparza en la rPFS evaluada por el BICR, en comparación con la terapia elegida por el investigador entre enzalutamida o acetato de abiraterona en la Cohorte A y la Cohorte A + B. En un análisis exploratorio para los pacientes en la Cohorte B, la mediana de rPFS fue de 4.8 meses para Lynparza versus 3.3 meses para el comparador, con una razón de riesgo (HR, por sus siglas en inglés) de 0.88 (95% IC 0.58, 1.36). La variable principal de eficacia fue apoyada por una mejoría estadísticamente significativa de la ORR según el BICR para los pacientes con una

enfermedad medible en la línea basal en la Cohorte A. En la Cohorte B, la ORR según el BICR fue de 3.7% (95% CI 0.5, 12.7) en los pacientes tratados con Lynparza y del 8.3% (95% CI 1.0, 27.0) en los pacientes tratados con enzalutamida o acetato de abiraterona.

El análisis final de la supervivencia general (OS) demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS en los pacientes aleatorizados a Lynparza, en comparación con los pacientes en el brazo con enzalutamida o acetato de abiraterona en la Cohorte A.

Los resultados de eficacia en PROfound se presentan en la Tablas 29 y 30 y las Figuras 10 y 11.

Tabla 29 Resultados de eficacia – PROfound (evaluados por el BICR)

	Cohorte A		Cohorte A + B*	
	Tabletas de Lynparza (n = 162)	Enzalutamida o acetato de abiraterona (n = 83)	Tabletas de Lynparza (n = 256)	Enzalutamida o acetato de abiraterona (n = 131)
Supervivencia sin progresión radiológica (rPFS)				
Número de eventos (%)	106 (65)	68 (82)	180 (70)	99 (76)
Mediana (95% IC) en meses	7.4 (6.2, 9.3)	3.6 (1.9, 3.7)	5.8 (5.5, 7.4)	3.5 (2.2, 3.7)
Razón de riesgo (95% IC)†	0.34 (0.25, 0.47)		0.49 (0.38, 0.63)	
Valor de p‡	<0.0001		<0.0001	
ORR confirmada				
Pacientes con enfermedad medible en la línea basal	n = 84	n = 43	-	-
ORR, n (%)	28 (33)	1 (2)	-	-
(95% IC)	(23, 45)	(0, 12)	-	-
Valor de p	<0.0001		-	
Supervivencia General	n=162	n=83	-	-
Número de eventos (%)	91 (56)	57 (69)	-	-
Mediana (95% IC), en meses	19.1 (17.4, 23.4)	14.7 (11.9, 18.8)	-	-
Razón de riesgo (95% IC)†	0.69 (0.50, 0.97)		-	
Valor de p‡	0.0175		-	

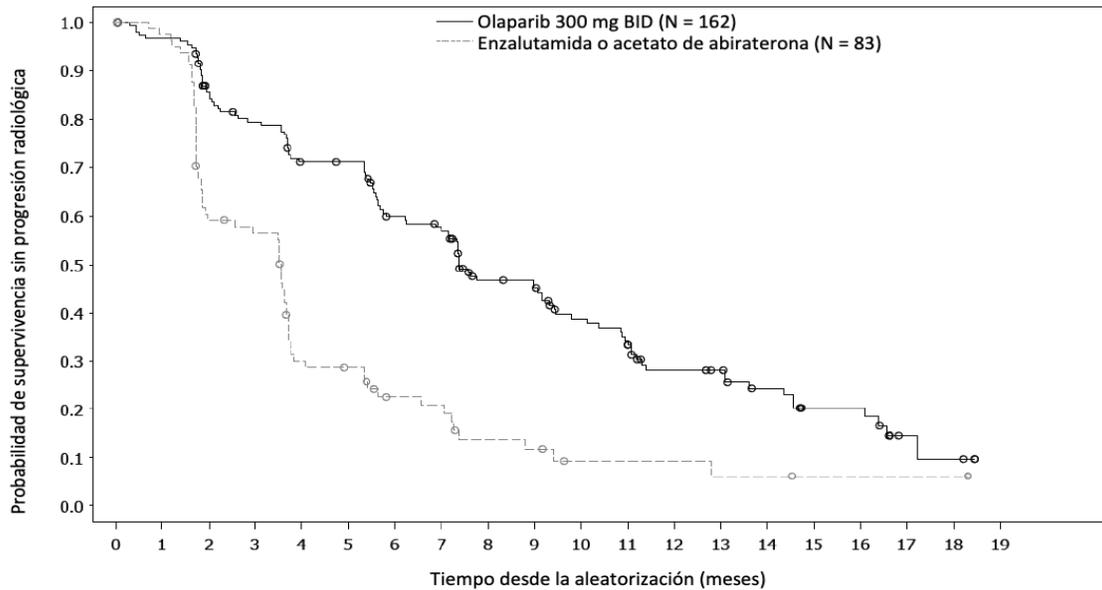
* Aunque en todos los análisis de la Cohorte A + B se incluyó a 10 pacientes con la mutación *PPP2R2A*, Lynparza no está indicado para esta población debido a una relación desfavorable de riesgo y beneficios.

† La HR y el IC se calcularon usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, ajustado por el uso previo de taxano y la enfermedad medible. Una HR <1 favorece a Lynparza 300 mg por vía oral dos veces al día.

‡ El análisis se realizó usando la prueba de rangos logarítmicos estratificados según el uso previo de taxano y la enfermedad medible.

IC Intervalo de confianza

Figura 10 Curvas de Kaplan-Meier de la rPFS evaluada por el BICR – PROfound – Cohorte A



Número de pacientes en riesgo

Tableta de olaparib 300 mg dos veces al día (BID)

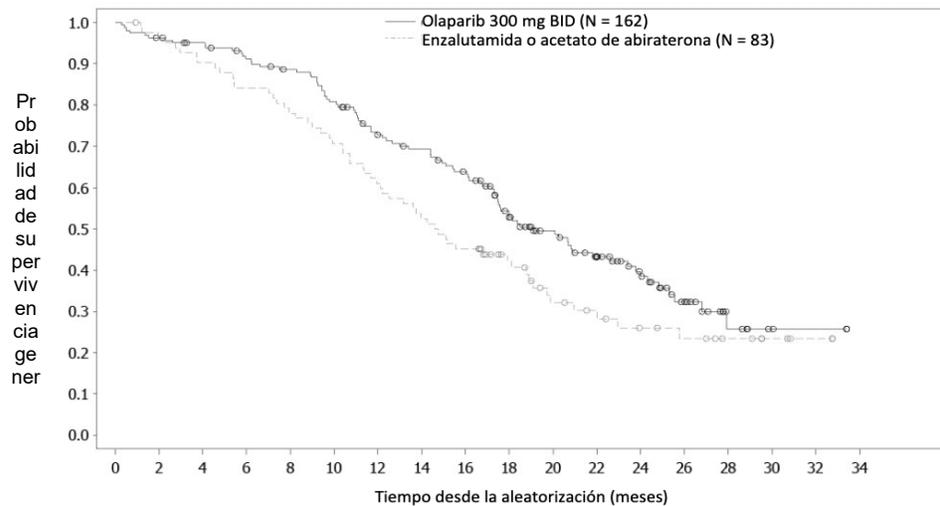
162 149 126 116 102 101 82 77 56 53 42 37 26 24 18 11 11 3 2 0

Enzalutamida o acetato de abiraterona

83 79 47 44 22 20 13 12 7 6 3 3 3 2 2 1 1 1 1 0

Se observaron resultados consistentes en los análisis exploratorios de la rPFS en los pacientes que recibieron o no recibieron una terapia anterior con taxano y para aquellos con mutaciones de *BRCA* en línea germinal usando el ensayo Myriad BRACAnalysis CDx, en comparación con aquellos con mutaciones de *BRCA* identificadas usando el ensayo Foundation Medicine F1CDx.

Figura 11 Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia general – PROfound – Cohorte A



Número de pacientes en riesgo

Tableta de olaparib 300 mg dos veces al día (BID)

162 155 150 142 136 124 107 101 91 71 56 44 30 18 6 2 1 0

Enzalutamida o acetato de abiraterona

83 79 74 69 64 58 50 43 37 27 18 15 11 9 6 3 1 0

Los datos de respuesta según las mutaciones de HRR para los pacientes en el brazo con Lynparza se presentan en la Tabla 30. En el brazo comparador de las Cohortes A y B, un total de tres pacientes logró una respuesta parcial, lo que incluye a un paciente que solo tuvo una mutación en *ATM* y dos pacientes con mutaciones concurrentes (uno con *PALB2+PPP2R2A* y uno con *CDK12+PALB2*).

Tabla 30 Tasa de respuesta y duración de la respuesta según la mutación HRR en pacientes con una enfermedad medible en la línea basal en el brazo con Lynparza – PROfound (evaluación del BICR)

Mutación en HRR*	Pacientes (N = 138)	ORR confirmada [†]	
		n (%)	95% IC
Mutación única			
<i>BRCA2</i>	43	24 (56)	(40, 71)
<i>ATM</i>	30	3 (10)	(2, 27)
<i>CDK12</i>	34	2 (6)	(1, 20)
<i>BRCA1</i>	6	SD, PD (4), NE	NA
<i>CHEK2</i>	4	SD (2), PD (2)	NA
<i>BRIP1</i>	2	SD, PD	NA
<i>PALB2</i>	2	SD, PD	NA
<i>CHEK1</i>	1	PD	NA
<i>RAD51B</i>	1	SD	NA
<i>RAD51D</i>	1	PD	NA
<i>RAD54L</i>	1	SD	NA
Mutaciones concurrentes			
<i>BRCA2/CDK12</i>	2	PR, SD	NA
<i>BRCA2/ATM</i>	2	SD, SD	NA
<i>BRCA2/BARD1</i>	1	PD	NA
<i>BRCA2/CHEK2</i>	1	SD	NA
<i>CDK12/CHEK1</i>	1	SD	NA
<i>CDK12/PALB2</i>	1	PD	NA
<i>BRCA2/CDK12/CHEK2</i>	1	PD	NA
<i>BRCA2/CHEK2/RAD51D</i>	1	SD	NA

* No se incluyó a pacientes con mutaciones en *FANCL* o *RAD51C*. Tres pacientes con la mutación en *PPP2R2A* tuvieron una enfermedad medible; sin embargo, Lynparza no está indicado para los pacientes con la mutación en *PPP2R2A*.

† En los pacientes con una sola mutación en *BRCA2*, la duración mediana de la respuesta en el brazo con Lynparza (n = 24) fue de 5.6 meses (95% IC: 5.5, 9.2). En los tres pacientes en el brazo de Lynparza que respondieron y tenían una sola mutación en *ATM*, la duración de la respuesta varió de 5.8+ a 9.0 meses. En los dos pacientes en el brazo de Lynparza que respondieron y tenían una sola mutación en *CDK12*, la duración de la respuesta fue de 3.7 y 7.2 meses. + denota una respuesta continua.

PR respuesta parcial; SD enfermedad estable; PD enfermedad progresiva; NE no evaluable; NA no aplicable debido a cantidades pequeñas o falta de respuesta.

Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación BRCA en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona

La eficacia de Lynparza en el tratamiento de pacientes con mCRPC se investigó en PROpel (NCT03732820), un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que comparó la eficacia de Lynparza en combinación con abiraterona con placebo más abiraterona para pacientes con mCRPC. Los pacientes (n=796) fueron aleatorizados (1:1) para recibir tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al día en combinación con abiraterona de 1000 mg diarios (n=399) en comparación con placebo más abiraterona (n=397). Todos los pacientes recibieron prednisona o prednisolona 5 mg dos veces al día, y un análogo de GnRH u orquiectomía bilateral previa. Se excluyeron los pacientes con tratamiento previo con abiraterona. Se permitió el uso previo de docetaxel para el cáncer de próstata localizado o metastásico sensible a las hormonas (mHSPC). La aleatorización se estratificó según las metástasis (sólo óseas, viscerales u otras) y el tratamiento con docetaxel en el estadio mHSPC (sí o no). El tratamiento con Lynparza se continuó hasta la progresión radiológica objetiva de la enfermedad determinada por el investigador o toxicidad inaceptable.

El estado de la mutación del gen BRCA (BRCAm) se evaluó después de la aleatorización y antes del análisis primario mediante pruebas de tejido tumoral basadas en NGS y ctADN. Se utilizaron criterios de clasificación de BRCAm en consonancia con los ensayos aprobados por la FDA para determinar el estado de mutación somática o germinal deletérea y presuntamente deletérea de las pacientes.

La principal variable de eficacia fue la rPFS evaluada por el investigador con respecto a los criterios RECIST, versión 1.1, y del Grupo de Trabajo sobre Cáncer de Próstata (PCWG3) (hueso). La supervivencia general (OS) fue una medida de eficacia adicional.

De los 796 pacientes analizados, 85 (11%) tenían BRCAm determinado por una prueba positiva de ctADN (9%) o una prueba de tejido tumoral (6%). Entre estos 85 pacientes, la mediana de edad era de 68 años (rango de 43 a 85), y el 67% tenía 65 años o más; el 72% era de raza blanca, el 22% de raza asiática y el 2% de raza negra o afroamericana; el 66% tenía un estado de rendimiento ECOG (PS) de 0 y el 34% un ECOG PS de 1; el 25% había recibido tratamiento previo con docetaxel para el mHSPC; el 53% tenía metástasis sólo óseas, el 15% metástasis viscerales y el 32% otras metástasis.

En la población por intención de tratar (ITT) se observó una mejora estadísticamente significativa de la rPFS con Lynparza/abiraterona en comparación con placebo/abiraterona. En un análisis exploratorio en el subgrupo de 711 pacientes sin BRCAm identificado, la razón de riesgo de rPFS fue de 0.77 (IC 95%: 0.63, 0.96) y la razón de riesgo de OS fue de 0.92 (IC 95%: 0.74, 1.14), lo que indica que la mejora en la población ITT se atribuyó principalmente a los resultados observados en el subgrupo de pacientes con BRCAm.

Los resultados de un análisis exploratorio en el subgrupo de 85 pacientes en PROpel con BRCAm se resumen en la Tabla 31 y la Figura 12.

Los resultados de la evaluación BICR fueron coherentes con los resultados de la rPFS evaluados por el investigador.

Tabla 31 Resultados de eficacia - PROpel (pacientes con BRCAm)

	Lynparza/abiraterona N = 47	Placebo/abiraterona N = 38
Supervivencia sin progresión radiológica (rPFS)§		

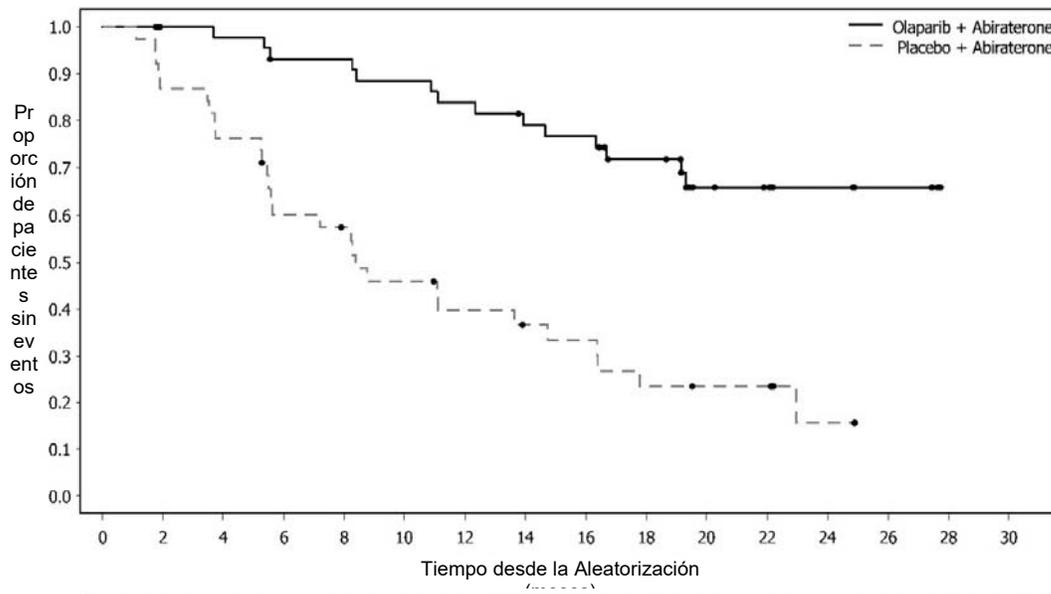
Eventos, n (%)	14 (30)	28 (74)
Mediana (IC 95%), meses	NR (NR, NR)	8 (6, 15)
Razón de riesgo (IC 95%)*	0.24 (0.12, 0.45)	
Supervivencia General (OS)		
Eventos, n (%)	13 (28)	25 (66)
Mediana (IC 95%), meses	NR (NR, NR)	23 (18, 34)
Razón de riesgo (IC 95%)*	0.30 (0.15, 0.59)	

§ Evaluado por el investigador

NR: No alcanzado

* Calculado mediante un modelo univariable de riesgos proporcionales de Cox no estratificado.

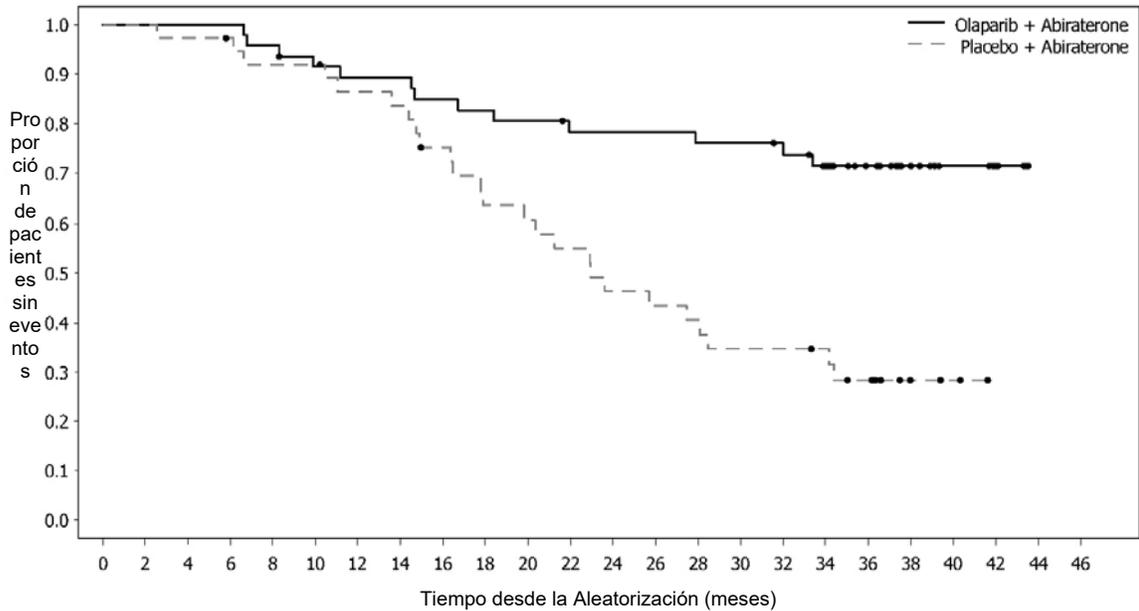
Figura 12 Curvas de Kaplan-Meier de la rPFS - PROpel (pacientes con *BRCAM*, evaluación del investigador)



Número de pacientes en riesgo

Olaparib + Abiraterone	47	44	43	40	40	38	36	33	32	27	16	14	7	5	0	0
Placebo + Abiraterone	38	33	29	22	20	16	13	11	10	7	6	6	2	0	0	0

Figura 13 Curvas de Kaplan-Meier de OS - PROpel (Pacientes con *BRCAM*)



Número de pacientes en riesgo

Olaparib + Abiraterone	47	47	47	47	45	42	41	41	39	38	37	35	35	35	34	34	33	29	21	13	8	5	0	0
Placebo + Abiraterone	38	38	37	36	34	34	31	30	26	22	21	19	16	15	14	12	12	11	8	3	2	0	0	0

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la autorización de Lynparza. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal frente a la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad (salpullido/dermatitis/ angioedema)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Eritema nodosum, erupción cutánea, dermatitis.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Almacenar este medicamento fuera del alcance y vista de los niños.

Conservar/Almacénese a temperatura no mayor de 30 °C.

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

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 29 de febrero de 2024.