

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lynparza comprimidos recubiertos 100 mg.

Lynparza comprimidos recubiertos 150 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene 100 mg de olaparib.

Cada comprimido recubierto de 150 mg contiene 150 mg de olaparib.

Para conocer los excipientes, véase la Sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado, de trompas de Falopio o peritoneal primario, con mutación en la línea germinal o somática del gen BRCA (gBRCAm o sBRCAm), recientemente diagnosticado, con respuesta completa o parcial a una quimioterapia de primera línea basada en platino.
- Tratamiento de mantención de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompas de Falopio o peritoneal primario, recurrente, con respuesta completa o parcial a una quimioterapia basada en platino.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Lynparza en combinación con bevacizumab está indicado para:

- Tratamiento de mantención de pacientes adultas con cáncer avanzado epitelial de alto grado de ovario, de las trompas de Falopio o peritoneal primario que responden (de manera completa o parcial) a la quimioterapia de primera línea basada en platino con bevacizumab y cuyo tumor se asocia a un estado positivo de la deficiencia de la recombinación homóloga (HDR), ya sea por mutaciones en el gen BRCA o inestabilidad genética, detectado por un test genético apropiado.

Cáncer de mama

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- Tratamiento adyuvante de pacientes adultas con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con mutación *BRCA* que han sido tratadas previamente con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante (ver secciones 4.2 y 5.1).
- Tratamiento de pacientes adultas con cáncer de mama metastásico, HER2-negativo, con mutación de la línea germinal *BRCA* (gBRCAm), que han recibido tratamiento con quimioterapia en el entorno neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Las pacientes con cáncer de mama positivo al receptor hormonal (HR), deberían haber sido tratadas con una terapia endocrina previa o ser consideradas inapropiadas para la terapia endocrina.

Nota: Se debe seleccionar a las pacientes para la terapia, en base a un test diagnóstico que esté aprobado.

Adenocarcinoma de páncreas

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- Tratamiento de mantención de pacientes adultos con adenocarcinoma pancreático metastásico, con mutación en el gen *BRCA* en línea germinal, cuya enfermedad no ha progresado durante la quimioterapia de primera línea basada en platino por al menos 16 semanas, detectado por un test genético apropiado.

Cáncer de próstata

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración y mutaciones genéticas (germinales o somáticas) de reparación por recombinación homóloga, cuya enfermedad ha progresado después de recibir un nuevo agente hormonal, detectado por un test genético apropiado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Lynparza en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona está indicado para:

- Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

Cáncer de endometrio

Lynparza en combinación con durvalumab está indicado para:

- tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio **primario avanzado o recurrente con reparación de errores de emparejamiento competente (pMMR, por sus siglas en inglés) cuya enfermedad no ha progresado con el tratamiento de primera línea con durvalumab en combinación con carboplatino y paclitaxel.**

4.2. Posología y método de administración

El tratamiento con Lynparza debiera ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Detección de mutaciones genéticas de BRCA y otras de reparación por recombinación homóloga (HRR)

El estado de la mutación genética lo debiera determinar un laboratorio experimentado usando un método de análisis validado.

Tratamiento de mantención con monoterapia para el cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado, con mutación BRCA:

Los pacientes deben tener una confirmación de una mutación genética de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA) (identificada mediante análisis de la línea germinal o análisis tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con mutación BRCA:

Los pacientes deben tener confirmación de una mutación BRCA (identificada mediante pruebas de línea germinal o tumorales) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza.

Cáncer de mama metastásico HER-2 negativo:

Los pacientes deben tener una confirmación de una mutación BRCA (identificada mediante análisis de la línea germinal) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza.

Terapia de mantención después del tratamiento de primera línea del adenocarcinoma pancreático metastásico:

Los pacientes deben contar con la confirmación de una mutación BRCA (identificada mediante análisis de la línea germinal) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza.

Tratamiento en monoterapia del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación genética HHRR (mCRPC):

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Los pacientes deben contar con la confirmación de una mutación genética de reparación por recombinación homóloga (HRR) (usando el ADN tumoral proveniente de una muestra tisular, ctADN obtenida de una muestra plasmática o de ADN germinal proveniente de una muestra de sangre u otra muestra distinta de aquella tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estado de la mutación genética HRR lo debiera determinar un laboratorio experimentado usando un método de análisis validado.

Administración de la dosis en adultos.

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

La dosis recomendada de Lynparza como monoterapia y en combinación con **otros agentes** es 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) administrados dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. Se encuentra disponible el comprimido de 100 mg en caso de una reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantención con monoterapia para el cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado con mutación BRCA: Las pacientes pueden continuar el tratamiento durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años debieran interrumpir el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, que en opinión del médico tratante puede derivar beneficios adicionales a partir del tratamiento continuo, pueden tratarse por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible al platino: Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantención combinado con bevacizumab para el cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Las pacientes pueden continuar el tratamiento durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad. Las pacientes con respuesta completa (sin evidencia radiológica de la enfermedad) debieran suspender el tratamiento a los 2 años. Las pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, que en opinión del médico tratante puede derivar en beneficios adicionales a partir del tratamiento continuo con Lynparza, pueden seguir con la terapia por más de 2 años. Al usar Lynparza en combinación con bevacizumab, consulte la Información de Prescripción de bevacizumab en la que podrá ver la dosis recomendada (ver sección 5.1).

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutación BRCA: Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un total de 1 año, o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero. Los pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos deben continuar el tratamiento simultáneo con la terapia endocrina según las pautas locales.

Cáncer de mama metastásico HER2 negativo: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta progresión de la enfermedad subyacente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Tratamiento de mantención después de la terapia de primera línea para el adenocarcinoma pancreático metastásico: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta progresión de la enfermedad subyacente.

Tratamiento en monoterapia del cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, con mutación genética de reparación por recombinación homóloga (HRR): Se recomienda que el tratamiento continúe hasta progresión de la enfermedad subyacente.

Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona: Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Cuando se utilice Lynparza en combinación con abiraterona, consulte la Información de prescripción de abiraterona para obtener información sobre la dosificación recomendada (ver sección 5.1).

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente con reparación de errores de emparejamiento competente: Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presente una toxicidad inaceptable. [Cuando se utilice Lynparza en combinación con durvalumab, consulte la información sobre la dosis recomendada en la ficha técnica de durvalumab (ver sección 5.1).]

Dosis olvidada o faltante

Si un paciente se salta una dosis de Lynparza debe tomar su próxima dosis normal en la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar una reducción de la dosis.

La reducción recomendada de la dosis es a 250 mg (1 comprimido de 150 mg y 1 comprimido de 100 mg) tomados dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

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

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debiera considerar el uso de agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción de dosis recomendada de Lynparza es a 100 mg (1 comprimido de 100 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción de dosis recomendada de Lynparza es a 150 mg (1 comprimido de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

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

Poblaciones especiales de pacientes

Niños o adolescentes:

Lynparza no está indicado para su uso en pacientes pediátricos ya que no se ha determinado la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada (>65 años):

No es necesario un ajuste de la dosis de inicio en los pacientes de edad avanzada. Existen escasos datos clínicos en pacientes de 75 años de edad o más.

Insuficiencia renal:

En el caso de pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis recomendada de Lynparza es 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). No se recomienda el uso de Lynparza en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal (clearance de creatinina $\leq$ 30 ml/min), ya que no se ha estudiado la seguridad y farmacocinética en estos pacientes. Se puede administrar Lynparza a pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática:

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

Método de administración

Para uso oral. Los comprimidos de Lynparza debieran tragarse enteros, sin masticarlos, molerlos, disolverlos ni dividirlos. Los comprimidos de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
- Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

4.4. Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o resultados de laboratorio de eventos generalmente leves o moderados (CTCAE grado 1 o 2) de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia. **Se han notificado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) (ver sección 4.8) y/o anemia hemolítica autoinmune (AIHA) cuando se ha utilizado Lynparza en combinación con durvalumab.**

Los pacientes no debieran iniciar el tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por la terapia previa contra el cáncer (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos debieran ser de Grado $\leq$ grado 1 según los CTCAE. Se recomienda durante los primeros 12 meses de tratamiento y luego de manera periódica realizar análisis basales, seguido por controles mensuales de los recuentos sanguíneos en busca de cambios clínicamente significativos en cualquiera de los parámetros durante el tratamiento (ver la sección 4.8).

Si un paciente presenta toxicidad hematológica severa o dependencia a transfusión de sangre se debiera interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar un análisis hematológico adecuado. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de la interrupción de la dosis de Lynparza se recomienda efectuar un análisis de médula ósea o un análisis citogenético de la sangre. **Si se confirma PRCA o AIHA, se debe suspender el tratamiento con Lynparza y durvalumab.**

Síndrome mielodisplásico (MDS)/Leucemia mieloide aguda (AML)

La incidencia de MDS/AML en pacientes tratados en estudios clínicos con Lynparza como monoterapia, incluyendo un seguimiento de la supervivencia a largo plazo, fue $<1,5\%$, con una incidencia mayor en pacientes con cáncer de ovario, *BRCAm* en recaída sensible a platino que habían recibido al menos dos líneas de quimioterapias basadas en platino y que fueron sometidas a seguimiento hasta por 5 años (ver la sección 4.8). La mayoría de los eventos tuvo un desenlace fatal. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que presentaron MDS/AML varió desde < 6 meses a > 4 años. Todos los pacientes tenían factores potenciales contribuyentes para el desarrollo de MDS/AML y habían recibido previamente quimioterapia con agentes con platino. Muchos habían recibido también otros tratamientos que dañan el ADN. La mayoría de los reportes fueron de portadores de la mutación de la línea germinal *BRCA* (*gBRCAm*) y algunos de los pacientes tenían antecedentes de más de una neoplasia primaria o de displasia de la médula ósea. Si se confirma la presencia de MDS o AML mientras se está bajo tratamiento con Lynparza se recomienda discontinuar Lynparza y tratar al paciente adecuadamente.

Eventos tromboembólicos venosos

Se han producido eventos tromboembólicos venosos, incluida la embolia pulmonar, en pacientes tratados con Lynparza y no tenían un patrón clínico consistente. Se observó una mayor incidencia en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que también recibieron terapia de privación de andrógenos, en comparación con otras indicaciones aprobadas (ver sección 4.8).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Supervise a los pacientes en busca de signos y síntomas clínicos de trombosis venosa y embolia pulmonar y trátelos según corresponda desde el punto de vista médico.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis pacientes tratados con Lynparza como monoterapia en estudios clínicos (ver sección 4.8). Cuando Lynparza se utilizó en estudios clínicos en combinación con otras terapias ha habido eventos con un resultado fatal. Si los pacientes presentan síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico alterado a nivel torácico, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar de inmediato una investigación de los síntomas. Si se confirma la neumonitis se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y el paciente debe ser tratado adecuadamente.

Lesión Hepática Inducida por Medicamentos

Se han notificado casos raros de lesión hepática inducida por medicamentos (DILI) en pacientes tratados con Lynparza en el contexto post-comercialización (ver sección 4.8). Si se sospecha DILI, se debe interrumpir el tratamiento. Si se confirma DILI, se debe suspender el tratamiento.

Toxicidad embriofetal

Basado en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría provocar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han demostrado que el olaparib causa efectos adversos en la supervivencia embrionaria y fetal e induce malformaciones mayores a nivel fetal con exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis recomendada en seres humanos de 300 mg dos veces al día.

No se debiera tomar Lynparza durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se le debiera informar acerca del peligro potencial para el feto. A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Lynparza y durante 6 meses después de recibir la última dosis de este medicamento. Se debe aconsejar a los pacientes varones y a sus parejas mujeres en edad fértil que deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Lynparza y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza (ver sección 4.6).

Lactancia materna

La excreción de olaparib en la leche no se ha estudiado en animales ni en madres que están amamantando. A las madres en periodo de lactancia se les aconseja no amamantar a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y durante un mes después de recibir la última dosis de Lynparza (ver sección 4.6).

Interacciones con otros medicamentos

No se recomienda la administración conjunta de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (ver sección 4.5). Si se debe administrar conjuntamente un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza (ver sección 4.2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

No se recomienda la administración concomitante de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En el caso de que un paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico debe ser consciente de que la eficacia de Lynparza puede reducirse sustancialmente (ver sección 4.5).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios clínicos del olaparib en combinación con otros agentes antineoplásicos, incluidos los agentes dañinos para el ADN, indican una potenciación y prolongación de la toxicidad mielosupresora. La dosis recomendada de Lynparza como monoterapia no es adecuada para la combinación con agentes antineoplásicos mielosupresores.

Efectos de otros medicamentos sobre olaparib

Inhibidores potentes y moderados de CYP3A

CYP3A4/5 son las isoenzimas predominantemente responsables de la eliminación metabólica del olaparib. La coadministración de olaparib con un inhibidor de CYP3A (itraconazol) aumentó la C_{max} de olaparib en un 42% y aumentó el AUC en un 170%. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Lynparza con itraconazol así como con otros inhibidores potentes de CYP3A tales como, entre otros, telitromicina, claritromicina, inhibidores de proteasa reforzados con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir y telaprevir (ver sección 4.4).

El modelamiento farmacocinético basado en la fisiología (PBPK) ha demostrado que los inhibidores moderados alterarán el clearance del olaparib y, por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Lynparza con inhibidores moderados de la CYP3A, como la ciprofloxacina, la eritromicina, el diltiazem, el fluconazol y el verapamilo (ver sección 4.4).

Si se deben administrar concomitantemente inhibidores potentes o moderados de CYP3A, se debiera reducir la dosis de Lynparza (ver la sección 4.2).

También se recomienda no consumir jugo de pomelo mientras se encuentre recibiendo terapia con Lynparza ya que se trata de un inhibidor de la CYP3A.

Inductores potentes y moderados de CYP3A

La coadministración de olaparib con un inductor potente de CYP3A (rifampicina) disminuyó la C_{max} del olaparib en un 71% y el AUC en un 87%. Por lo tanto, es posible que los inductores de CYP3A puedan disminuir sustancialmente la eficacia clínica del Lynparza y como tal, no se recomienda el uso concomitante de inductores fuertes como, entre otros, fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital y Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) junto con Lynparza (ver sección 4.4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

El modelamiento PBPK ha demostrado que los inductores moderados de CYP3A disminuirán el AUC de olaparib en aproximadamente un 60% y, por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Lynparza con inductores moderados de CYP3A, tales como, entre otros, bosentán, etravirenz, etravirina, modafinilo y nafcilina. Si se debe administrar conjuntamente un inductor moderado de CYP3A, el médico debe estar consciente de la posibilidad de que disminuya la eficacia de Lynparza (ver sección 4.4).

Efecto de olaparib sobre otros medicamentos

Interacciones CYP

Tanto la inducción como la inhibición de la CYP3A4 se han demostrado *in vitro*, sin embargo, las simulaciones de PBPK y los datos clínicos sugieren que el efecto neto del olaparib *in vivo* es una débil inhibición de la CYP3A. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combinan con Lynparza sustratos sensibles de CYP3A o sustratos con un margen terapéutico estrecho (por ejemplo, simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides del ergot, fentanilo, pimozida, sirolimus, tacrolimus y quetiapina). Se recomienda un seguimiento clínico adecuado para los pacientes que reciben concomitantemente Lynparza con sustratos de CYP3A con un margen terapéutico estrecho.

Se ha demostrado *in vitro* la inducción de CYP1A2 y 2B6, donde CYP2B6 tiene la mayor probabilidad de ser inducida en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, la coadministración de Lynparza podría reducir la exposición a sustratos de estas enzimas metabólicas.

Interacciones con el transportador de fármaco

También se ha demostrado que olaparib es un inhibidor *in vitro* de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida, sin embargo, no puede excluirse que Lynparza pueda aumentar la exposición a sustratos de OATP1B1 (por ej., bosentán, glibenclamida, repaglinida, estatinas y valsartán), OCT1 (por ej., metformina), OCT2 (por ej., creatinina sérica), OAT3 (por ej., furosemida y metotrexato), MATE1 (por ej., metformina y cisplatino) y MATE2K (por ej., metformina). En particular, se debe tener precaución al momento de administrar Lynparza en combinación con cualquier estatina.

4.6. Embarazo y lactancia

No se debiera usar olaparib durante el embarazo debido al potencial teratogénico y genotóxico de este medicamento. Las parejas mujeres de pacientes hombres que toman Lynparza también debieran evitar el embarazo. No se han conducido estudios en mujeres embarazadas (ver sección 5.3).

Si una paciente mujer o la pareja mujer de un paciente hombre que recibe Lynparza queda embarazada, ella debiera ser advertida respecto del peligro potencial para el feto o el riesgo potencial de un aborto espontáneo (ver sección 4.4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Anticoncepción y pruebas de embarazo

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante la terapia y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Lynparza (ver sección 4.4). Se debe realizar una prueba de embarazo a todas las mujeres en edad fértil antes del tratamiento, y a intervalos regulares durante el tratamiento, así como hasta un mes después de recibir la última dosis.

No se sabe si olaparib o sus metabolitos están presentes en el líquido seminal. Los pacientes varones deben usar un preservativo (condón) durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza cuando tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer en edad fértil. Las parejas femeninas de los pacientes masculinos también deben usar un método anticonceptivo efectivo si tienen potencial para procrear (ver sección 4.4). Los pacientes varones no deben donar semen durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No existen datos acerca del uso de Lynparza en mujeres que están amamantando. La excreción de olaparib en la leche no se ha estudiado en animales ni en madres que están amamantando. No se puede excluir un riesgo para el recién nacido que es amamantado. A las madres que están amamantando se les aconseja no hacerlo durante el tratamiento con Lynparza y durante un mes después de recibir la última dosis (ver sección 4.4).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios para determinar los efectos del olaparib sobre la capacidad para conducir y operar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento con Lynparza, se ha reportado astenia, fatiga y mareos y los pacientes que presentan estos síntomas deben tener precaución al conducir o usar máquinas.

4.8. Efectos no deseados**Resumen general de reacciones adversas medicamentosas**

Lynparza se ha asociado con hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos generalmente de intensidad leve o moderada (grado 1 ó 2 de la CTCAE) y que generalmente no requiere la discontinuación del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas medicamentosas observadas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en los datos combinados provenientes de 4499 pacientes con tumores sólidos tratados con Lynparza como monoterapia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en ensayos clínicos finalizados con pacientes que recibieron Lynparza como monoterapia y en los que se conoce la exposición de los pacientes. Las reacciones adversas medicamentosas están organizadas según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) del MedDRA y luego por término preferido del MedDRA en la Tabla 1. Dentro de cada SOC, los términos preferidos se ordenan por frecuencia decreciente y luego por gravedad decreciente. Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); y muy raras ($< 1/10.000$), incluidos los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones Adversas Medicamentosas Informadas en Estudios Clínicos de Lynparza en monoterapia.

SOC del MedDRA	Término del MedDRA	CIOMS descriptor/ Frecuencia Total (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE de grado 3 o superior
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Síndrome mielodisplásico (MDS)/Leucemia mieloide aguda (AML)	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuente	Muy frecuente
	Neutropenia ^a	Muy frecuente	Frecuente
	Leucopenia ^a	Muy frecuente	Frecuente
	Trombocitopenia ^a	Frecuente	Frecuente
	Linfopenia ^a	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad ^a	Poco frecuente	Raro
	Angioedema*	Raro	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente	Poco frecuente
	Cefalea	Muy frecuente	Poco frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ^a	Muy frecuente	Poco frecuente
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuente
	Neumonitis ^a	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos Gastrointestinales	Vómitos	Muy frecuente	Frecuente
	Diarrea	Muy frecuente	Poco frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

SOC del MedDRA	Término del MedDRA	CIOMS descriptor/ Frecuencia Total (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE de grado 3 o superior
	Náuseas	Muy frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente	Raro
	Estomatitis ^a	Frecuente	Poco frecuente
	Dolor en la zona superior del abdomen	Frecuente	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema ^a	Frecuente	Poco frecuente
	Dermatitis ^a	Poco frecuente	Raro
	Eritema nudoso	Raro	-
Trastornos Generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuente	Frecuente
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	<u>Lesión hepática inducida por fármacos*</u>	<u>Raro</u>	<u>:</u>
Exploraciones complementarias	Aumento de la creatinina sanguínea	Frecuente	Raro
	Alza del volumen celular medio	Poco frecuente	-
Trastornos Vasculares	Tromboembolismo venoso ^a	Frecuente	Frecuente

^a MDS/AML incluye términos preferentes (PT) de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide. Anemia incluye PTs de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, anemia normocítica y disminución del recuento de eritrocitos.

Neutropenia incluye los PTs de neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y disminución del recuento de neutrófilos.

Leucopenia incluye los PTs de leucopenia y disminución del recuento de leucocitos.

Trombocitopenia incluye los PTs de disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

Linfopenia incluye los PTs de disminución del recuento de linfocitos, y linfopenia.

La hipersensibilidad incluye los PTs de hipersensibilidad al fármaco e hipersensibilidad.

Tos incluye los PTs de tos y tos productiva.

La disnea incluye los PTs de disnea y disnea de esfuerzo.

La neumonitis incluye los PTs de neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis intersticial aguda, neumonía eosinofílica, neumonía eosinofílica aguda y neumonitis por hipersensibilidad.

Disgeusia incluye PTs de disgeusia y trastorno del gusto.

La estomatitis incluye los PTs de úlcera aftosa, úlcera bucal y estomatitis.

Exantema incluye los PT de exantema, exantema eritematoso, exantema macular, exantema máculopapular, exantema papular y exantema prurítico.

Dermatitis incluye los PTs de dermatitis y dermatitis alérgica.

Tromboembolismo venoso incluye PTs de embolia, embolia pulmonar, trombosis, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena cava y trombosis venosa. * De acuerdo con aquello observado en el contexto posterior a la comercialización.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Cuando Lynparza se usa en combinación con bevacizumab para el cáncer de ovario (n = 535), en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el cáncer de próstata (n = 469), o en combinación con durvalumab después del tratamiento con durvalumab en combinación con quimioterapia basada en platino para el cáncer de endometrio (N = 238), el perfil de seguridad es generalmente consistente con el de las terapias individuales cuando se usan en ensayos clínicos en la dosis recomendada.

Se ha identificado la siguiente reacción adversa adicional en un ensayo clínico con pacientes que recibieron Lynparza en combinación con durvalumab:

Tabla 2 Reacciones adversas adicionales al medicamento notificadas en un ensayo clínico con Lynparza en combinación con durvalumab

<u>SOC del MedDRA</u>	<u>Término del MedDRA</u>	<u>CIOMS descriptor/ Frecuencia Total (Todos los grados de CTCAE)</u>	<u>Frecuencia de CTCAE de grado 3 o superior</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	<u>Aplasia pura de glóbulos rojos</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome mielodisplásico (MDS)/Leucemia mieloide aguda (AML)

En los estudios clínicos, con todas las medicaciones, se observó MDS/AML con poca frecuencia en pacientes en tratamiento y durante los 30 días de seguimiento de la seguridad, y <1,5% en cualquier momento después de iniciada la terapia con olaparib, incluyendo casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo de la supervivencia general.

En pacientes con cáncer de ovario BRCAm en recaída y sensible a platino que habían recibido al menos dos líneas de quimioterapia previa basada en platino y que también recibieron el tratamiento del estudio hasta progresión de la enfermedad (estudio SOLO2 con olaparib durante ≥ 2 años en el 45% de las pacientes), la incidencia de MDS/AML fue de un 8% en aquellas pacientes que recibieron olaparib y de 4% en pacientes que recibieron placebo en los 5 años de seguimiento. En el grupo que recibió olaparib, 9 de cada 16 casos de MDS/AML ocurrieron después de la discontinuación de olaparib durante el seguimiento de la supervivencia. La incidencia de MDS/AML se observó en el contexto de la supervivencia total extendida en el grupo con olaparib y la aparición tardía de MDS/AML. El riesgo de MDS/AML permanece en <1,5% a los 5 años de seguimiento en el contexto de primera línea

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

cuando se está entregando tratamiento de mantención con olaparib, después de una línea de quimioterapia basada en platino durante una duración de 2 años.

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 ó 2 de la CTCAE), sin embargo, hay informes de eventos de grado 3 de la CTCAE y superiores. La anemia fue la reacción adversa más frecuente de grado CTCAE ≥ 3 reportada en estudios clínicos con la primera aparición generalmente informada en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre el olaparib y la disminución de la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza en monoterapia, la incidencia de las desviaciones (disminuciones) de grado CTCAE ≥ 2 respecto del valor basal en la hemoglobina fue de 21%, neutrófilos absolutos 17%, plaquetas 5%, linfocitos 26% y leucocitos 19% (todos los porcentajes aproximados).

La incidencia de alzas en el volumen corpuscular medio desde un valor basal bajo o normal a un valor por sobre el límite superior normal fue aproximadamente de 51%. Los niveles parecieron volver a la normalidad después de la discontinuación del tratamiento y no se observó que presentaran alguna consecuencia clínica.

Se recomienda realizar análisis basales, seguidos de un monitoreo mensual de los recuentos sanguíneos completos durante los primeros 12 meses de tratamiento, y luego periódicamente, para monitorear los cambios significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento, lo que podría requerir una interrupción o reducción de la dosis y/o un tratamiento adicional (ver secciones 4.2 y 4.4).

Otros resultados de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza en monoterapia, la incidencia de cambios (alzas) de grado CTCAE ≥ 2 respecto del valor basal en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 11%. Datos provenientes de un estudio doble ciego, controlado con placebo, mostraron una mediana de aumento de hasta 23% respecto del valor basal permaneciendo constante con el paso del tiempo y volviendo a valores basales después de la discontinuación del tratamiento, sin evidencia de secuelas clínicas. Un 90% de los pacientes tenía valores basales de creatinina de grado 0 según CTCAE y 10% tenían valores basales de grado 1 según CTCAE.

Náuseas y vómitos

Las náuseas se reportaron de manera muy temprana, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Los vómitos se reportaron generalmente de manera muy temprana, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. En la mayoría de los pacientes, las náuseas como los vómitos fueron intermitentes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Informe de efectos secundarios

Si presenta algún efecto secundario, informe a su médico, químico-farmacéutico o enfermera. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este folleto. También puede informar directamente los efectos secundarios a través del correo electrónico: farmacovigilanciachile@astrazeneca.com.

4.9. Sobredosis

No se han determinado los síntomas de una sobredosis y no existe un tratamiento específico en caso de una sobredosis de Lynparza. En caso de una sobredosis, los médicos debieran seguir las medidas de apoyo generales y tratar los síntomas del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

Las PARP son necesarias para la reparación eficiente de las rupturas de hebra única de ADN y un aspecto importante de la reparación inducida por PARP requiere que después de la modificación de la cromatina, la PARP se modifique a sí misma y se disocie del ADN para facilitar las enzimas que reparan por escisión de la base (BER). Cuando el olaparib se une al sitio activo de PARP asociada a ADN impide la disociación de la PARP y la atrapa en el ADN, bloqueando por tanto la reparación. En células replicantes, se produce también la formación de rupturas bicatenarias (DSBs) cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN. En células normales, la ruta de reparación de recombinación homóloga (HRR) es eficaz en la reparación de estas DSBs de ADN. En las células cancerosas deficientes en HR, la reparación de estos DSB de ADN se ve afectada. Las células cancerosas pueden llegar a ser deficientes de HR debido a la inactivación de genes con un rol directo o indirecto sobre la HRR, tales como BRCA1/2, ATM, CDK12 y otras. En vez de esto, se activan rutas alternativas y con propensión al error, tal como la ruta clásica de unión de extremos no homólogos (NHEJ), conducente a un aumento en la inestabilidad genómica. Después de un número de rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar los niveles no tolerables y resultar en la muerte de células cancerosas, ya que las células cancerosas ya tienen una alta carga de daño en el ADN comparado con las células normales. En ausencia de mutaciones deletéreas en los genes HRR clave, la ruta HRR puede estar comprometida por otros mecanismos, aunque la aberración causante y la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

penetración no han sido totalmente elucidadas. La ausencia de una ruta HRR totalmente funcional es una de los determinantes clave de la sensibilidad al platino en cáncer de ovario y otras neoplasias malignas.

En modelos *in vivo* con deficiencia de *BRCA*, la administración de olaparib después del tratamiento con platino resultó en un retardo de la progresión tumoral y un aumento de la supervivencia total comparado con solo el tratamiento con platino, que se correlacionó con el período de tratamiento de mantención con olaparib.

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

Datos clínicos:

Tratamiento de mantención para el cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado

(D0816C00001) en pacientes con cáncer avanzado, recientemente diagnosticado, con una mutación *BRCA*

SOLO1 fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase III que comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con Lynparza (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] dos veces al día) con placebo en el cáncer de ovario avanzado (FIGO Etapa III-IV) de alto grado, seroso o endometriode, con mutación *BRCA* (*BRCAm*). El estudio aleatorizó a 391 pacientes (aleatorización 2:1: 260 con olaparib y 131 con placebo) que respondieron (CR [respuesta completa] o PR [respuesta parcial]) después de completar una quimioterapia de primera línea con platino. Los pacientes fueron estratificados por respuesta a la quimioterapia de primera línea con platino (CR o PR). El tratamiento se continuó durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad subyacente. Para los pacientes que permanecieron en respuesta clínica completa (es decir, sin evidencia radiológica de enfermedad), la duración máxima del tratamiento fue de 2 años; sin embargo, los pacientes que tenían evidencia de enfermedad que permaneció estable (es decir, sin evidencia de progresión de la enfermedad) pudieron continuar recibiendo Lynparza más allá de 2 años.

Los pacientes con mutaciones del *BRCA* se identificaron a partir de una prueba de línea germinal en sangre mediante una prueba local o bien una prueba centralizada (es decir, una prueba Myriad Integrated BRACAnalysis®, Myriad BRACAnalysis CDx®, o bien prueba China BGI) o a partir del análisis de una muestra tumoral mediante una prueba local. El estatus *BRCAm* de todos los pacientes fue confirmado siempre que fue posible usando la prueba Myriad Integrated BRACAnalysis®, la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

prueba Myriad BRACAnalysis CDx® o el Ensayo de Estudio Clínico llamado Foundation Medicine FoundationOne CDx®.

Había 389 pacientes que presentaban línea germinal *BRCAm* y 2 presentaban *BRCAm* en SOLO1.

En general, las características demográficas y basales estuvieron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento con olaparib y con placebo. La mediana de la edad era de 53 años en ambos grupos. El cáncer de ovario era el tumor primario en el 85% de los pacientes. El tipo histológico más frecuente fue seroso (96%), la histología endometriode fue reportada en el 2% de las pacientes. La mayoría de los pacientes tenían un estatus de desempeño ECOG de 0 (78%). Todos los pacientes habían recibido terapia de primera línea basada en platino; la respuesta a la quimioterapia previa con platino fue completa en el 82% y parcial en el 18% de los pacientes. El 93% de los pacientes fueron aleatorizados dentro de 8 semanas desde su última dosis de quimioterapia basada en platino.

La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión (PFS), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión determinada por la evaluación del investigador mediante el uso de los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1.1 modificados, o la muerte. Las variables secundarias de eficacia incluyeron el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la segunda progresión o muerte (PFS2), la supervivencia general (OS), el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el primer tratamiento posterior contra el cáncer o muerte (TFST) y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). Los pacientes tuvieron evaluaciones tumorales al inicio y cada 12 semanas durante 3 años, y luego cada 24 semanas en relación con la fecha de aleatorización, hasta una progresión radiológica objetiva de la enfermedad.

El estudio demostró una mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la PFS determinada por los investigadores para olaparib comparado con placebo, con una "hazard ratio" (HR) de 0,30 (CI del 95%: 0,23 a 0,41; $p < 0,0001$; la mediana no se alcanzó para olaparib versus 13,8 meses para placebo). Según las estimaciones de Kaplan -Meier, la proporción de pacientes que estaban sin progresión a los 12, 24 y 36 meses fue de 88%, 74% y 60% para olaparib versus 51%, 35% y 27% para placebo; la mediana del tiempo de seguimiento fue de 41 meses tanto para olaparib como para el tratamiento con placebo. La determinación del investigador de la PFS fue respaldada mediante una revisión radiológica cegada e independiente (BICR) de la PFS (HR de 0,28; CI del 95% 0,20 – 0,39; $p < 0,0001$; el valor mediana para olaparib no se alcanzó comparado con 14,1 meses para placebo). También se observó una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la PFS2 con una HR de 0,50 (CI del 95%: 0,35-0,72; $p=0,0002$; mediana no alcanzada para olaparib vs. 41,9 meses para placebo) indicando que el beneficio observado con olaparib continuaba evidenciándose con el uso de las terapias subsiguientes (ver Tabla 23).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Al momento del análisis de la PFS, en los pacientes tratados con olaparib se observó una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la TFST. Un análisis descriptivo realizado siete años después de la aleatorización de la última paciente demostró un beneficio clínicamente significativo en la SG que numéricamente favoreció al grupo de olaparib (Tabla 3, Figura 2).

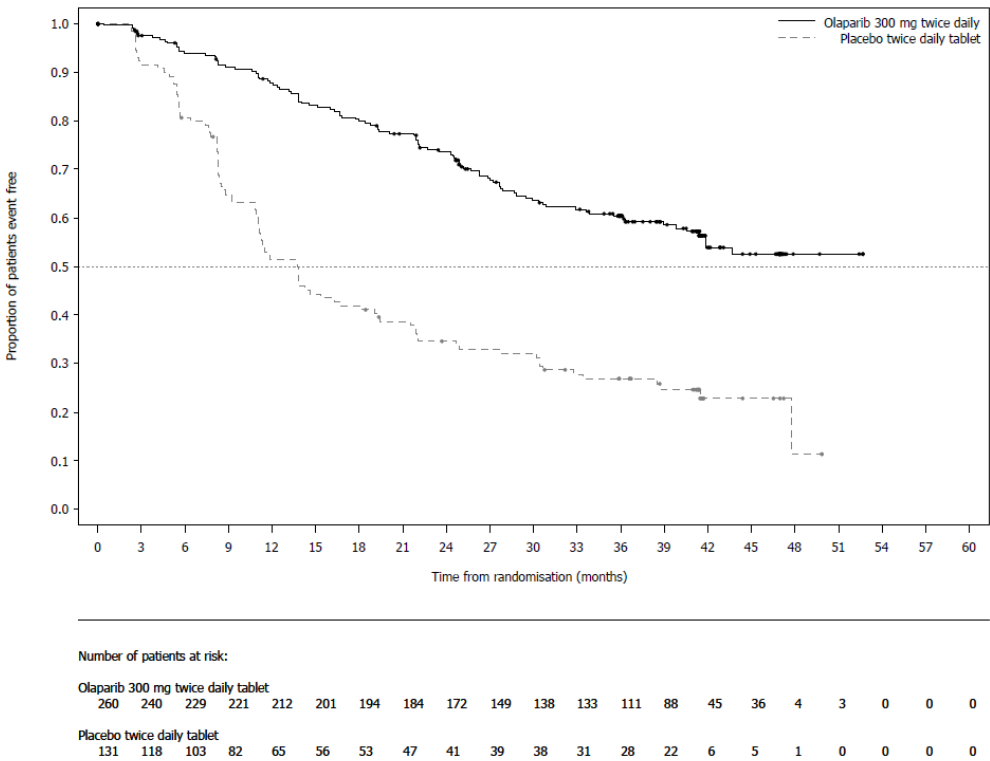
Tabla 3 **Resumen de los resultados claves de eficacia para pacientes recientemente diagnosticados con cáncer de ovario avanzado, con mutación de BRCA, en estudio SOLO1**

Olaparib 300 mg bd		Placebo
PFS (51% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Mediana del tiempo (meses)	NR	13,8
Sin progresión a los 12 meses (%) ^a	88	51
Sin progresión a los 24 meses (%) ^a	74	35
Sin progresión a los 36 meses (%) ^a	60	27
HR (CI del 95%) ^b	0,30 (0,23 - 0,41)	
valor de p (bilateral)	p<0,0001	
PFS2 (31% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Mediana del tiempo (meses)	NR	41,9
HR (CI del 95%) ^b	0,50 (0,35-0,72)	
valor de p (bilateral)	p=0,0002	
OS (38% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	84:260 (32)	65:131 (50) ^c
Mediana del tiempo (meses)	NR	75,2
Sobrevida a los 36 meses (%) ^a	84	81
Sobrevida a los 60 meses (%) ^a	73	63
Sobrevida a los 84 meses (%) ^a	67	47
HR (CI del 95%) ^b	0,55(0,40 - 0,76)	
TFST (60% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	135:260 (52)	98:131 (75)
Mediana del tiempo (meses)	64,0	15,1
HR (CI del 95%) ^b	0,37 (0,28 - 0,48)	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

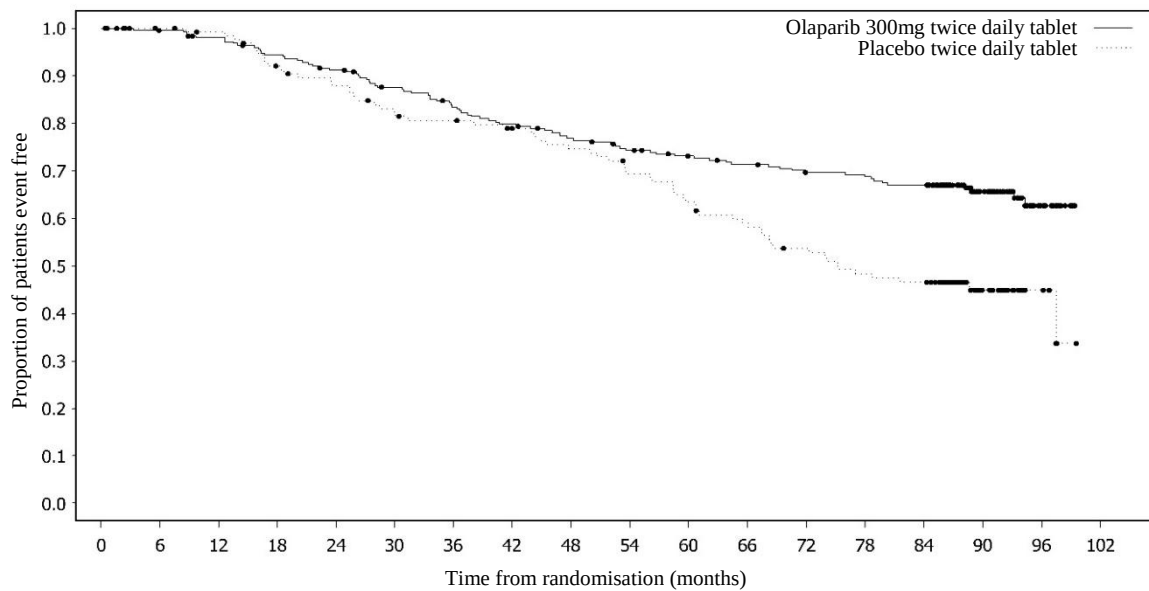
- ^a Estimados según Kaplan-Meier.
- ^b Un valor <1 es en favor de olaparib. El análisis fue llevado a cabo usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo la respuesta a una quimioterapia previa con platino (CR o PR) como covariable.
- ^c De los 97 pacientes del grupo con placebo que recibieron posteriormente terapia, 58 (60%) recibieron un inhibidor de la PARP.
- ^{bd} Dos veces al día; NR no alcanzado; IC Intervalo de confianza PFS Supervivencia libre de progresión; PFS2 Tiempo hasta la segunda progresión o muerte; SG Supervivencia global; TFST Tiempo desde la aleatorización hasta la primera terapia contra el cáncer posterior o la muerte.

Figura 1 SOLO1: Gráfico Kaplan-Meier de PFS para pacientes recientemente diagnosticadas con cáncer de ovario avanzado, con *BRCAm* (51% de madurez – evaluación por parte del investigador)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 2 SOLO1: Gráfico de KaplanMeier de la SG en pacientes recién diagnosticadas con cáncer de ovario avanzado BRCA1/2m (madurez del 38 %)



Number of patients at risk:

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

En pacientes tratadas con olaparib no se observó ninguna disminución en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) respecto del período basal durante los 24 meses de tratamiento y no hubo diferencias clínicamente significativas en HRQoL comparado con pacientes tratadas con placebo de acuerdo con aquello determinado mediante el cambio respecto del período basal en el Índice de Resultados del Estudio Clínico (TOI) de la Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer – Ovario (FACT – O).

Cáncer de ovario sensible a platino, en recaída (PSR)

La eficacia de Lynparza como tratamiento de mantención en el cáncer de ovario sensible al platino, en recaída (PSR), cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario está respaldada por 2 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes con PSR y enfermedad con mutación de BRCA (SOLO2) y en pacientes con enfermedad PSR (Estudio 19). En ambos estudios se reclutaron pacientes con PSR que mostraban respuesta luego de finalizada la quimioterapia con platino y cuya enfermedad había recurrido > 6 meses después de completada la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

penúltima quimioterapia con platino. Los pacientes no podían haber recibido previamente tratamiento con olaparib u otro inhibidor de la PARP. Los pacientes podían haber recibido previamente bevacizumab, excepto en el régimen inmediatamente anterior a la aleatorización. Los pacientes con mutaciones del BRCA se identificaron a partir de una prueba de línea germinal en sangre mediante una prueba local o bien una prueba Myriad CLIA Integrated BRACAnalysis® o a partir del análisis de una muestra tumoral mediante una prueba local o un análisis llevado a cabo por Foundation Medicine.

Además, la eficacia de Lynparza en el contexto del tratamiento de mantenimiento en cáncer de ovario PSR, de trompas de Falopio o peritoneal primario no gBRCAm también se evaluó en un estudio multicéntrico de un solo grupo (OPINION).

Estudio SOLO2 en pacientes con PSR, con una mutación BRCA

El estudio comparó la eficacia del tratamiento de mantención con Lynparza (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] dos veces al día) tomado hasta progresión de la enfermedad, con el tratamiento con placebo en 295 pacientes con cáncer de ovario PSR, seroso o endometriode, de alto grado (aleatorización 2:1= 196 con olaparib y 99 con placebo) que exhibieron respuesta (completa [CR] o parcial [PR]) luego de finalizada la quimioterapia con platino. Todos los pacientes tenían pruebas basales de mutación de línea germinal en el BRCA (gBRCAm).

El criterio primario de valoración fue la PFS determinada mediante la evaluación realizada por el investigador usando RECIST 1.1. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron PFS2, OS, TDT, TFST, TSST y HRQoL.

El estudio cumplió su objetivo principal de demostrar una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la PFS evaluada por el investigador para el olaparib comparado con placebo, con una HR de 0,30 (CI del 95%: 0,22-0,41; $p < 0,0001$; mediana de 19,1 meses para olaparib vs. 5,5 meses para placebo). La evaluación de la PFS por parte del investigador se apoyó con una revisión radiológica central independiente cegada de la PFS (HR 0,25; CI del 95%: 0,18 a 0,35; $p < 0,0001$; mediana de 30,2 meses para olaparib versus 5,5 meses para placebo). A los 2 años, un 43% de los pacientes tratados con olaparib se mantenía sin progresión comparado con solo un 15% de los pacientes tratados con placebo. También se observó una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la PFS2 con una HR de 0,50 (CI del 95%: 0,34-0,72; $p = 0,0002$; mediana no alcanzada para olaparib vs. 18,4 meses para placebo) indicando que el beneficio observado con olaparib continuaba evidenciándose con el uso de las terapias subsiguientes. En el análisis final de la OS (61% de madurez) la HR fue de 0,74 (CI del 95% 0,54-1,00; $p = 0,0537$; el valor mediana para olaparib fue de 51,7 meses comparado con 38,8 meses para placebo) lo que no alcanzó significancia estadística.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Se observó también una mejoría clínica y estadísticamente significativa en TDT, TFST y TSST en pacientes tratados con olaparib (Tabla 4).

En la Tabla 4 se presenta un resumen de los resultados claves de eficacia para las pacientes con cáncer de ovario PSR *gBRCAm* en el estudio SOLO2.

Tabla 4 **Resumen de los resultados claves de eficacia para las pacientes con cáncer de ovario PSR *gBRCAm* en SOLO2.**

Olaparib 300 mg comprimido Placebo bd		
PFS (63% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Mediana del tiempo (meses)	19,1	5.5
HR (CI del 95%) ^a	0,30 (0,22-0,41)	
valor de p (bilateral)	p<0,0001	
PFS2 (40% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Mediana del tiempo (meses)	NR	18,4
HR (CI del 95%) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
valor de p (bilateral)	p=0,0002	
OS (61% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	116:196 (59)	65:99 (66) ^b
Mediana del tiempo (CI del 95%), meses	51,7 (41,5; 59,1)	38,8 (31,4;48,6)
HR (CI del 95%) ^a	0,74 (0,54-1,00)	
valor p (bilateral)	p=0,0537	
TFST		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Mediana del tiempo (meses)	27,9	7,1
HR (CI del 95%) ^a	0,28 (0,21-0,38)	
valor de p* (bilateral)	p<0,0001	
TDT		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	112:196 (57)	86:99 (87)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Mediana del tiempo (meses)	19,4	5,6
HR (CI del 95%) ^a	0,31 (0,23-0,42)	
valor p* (bilateral)	p<0,0001	
TSST		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	68:196 (35)	60:99 (61)
Mediana del tiempo (meses)	NR	18,2
HR (CI del 95%) ^a	0,37 (0,26-0,53)	
valor p* (bilateral)	p<0,0001	

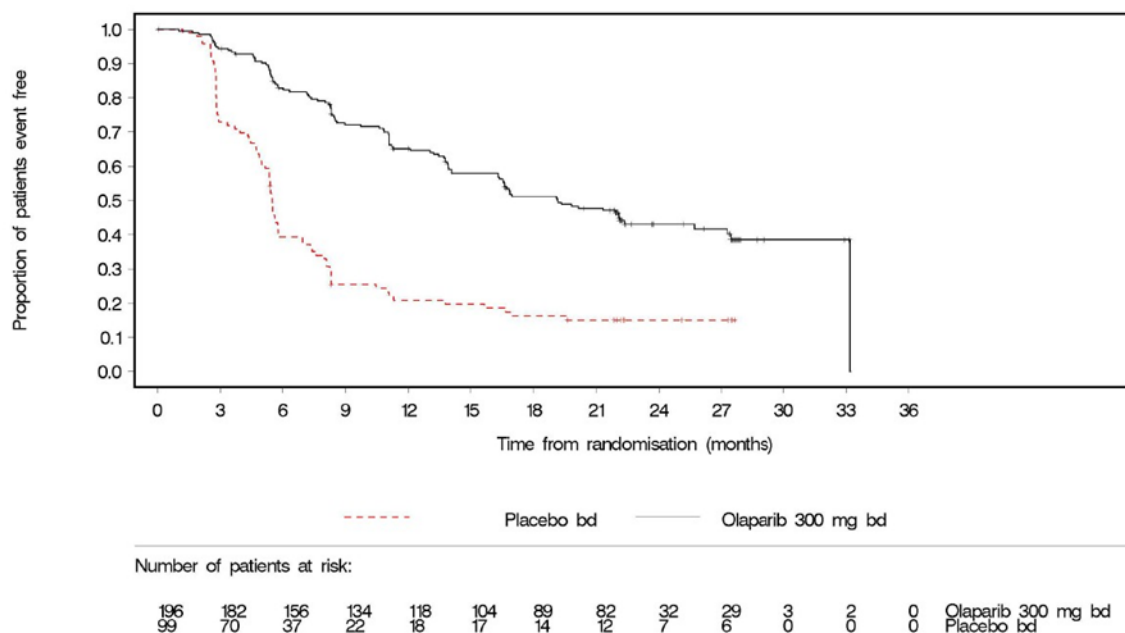
* No controlado para multiplicidad.

^a Un valor <1 es en favor de olaparib. El análisis fue llevado a cabo usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo la respuesta a una quimioterapia previa con platino (CR o PR), y el tiempo transcurrido hasta progresión de la enfermedad (>6-12 meses y >12 meses) en la penúltima quimioterapia con platino, como covariables.

^b Aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con placebo (28/99; 28,3%) recibió posteriormente un inhibidor de PARP.

bd = Dos veces al día; NR No alcanzada; OS Supervivencia total; PFS Supervivencia sin progresión; IC Intervalo de confianza; TDT Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la discontinuación del tratamiento o fallecimiento; TFST Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el inicio de la primera terapia subsiguiente o fallecimiento; PFS2 Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta una segunda progresión; TSST Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el inicio de una segunda terapia subsiguiente o fallecimiento.

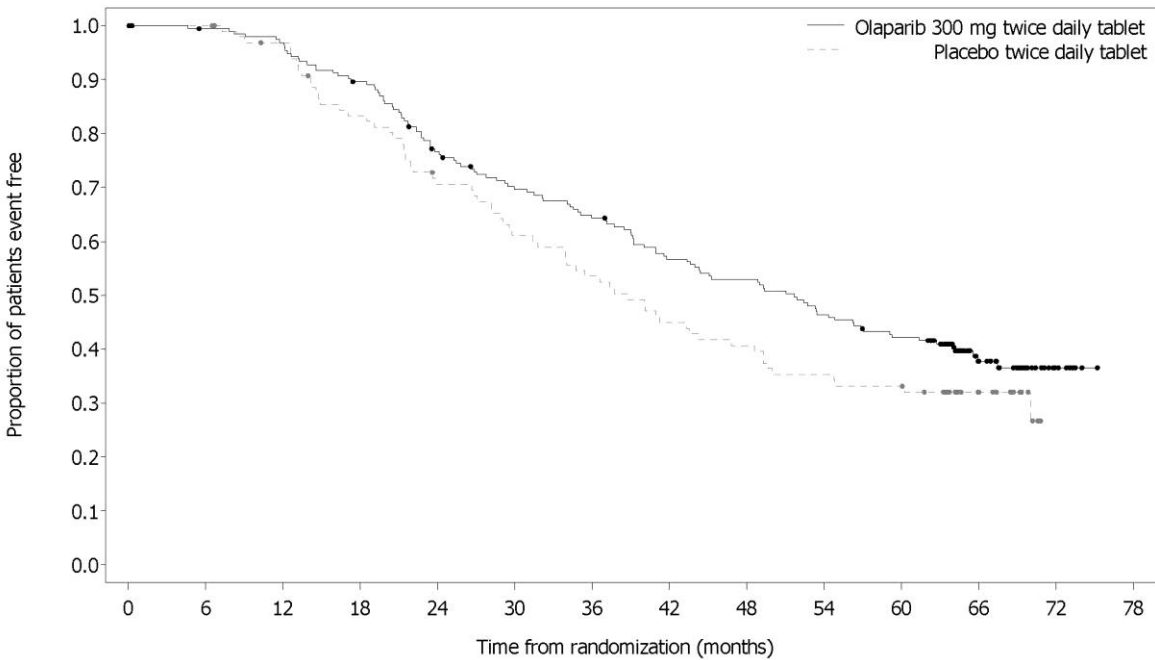
Figura 3 SOLO2: Gráfico Kaplan-Meier de PFS en pacientes con cáncer de ovario PSR gBRCAm (63% de madurez – evaluación por parte del investigador)



bd = Dos veces al día; PFS = Supervivencia sin progresión

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 4 SOLO2: Gráfico Kaplan-Meier de la OS en pacientes con cáncer ovárico PSR *gBRCAm* (61% de madurez)



Number of patients at risk:														
Olaparib 300 mg twice daily tablet	196	192	187	172	145	130	120	105	98	86	77	39	7	0
Placebo twice daily tablet	99	99	93	79	66	57	50	42	38	33	31	16	0	0

No se observó diferencia entre los grupos de tratamiento con olaparib y con placebo en lo que respecta a la HRQoL, según lo evaluado mediante el cambio respecto del valor basal en el Índice de Resultados del Estudio Clínico (TOI) de la Evaluación Funcional de la Terapia para el Cáncer – Ovárico (FACT-O) durante 12 meses (diferencia estimada – 0,03; CI del 95%: -2,191; 2,2126; p=0,9765).

Estudio 19 en pacientes con PSR

El estudio comparó la eficacia del tratamiento de mantención con Lynparza en cápsulas (400 mg [8 cápsulas de 50 mg] dos veces al día) tomado hasta progresión de la enfermedad, con el tratamiento con placebo en 265 (136 con olaparib y 129 con placebo) pacientes con PSR que mostraron respuesta (completa [CR] o parcial [PR]) luego de finalizada la quimioterapia con platino. El criterio primario de valoración fue la PFS basado en la evaluación por parte del investigador usando RECIST 1,0. Los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron OS, tasa de control de la enfermedad (DCR), HRQoL, y síntomas relacionados con la enfermedad. También se llevaron a cabo análisis exploratorios de TSFT y TSST.

El estudio cumplió su objetivo principal de demostrar una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la PFS determinada por el investigador para el olaparib comparado con placebo, con una HR de 0,35 (CI del 95%: 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediana de 8,4 meses para olaparib vs. 4,8 meses para placebo). En el análisis final (fecha de corte de los datos [DCO] 9 de mayo de 2016) de la OS con un 79% de madurez, la HR comparando olaparib con placebo fue de 0,73 (CI del 95%: 0,55-0,95; $p = 0,02138$ [no se cumplió el nivel de significancia pre-especificado de $< 0,0095$]; mediana de 29,8 meses para olaparib vs. 27,8 meses para placebo). Los valores de TFST y TSST también fueron mayores para los pacientes tratados con olaparib (Tabla 5).

Un análisis preplanificado de subgrupos previamente identificó pacientes con cáncer de ovario *BRCAm* ($n=136$, 51,3%) como el subgrupo que derivó el beneficio clínico más grande a partir de la monoterapia de mantención con olaparib. No existían estrategias vigentes de multiplicidad para los análisis de subgrupos. En los pacientes con *BRCAm*, la HR para la mejoría de la PFS fue 0,18 (CI del 95%: 0,10-0,31; $p < 0,00001$; mediana de 11,2 meses para olaparib vs. 4,3 meses para placebo). Para el criterio secundario de valoración de la OS, la HR para olaparib vs. placebo era 0,62 (CI del 95%: 0,42-0,93; $p = 0,02140$; mediana de 34,9 meses para olaparib vs. 30,2 meses para placebo). En el grupo tratado con olaparib, un 28,4% de los pacientes permaneció bajo tratamiento por ≥ 2 años y un 14,9% por ≥ 5 años. En el grupo tratado con placebo, un 8,1% de los pacientes permaneció bajo tratamiento por ≥ 2 años y un 1,6% por ≥ 5 años. Los valores de TFST y TSST también fueron mayores para los pacientes tratados con olaparib (Tabla 5).

En la Tabla 5 se presenta un resumen de los resultados claves de eficacia para todas las pacientes y las pacientes con cáncer de ovario PSR *BRCAm* en el Estudio 19.

Tabla 5 **Resumen de los resultados claves de eficacia para todas las pacientes y las pacientes con cáncer de ovario PSR *BRCAm* en el Estudio 19**

	Todas las pacientes		Con mutación <i>BRCA</i>	
	Olaparib 400 mg cápsula bd	Placebo	Olaparib 400 mg cápsula bd	Placebo
PFS – DCO 30 de junio de 2010				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)
Mediana del tiempo (meses)	8,4	4,8	11,2	4,3

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

	Todas las pacientes		Con mutación <i>BRCA</i>	
	Olaparib 400 mg cápsula bd	Placebo	Olaparib 400 mg cápsula bd	Placebo
HR (CI del 95%) ^a	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)	
valor de p [*] (bilateral)	p<0,00001		p<0,00001	
OS - DCO 9 de mayo de 2016				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^b
Mediana del tiempo (meses)	29,8	27,8	34,9	30,2
HR (CI del 95%) ^a	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)	
valor de p* (bilateral)	p=0,02138		p=0,02140	
TFST – DCO 9 de mayo de 2016				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)
Mediana del tiempo (meses)	13,3	6,7	15,6	6,2
HR (CI del 95%) ^a	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22–0,49)	
valor de p* (bilateral)	p<0,00001		p<0,00001	
TSST – DCO 9 de mayo de 2016				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	104:136 (77)	119:128 (93)	53:74 (72)	56:62 (90)
Mediana del tiempo (meses)	19,1	14,8	21,4	15,3
HR (CI del 95%) ^a	0,53 (0,40-0,69)		0,43 (0,29-0,64)	
valor de p* (bilateral)	p<0,00001		p=0,00003	

* No existían estrategias vigentes de multiplicidad para los análisis de subgrupos ni para el TFST y TSST para todas las pacientes.

^a HR= Hazard Ratio (tasa de riesgos instantáneos). Un valor <1 es en favor de olaparib. El análisis se llevó a cabo usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con factores para el tratamiento, descendencia étnica, sensibilidad al platino y respuesta a la terapia final con platino como covariables.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

- ^b Aproximadamente un cuarto de los pacientes tratados con placebo en el subgrupo con mutación *BRCA* (14/62; 22,6%) recibió posteriormente un inhibidor de PARP.
 bd = Dos veces al día; OS Supervivencia total; PFS Supervivencia sin progresión; DCO Fecha de corte de los datos; IC Intervalo de confianza; TFST Tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera terapia subsiguiente o fallecimiento; TSST Tiempo transcurrido hasta el inicio de la segunda terapia subsiguiente o fallecimiento.

Dentro de la población total, la tasa de control de enfermedades (DCR) a las 24 semanas fue de 53% y 25% para pacientes del grupo con olaparib y placebo, respectivamente, y en la población con *BRCAm* fue de 57% y 24% para pacientes del grupo con olaparib y placebo, respectivamente.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento en pacientes que reportaron síntomas o HRQoL.

Estudio OPINION en pacientes con cáncer de ovario PSR no gBRCAm

OPINION fue un estudio multicéntrico de un solo grupo que investigó olaparib (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] dos veces al día) como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario endometriode o cáncer de ovario PSR seroso de alto grado después de 2 o más líneas de quimioterapia basada en platino y que no tenía una mutación *gBRCA* nociva conocida o sospechosa de ser nociva. Se inscribieron pacientes cuya enfermedad estaba en respuesta (CR o PR) después de completar la quimioterapia basada en platino. Se inscribió un total de 279 pacientes que recibieron tratamiento con olaparib hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El criterio principal de valoración fue la PFS evaluada por el investigador según RECIST v1.1 modificado. Los criterios de valoración secundarios incluyeron OS.

Olaparib, cuando se usó como terapia de mantenimiento, demostró actividad clínica en pacientes con cáncer de ovario PSR no *gBRCAm*. En el análisis final de la supervivencia global (DCO 17 septiembre de 2021), los datos de OS tenían un 52,3% de madurez. En la Tabla 6⁵ se presenta un resumen de los hallazgos clave de eficacia en pacientes con cáncer de ovario PSR no *gBRCAm* en OPINION.

Tabla 6 **Resumen de hallazgos clave de eficacia para pacientes no gBRCAm con cáncer de ovario PSR en OPINION**

	Olaparib 300 mg bd
PFS (75% de madurez) (DCO 2 de octubre de 2020)	
Número de eventos: número total de pacientes (%)	210:279 (75,3)
Mediana de PFS (CI del 95 %), meses ^a	9,2 (7,6, 10,9)
OS (52,3% de madurez) (DCO 17 de septiembre de 2021)	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Número de eventos: número total de pacientes (%)	146:279 (52,3)
Mediana de PFS (CI del 95 %), meses ^a	32,7 (29,5, 35,3)

^a Calculado utilizando la técnica de Kaplan-Meier

Los intervalos de confianza para la mediana de PFS y OS se obtuvieron con base en el método de Brookmeyer Crowley.

bd: Dos veces al día; PFS: Supervivencia libre de progresión; OS: Supervivencia global; DCO: Corte de datos; CI: Intervalo de confianza.

Tratamiento de mantención de primera línea para el cáncer de ovario avanzado

PAOLA-1 fue un estudio clínico de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico que comparó la eficacia de Lynparza (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] dos veces al día) combinado con bevacizumab (15 mg/kilo de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas mediante una infusión intravenosa) comparado con placebo más bevacizumab para el tratamiento de mantención del cáncer avanzado, recientemente diagnosticado (Etapa III-IV FIGO), epitelial de alto grado de ovario, trompas de Falopio o peritoneal primario.

El estudio aleatorizó 806 pacientes (aleatorización 2:1 - 537 con olaparib/bevacizumab: 269 con placebo/bevacizumab) sin evidencia de la enfermedad (NED) debido a una completa resección quirúrgica o pacientes con respuesta completa (CR) o respuesta parcial (PR) después de completar la quimioterapia de primera línea basada en platino y bevacizumab. Las pacientes fueron estratificadas mediante el resultado del tratamiento de primera línea (cronología y resultado de la cirugía citorreductora y respuesta a la quimioterapia basada en platino) y mediante el estado de *tBRCAm*, determinado mediante un análisis prospectivo a nivel local. Las pacientes continuaron con bevacizumab en el contexto de mantención y con el tratamiento iniciado con Lynparza después de un mínimo de 3 semanas y hasta un máximo de 9 semanas después de su última dosis de quimioterapia. El tratamiento con Lynparza continuó durante un máximo de 2 años o hasta progresión de la enfermedad subyacente. Las pacientes que en opinión del médico tratante podrían beneficiarse a partir del tratamiento continuo con Lynparza, pudieron continuar con la terapia por más de 2 años. El tratamiento con bevacizumab tuvo una duración de hasta 15 meses, incluyendo el período de administración de la quimioterapia, y se entregó como mantención.

Las características demográficas y basales se encontraban en general bien equilibradas entre ambos grupos. En general, la mediana de la edad de las pacientes fue de 61 años. La mayoría de las pacientes de ambos grupos de tratamiento presentaban un estado de desempeño ECOG de 0 (70%). El cáncer ovárico fue el tumor primario en el 86% de las pacientes. El tipo histológico más frecuente fue el seroso (96%), la histología endometriode fue reportada en el 2% de las pacientes. En la mayor parte de las pacientes (63%) el diagnóstico fue etapa IIIC según FIGO. Todas las pacientes habían recibido terapia de primera línea basada en platino y bevacizumab. No hubo restricción sobre la base del resultado quirúrgico de las pacientes, un 65% presentaban citorreducción completa al inicio o cirugía citorreductora intermedia, y un 35% presentaban enfermedad macroscópica residual.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

La mediana de la duración del tratamiento con Lynparza fue de 17,3 meses y 15,6 meses para placebo. La mediana de la duración de la terapia con bevacizumab después de la aleatorización fue de 11,0 meses en el grupo que recibió Lynparza y de 10,4 meses para el grupo con placebo.

Tabla 7 Características demográficos y basales de las pacientes en el estudio PAOLA-1

	Olaparib/bevacizumab (n=537)	Placebo/bevacizumab (n=269)
Características tumorales		
Ubicación del tumor primario, n (%)		
Ovario	456 (85)	238 (88)
Trompas de Falopio	39 (7)	11 (4)
Peritoneal primario	42 (8)	20 (7)
Estadio según FIGO, n (%)		
III	378 (70)	186 (69)
IV	159 (30)	83 (31)
Tipo histológico, n (%)		
Seroso	519 (97)	253 (94)
Endometrioide	12 (2)	8 (3)
Células claras	2 (0,4)	0
No diferenciado	1 (0,2)	6 (2)
Otro	3 (0,6)	2 (0,7)
Resultado del tratamiento de primera línea en la selección (obtenido del programa de aleatorización)		
NED con resección macroscópica completa en una cirugía citorrreductora inicial	170 (32)	86 (32)
NED con resección macroscópica completa en una cirugía citorrreductora intermedia	166 (31)	84 (31)
NED/CR en la selección, en pacientes con resección incompleta (al inicio o cirugía citorrreductora intermedia) o sin cirugía citorrreductora	82 (15)	40 (15)
Respuesta parcial	119 (22)	59 (22)
Estado de tBRCA mediante análisis de laboratorio (obtenido del programa de aleatorización)		
Mutación deletérea	161 (30)	80 (30)
Ausencia de mutación deletérea ^a	376 (70)	189 (70)

^a Incluye análisis de pacientes discontinuados/con fracaso de tratamiento
 CR = respuesta completa; NED = sin evidencia de la enfermedad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

El principal criterio de valoración fue la supervivencia libre de progresión (PFS), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión, establecida de acuerdo con la determinación realizada por el investigador usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1 o bien la muerte. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia incluyeron el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la segunda progresión o muerte (PSF2), supervivencia total (OS), tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera terapia antineoplásica posterior o muerte (TFST) y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). En el período basal y cada 24 semanas se realizaron evaluaciones tumorales según los RECIST 1.1 (CT/MRI a las 12 semanas si se observa progresión clínica o presencia de CA125) hasta por un máximo de 42 meses o hasta progresión objetiva de la enfermedad confirmada radiológicamente.

El estudio demostró una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la PFS determinada por el investigador para olaparib/bevacizumab comparado con placebo/bevacizumab. La determinación del investigador de la PFS fue respaldada con una BICR de la PFS (HR de 0,63; CI del 95% 0,51 – 0,77, $p < 0,0001$ con una mediana de 26,1 meses para olaparib/bevacizumab *versus* 18,3 meses para placebo/bevacizumab).

El análisis final de PFS2 fue estadísticamente significativo. Aunque no se controló por multiplicidad, hubo un retraso clínicamente importante en el TFST observado en pacientes tratados con olaparib.

El análisis final de la OS (DCO 22 de marzo de 2022, madurez del 55,6 %) en la población general demostró un HR de 0,92 (IC del 95%: 0,76 a 1,12; $p=0,3947$; mediana de 56,4 meses para olaparib/bevacizumab frente a 51,6 meses para placebo/bevacizumab) que numéricamente favoreció al grupo de olaparib/bevacizumab pero no fue estadísticamente significativo. El gráfico de Kaplan Meier, Supervivencia global final (OS), (FAS; DCO 22 de marzo de 2022) (55,6 % de madurez) se muestra en la Figura 6.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Tabla 8 **Resumen de los resultados clave de eficacia para pacientes recientemente diagnosticadas con cáncer de ovario avanzado, en el estudio PAOLA-1**

	Olaparib/bevacizumab	Placebo/bevacizumab
PFS (59% de madurez) (DCO 22 de marzo de 2019)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	280:537 (52)	194:269 (72)
Mediana del tiempo (meses)	22,1	16,6
Sin progresión a los 12 meses (%) ^a	78	66
Sin progresión a los 24 meses (%) ^a	46	28
HR (CI del 95%) ^b	0,59 (0,49-0,72)	
valor p (bilateral)	p<0,0001	
PFS2 (53% de madurez) (DCO 22 de marzo de 2020)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	260:537 (48)	164:269 (61)
Mediana del tiempo (meses)	36,5	32,6
HR (CI del 95%) ^b	0,78 (0,64-0,95)	
valor p (bilateral)	p=0,0125	
OS final (55,6% de madurez) (DCO 22 de marzo de 2022)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	289:537 (54)	159:269 (59) ^b
Mediana del tiempo (meses)	56,4	51,6
HR (CI del 95%) ^b	0,92 (0,76-1,12)	
TFST (DCO 22 de marzo de 2022)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	385:537 (72)	226:269 (84)
Mediana del tiempo (meses)	24,9	18,3
HR (CI del 95%) ^b	0,64 (0,54-0,75)	
valor p* (bilateral)	p<0,0001	
TSST (DCO 22 de marzo de 2022)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	336:537 (63)	198:269 (74)
Mediana del tiempo (meses)	38,5	32,0
HR (CI del 95%) ^b	0,77 (0,65-0,92)	
valor p* (bilateral)	0,0041	
TDT (DCO 22 de marzo de 2022)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	537:537 (100)	267:269 (99)
Mediana del tiempo (meses)	17,4	16,3
HR (CI del 95%) ^b	0,87 (0,75-1,01)	
valor p* (bilateral)	0,0582	

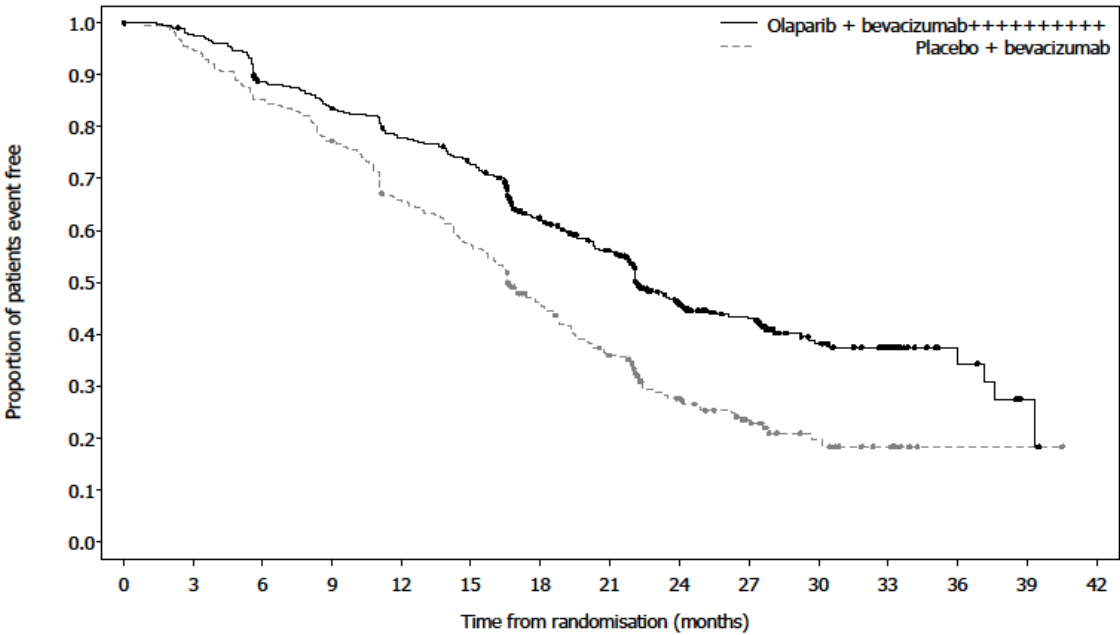
^a Estimados según Kaplan-Meier.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

- ^b Un valor <1 favorece a olaparib. El análisis se llevó a cabo usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado a través del resultado del tratamiento de primera línea en la selección y el estado del *tBRCA* en el análisis de laboratorio.
- ^{*} No controlado para multiplicidad.

CI = Intervalo de confianza; HR = Hazard ratio (tasa de riesgos instantáneos); NC = no calculable; DCO: Corte de datos

Figura 5 PAOLA-1: Gráfico Kaplan-Meier de PFS para pacientes recientemente diagnosticadas con cáncer ovárico avanzado (59% de madurez – evaluación realizado por el investigador)

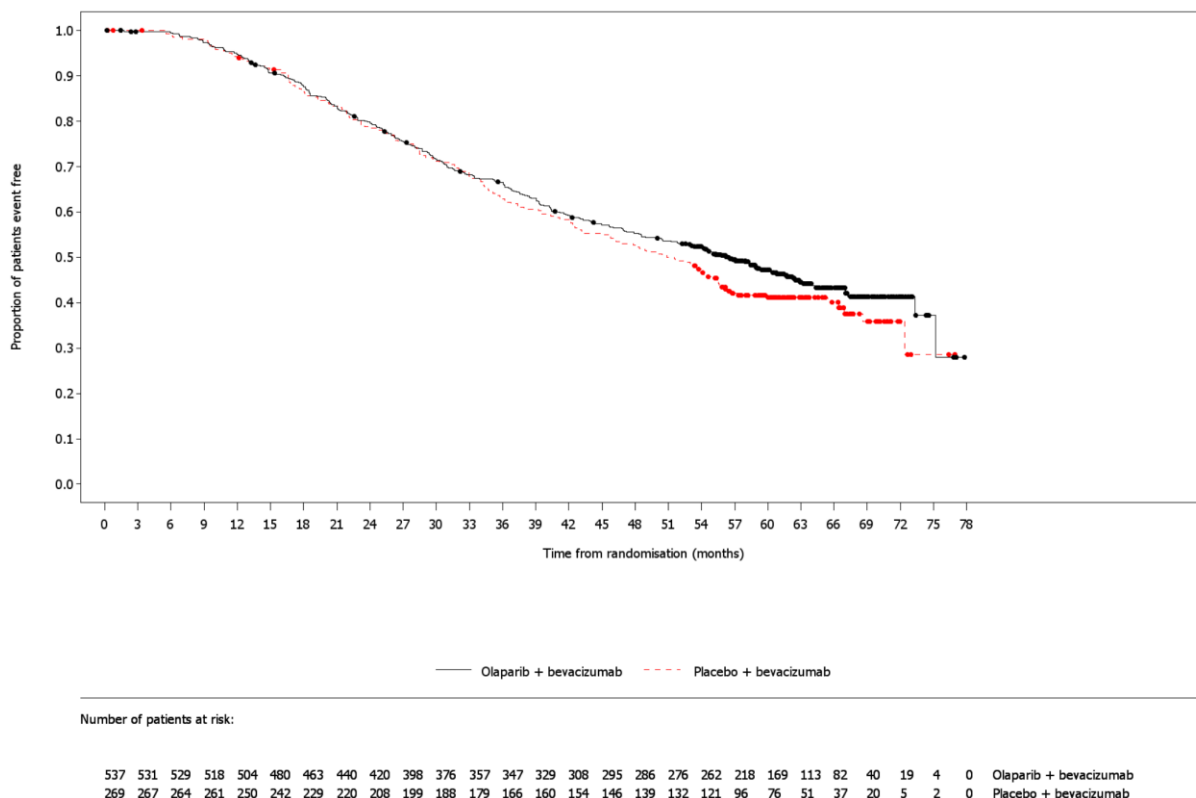


Number of patients at risk:

Olaparib + bevacizumab	537	513	461	433	403	374	279	240	141	112	55	37	12	3	0
Placebo + bevacizumab	269	252	226	205	172	151	109	83	50	35	15	9	1	1	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 6 PAOLA-1: Gráfico Kaplan-Meier, Supervivencia global final (OS), (FAS; DCO 22 de marzo de 2022) (55,6% de madurez)



DCO = Corte de datos, FAS = Conjunto de análisis completo

Análisis exploratorios de subgrupos de biomarcadores por Myriad myChoice® HRD Plus

En función de las pruebas posteriores a la aleatorización con la prueba Myriad myChoice® HRD Plus, se realizaron análisis exploratorios de subgrupos (subconjunto con estado HRD conocido N=664/806, 82% de FAS). Los resultados para el criterio principal de valoración de PFS y OS final se presentan en la Tabla 98. Hubo una mejora clínicamente significativa en el subgrupo de estado positivo de Myriad HRD (que incluye y excluye *tBRCAm*). Para aquellos pacientes clasificados como Myriad HRD negativos, no se observó ningún beneficio con la adición de olaparib a bevacizumab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Tabla 9 **Resumen de los análisis exploratorios de subgrupos en la PFS primaria (DCO, 22 de marzo de 2019) y la Supervivencia global final (OS) (DCO, 22 de marzo de 2022)**

	PFS (DCO 22 de marzo de 2019)		OS Final (DCO 22 de marzo de 2022)	
	Lynparza/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab	Lynparza/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab
Estado Positivo de HRD (incluye <i>tBRCAm</i>) (N = 387)				
Número de eventos (%)	87/255 (34,1)	92/132 (69,7)	93/255 (36,5)	69/132 (52,3)
Mediana (meses)	37,2	17,7	75,2	57,3
HR (CI de 95%)	0,33 (0,25, 0,45)		0,62 (0,45, 0,85)	
Estado Positivo de HRD (excluye <i>tBRCAm</i>) (N = 152)				
Número de eventos (%)	43/97 (44,3)	40/55 (72,7)	44/97 (45,4)	32/55 (58,2)
Mediana (meses)	28,1	16,6	No alcanzado	52,0
HR (CI de 95%)	0,43 (0,28, 0,66)		0,71 (0,45, 1,13)	
Estado Negativo de HRD (N = 277)				
Número de eventos (%)	145/192 (75,5)	66/85 (77,6)	141/192 (73,4)	59/85 (69,4)
Mediana (meses)	16,6	16,2	36,6	40,4
HR (CI de 95%)	1,00 (0,75, 1,35)		1,18 (0,87, 1,61)	

PFS = tiempo desde la asignación al azar hasta la primera progresión o muerte; HRD = deficiencia de recombinación homóloga; *tBRCAm* = tumor *BRCA* mutado; CI = intervalo de confianza; DCO = corte de datos; HR = razón de riesgo. HRD positivo excluyendo *tBRCAm* se definió como puntaje de inestabilidad genómica (GIS) por Myriad ≥ 42 (punto de corte preespecificado)

En general, la HRQoL permaneció estable durante todo el período de tratamiento de 24 meses en pacientes que recibieron olaparib o placebo en combinación con bevacizumab. No hubo una diferencia clínicamente significativa en la media del cambio respecto del período basal en el puntaje del estado de salud total EORTC QLQ-C30/QoL para pacientes tratadas con olaparib/bevacizumab comparado con aquellas pacientes tratadas con placebo/bevacizumab (diferencia estimada 0,59, CI del 95% -1,40 – 2,57, $p=0,5626$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

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

Estudio OlympiA en pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo y HER2 negativo con una mutación BRCA de línea germinal

OlympiA fue un estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de olaparib (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] dos veces al día) frente a placebo como tratamiento adyuvante en pacientes con mutaciones de línea germinal *BRCA 1/2* y cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo que hayan completado tratamiento local definitivo y quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. Los pacientes debían haber completado al menos 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante que contenía 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. Los pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo se definieron de la siguiente manera:

- pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante previa: pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) o cáncer de mama con receptor hormonal positivo deben haber tenido cáncer invasivo residual en la mama y/o los ganglios linfáticos resecados (respuesta completa no patológica) en el momento de la cirugía. Además, los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal positivo deben haber tenido una puntuación de ≥ 3 según el estadio patológico (CPS) clínico y posterior al tratamiento previo al tratamiento, el estado del receptor de estrógeno (ER) y el grado histológico, como se muestra en la Tabla ~~109~~.

Tabla 10. Etapa temprana del cáncer de mama, estado del receptor y requisitos de puntuación de grado para la inscripción en el estudio*

Etapa/clasificación		Puntos
Etapa clínica (pretratamiento)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Etapa patológica (post-tratamiento)	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
Estado del receptor	ER positivo	0
	ER negativo	1
Grado nuclear	Grado nuclear 1-2	0
	Grado nuclear 3	1

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

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

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

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a olaparib (n=921) o placebo (n=915). La aleatorización se estratificó según el estado de los receptores hormonales (ER y/o PgR positivo/HER2 negativo versus TNBC), por quimioterapia neoadyuvante previa versus adyuvante, y por uso previo de platino para el cáncer de mama (sí versus no). El tratamiento se continuó durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes con tumores HR positivos (ER y/o PgR positivos) también recibieron terapia endocrina.

El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera recurrencia, donde la recurrencia se define como recurrencia locorregional, recurrencia a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral, cáncer nuevo o muerte por cualquier causa. Los objetivos secundarios incluyeron OS, supervivencia libre de enfermedad a distancia [(DDFS, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la evidencia de la primera recurrencia a distancia del cáncer de mama), la incidencia de nuevos cánceres de mama primarios contralaterales (invasivos y no invasivos), nuevos cánceres de ovario primarios, nuevo cáncer primario de trompa de Falopio y nuevo cáncer peritoneal primario], y los resultados informados por los pacientes mediante los cuestionarios FACIT-Fatigue y EORTC QLQ-C30.

Se utilizaron pruebas centrales con Myriad BRACAnalysis® o pruebas gBRCA locales, si estaban disponibles, para establecer la elegibilidad del estudio. Los pacientes inscritos en función de los resultados de las pruebas locales de gBRCA proporcionaron una muestra para la prueba de confirmación retrospectiva con BRACAnalysis® (excluidos los pacientes inscritos en China). De los 1836 pacientes inscritos en OlympiA, 1539 fueron confirmados como gBRCAm por Myriad BRACAnalysis®, ya sea prospectiva o retrospectivamente.

Las características demográficas y de referencia estaban bien equilibradas entre los grupos. La mediana de edad fue de 42 años. El sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes eran blancos, el 29 % asiáticos y el 2,6 % negros. Dos pacientes (0,2 %) en el grupo de olaparib y cuatro pacientes (0,4 %) en el grupo de placebo eran hombres. El sesenta y uno por ciento (61%) de las pacientes eran premenopáusicas. El ochenta y nueve por ciento (89%) de los pacientes tenían un estado funcional ECOG 0 y el 11 % ECOG PS 1. El ochenta y dos por ciento (82%) de los pacientes tenían TNBC y el 18% tenían enfermedad con receptores hormonales positivos (definida como ER positivo y/o PgR positivo). El cincuenta por ciento (50%) de los pacientes había recibido tratamiento neoadyuvante previo y el 50% recibió quimioterapia adyuvante previa. El noventa y cuatro por ciento (94%) de los pacientes recibieron antraciclina y taxano. Veintiséis **por ciento** (26%) de los pacientes en general habían recibido platino antes por cáncer de mama. En los grupos de olaparib y placebo, el 87 % y el 92

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

% de los pacientes con enfermedad HR positiva estaban recibiendo terapia endocrina concomitante, respectivamente.

El estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la IDFS en el grupo de olaparib en comparación con el grupo de placebo. Doscientos ochenta y cuatro (284) pacientes tuvieron eventos de IDFS, esto representó el 12% de los pacientes en el grupo de olaparib (a distancia 8%, local/regional 1,4%, cáncer de mama invasivo contralateral 0,9%, segundas neoplasias malignas primarias no mamarias 1,2%, muerte 0,2 %) y el 20 % de los pacientes en el grupo de placebo (distant 13%, local/regional 2,7%, cáncer de mama invasivo contralateral 1,3%, segundas neoplasias malignas primarias no mamarias 2,3%, muerte 0%). También se observó una mejora estadística y clínicamente significativa en DDFS en el grupo de olaparib en comparación con el grupo de placebo. En el análisis **primario** de OS, se observó una mejora estadísticamente significativa en la OS en el grupo de olaparib en comparación con el grupo de placebo. **En un análisis preespecificado realizado aproximadamente cinco años después de que el último paciente fuera aleatorizado, con un seguimiento medio de 6,2 años en el grupo de olaparib y 6,1 años en el grupo de placebo, olaparib continuó demostrando una mejoría en la supervivencia general en comparación con placebo.**

Los resultados de eficacia de FAS se presentan en la Tabla **11** y para los subgrupos por factores de estratificación en la Tabla **12**.

Tabla 11 **Resumen de hallazgos clave de eficacia en pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con una mutación BRCA en OlympiA.**

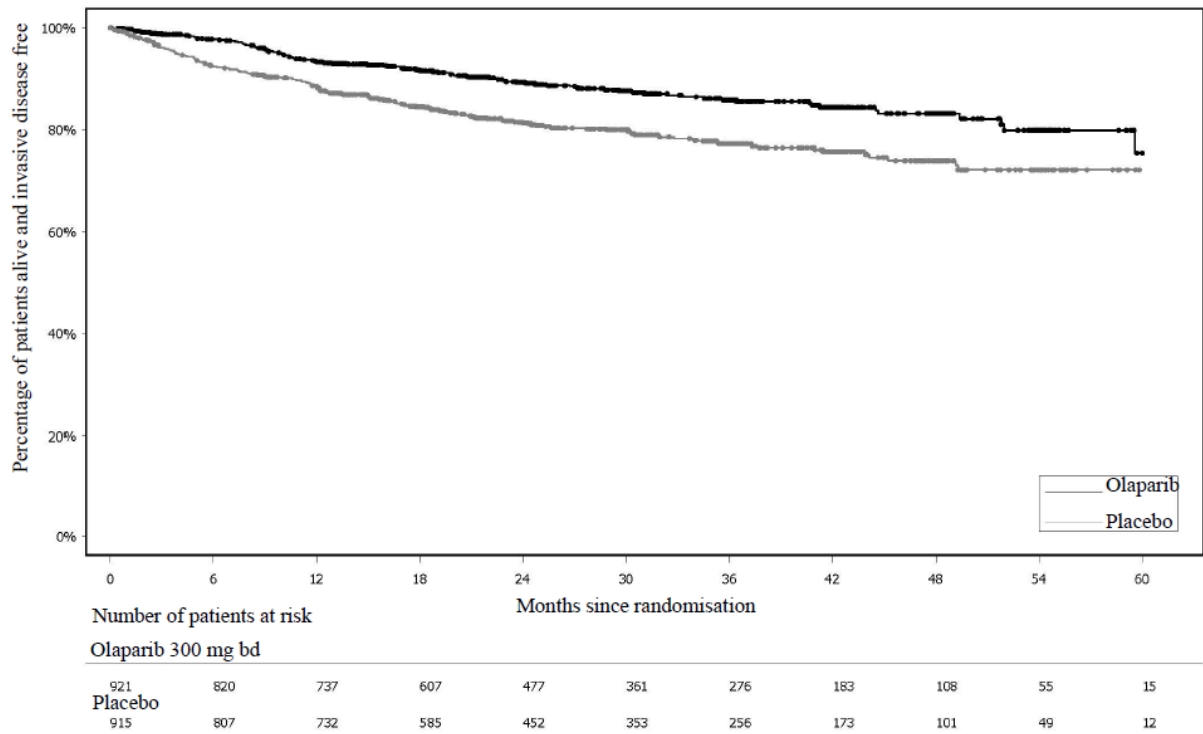
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
IDFS (15% madurez) DCO 27 de marzo de 2020		
Número de eventos/ número total de pacientes (%)	106/921 (12)	178/915 (20)
HR (99.5% CI) ^a	0,58 (0,41, 0,82)	
Valor p (2-caras) ^b	0,0000073	
Porcentaje de pacientes libres de enfermedad invasiva a los 3 años ^c	86 (83, 88)	77 (74, 80)
DDFS (13% madurez) DCO 27 de marzo de 2020		
Número de eventos/ número total de pacientes (%)	89/921 (10)	152/915 (17)
HR (99.5% CI) ^a	0,57 (0,39, 0,83)	
Valor p (2-caras) ^b	0,0000257	
Porcentaje (CI 95%) de pacientes libres de enfermedad a distancia a los 3 años ^c	88 (85, 90)	80 (77, 83)
OS (10% madurez) DCO 12 de julio de 2020		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Número de eventos/ número total de pacientes (%)	75/921 (8)	109/915 (12)
HR (98,5% CI) ^a	0,68 (0,47, 0,97)	
Valor p (2-caras) ^b	0,0091	
Porcentaje (CI 95%) de pacientes vivos a los 3 años ^c	93 (91, 94)	89 (87, 91)
Porcentaje (CI 95%) de pacientes vivos a los 4 años ^c	90 (87, 92)	86 (84, 89)
OS (14% madurez) DCO 05 de junio de 2024 [Análisis de seguimiento de 5 años]		
Número de eventos/ número total de pacientes (%)	<u>107/921 (12)</u>	<u>143/915 (16)</u>
HR (95% CI) ^a	<u>0,72 (0,56, 0,93)</u>	
Porcentaje (CI 95%) de pacientes vivos a los 3 años ^c	<u>93 (91, 94)</u>	<u>89 (87, 91)</u>
Porcentaje (CI 95%) de pacientes vivos a los 4 años ^c	<u>90 (88, 92)</u>	<u>87 (85, 89)</u>
Porcentaje (CI 95%) de pacientes vivos a los 5 años ^c	<u>89 (87, 91)</u>	<u>86 (83, 88)</u>
Porcentaje (CI 95%) de pacientes vivos a los 6 años ^c	<u>88 (85, 90)</u>	<u>83 (80, 86)</u>
^a Según el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado, <1 indica un riesgo menor con olaparib en comparación con el grupo de placebo. ^b valor p de una prueba de rango logarítmico estratificada. ^c Los porcentajes se calculan utilizando estimaciones de KM. bd = dos veces al día; CI = intervalo de confianza; DCO = corte de datos ; DDFS = supervivencia libre de enfermedad a distancia; HR = razón de riesgo ; IDFS = supervivencia libre de enfermedad invasiva; KM = Kaplan-Meier; OS = supervivencia global.		

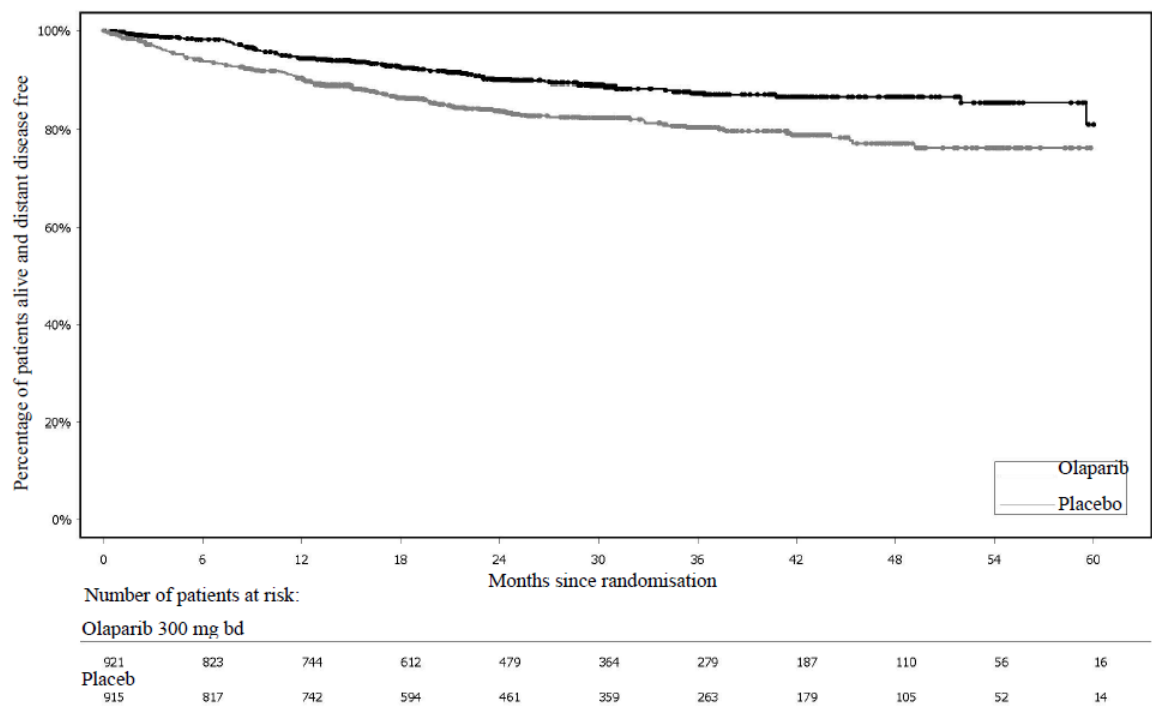
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 7 **Gráfica de Kaplan-Meier de IDFS en pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con una mutación *BRCA* (DCO 27 de marzo de 2020)**



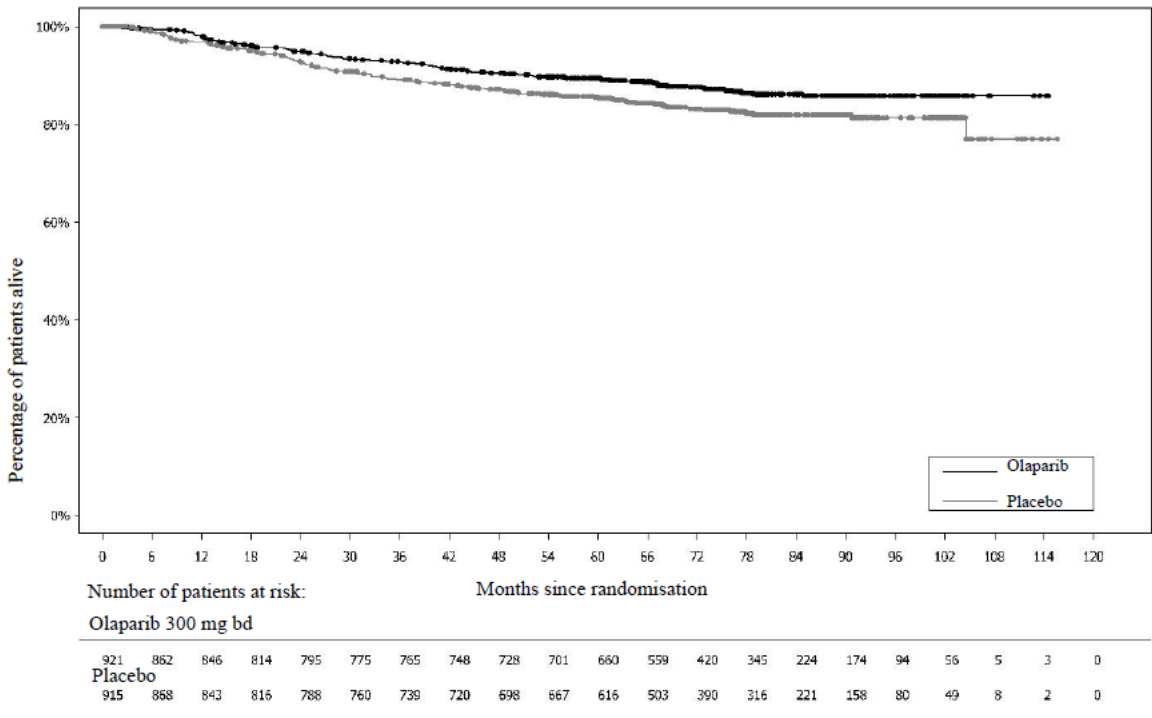
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 8 **Gráfica de Kaplan-Meier de DDFS en pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con una mutación BRCA (DCO 27 de marzo de 2020)**



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 9 Gráfica de Kaplan-Meier de OS en pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con una mutación BRCA (DCO 05 de junio de 2024)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Tabla-12 IDFS por subgrupo en pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con una mutación BRCA en OlympiA

	Número de eventos de IDFS/número total de pacientes (%)		HR (95% CI) ^a	Porcentaje de pacientes libres de enfermedad invasiva a los 3 años ^b	
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)		Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
Estado del receptor hormonal					
HR+/HER2-	19/168 (11)	25/157 (16)	0,70 (0,38, 1,27)	84	77
TNBC	87/751 (12)	153/758 (20)	0,56 (0,43, 0,73)	86	77
Quimioterapia previa neoadyuvante versus adyuvante					
Adyuvante	36/461 (8)	61/455 (13)	0,60 (0,39, 0,90)	89	85
Neoadyuvante	70/460 (15)	117/460 (25)	0,56 (0,41, 0,75)	83	68
Platino previo					
Sí	34/247 (14)	43/239 (18)	0,77 (0,49, 1,21)	82	77
No	72/674 (11)	135/676 (20)	0,52 (0,39, 0,69)	87	77

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

^b Los porcentajes se calculan utilizando estimaciones de KM.

bd = dos veces al día; CI = intervalo de confianza; IDFS = supervivencia libre de enfermedad invasiva; KM = Kaplan-Meier.

Las evaluaciones de resultados informadas por los pacientes incluyeron FACIT-fatigue (para evaluar la fatiga y su impacto en las actividades y funciones diarias) y EORTC QLQ-C30 (para evaluar el estado de salud global/QoL, el funcionamiento y los síntomas gastrointestinales) que se completaron al inicio del estudio antes de aleatorización y cada 6 meses después de la aleatorización durante un período de 2 años. Una diferencia de 3 puntos en la puntuación de FACIT-fatigue y una diferencia de 10 puntos en las puntuaciones EORTC QLQ-C30 se consideraron clínicamente significativas. Los datos de resultados informados por los pacientes no indican diferencias clínicamente significativas entre los pacientes tratados con olaparib en comparación con el placebo cuando se midieron utilizando FACIT-Fatigue y EORTC QLQ-C30 estado de salud global/QoL y escalas de funcionamiento. Los pacientes tratados con olaparib tuvieron peores puntajes EORTC QLQ-C30 de náuseas/vómitos durante las evaluaciones iniciales (a los 6 y 12 meses) que regresaron a los niveles iniciales y fueron comparables a los pacientes tratados con placebo en las evaluaciones posteriores (18 y 24 meses).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Estudio VIOLETTE en cáncer de mama metastásico triple negativo

VIOLETTE fue un estudio multicéntrico, abierto y de fase II para evaluar la seguridad y la eficacia de los agentes dirigidos a reparar el daño del ADN en combinación con olaparib versus monoterapia con olaparib en el tratamiento de pacientes con TNBC metastásico de segunda o tercera línea estratificados por alteraciones en los genes relacionados con HRR (incluyendo *BRCA1/2*).

Treinta y seis pacientes con tBRCaM se inscribieron en el grupo de monoterapia con olaparib. Se informaron respuestas confirmadas en 11 de 33 pacientes que recibieron monoterapia con olaparib (ORR, 33% CI 18-52%); la mediana de PFS fue de 6,1 meses (CI del 95%, de 5,1 a 8,9 meses). Cuatro pacientes tenían tumores BRCaM somáticos y 2 de 4 (50%) tenían respuestas confirmadas con Olaparib.

Cáncer de mama metastásico, con mutación de la línea germinal *BRCA*, HER2-negativo

OlympiAD en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-negativo, con una mutación gBRCA

Es un estudio de Fase III, aleatorizado, abierto, controlado, que comparó la eficacia de olaparib (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] dos veces al día) tomado en la progresión de la enfermedad, con un grupo de comparación de quimioterapia a elección del médico (capecitabina, eribulina o vinorelbina). En el estudio se aleatorizaron 302 pacientes (aleatorización 2:1: 205 con olaparib y 97 con comparador) con cáncer de mama metastásico, gBRCaM, HER2 negativo que previamente habían recibido hasta dos líneas de quimioterapia para la enfermedad metastásica. Las pacientes fueron estratificadas basado en: recepción de regímenes quimioterápicos previos para el cáncer de mama metastásico, positivo para receptor de estrógeno (ER) y/o receptor de progesterona (PgR) vs. ER y PgR negativos, uso previo de platino para el cáncer de mama. El criterio primario de valoración fue la PFS evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1. Los criterios secundarios de valoración incluyeron PFS2, OS, tasa de respuesta objetiva (ORR) y HRQoL.

Todas las pacientes habían recibido tratamiento previo con antraciclina (a menos que estuviera contraindicado) y un taxano en un escenario neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Se permitió el tratamiento previo con platino para el cáncer de mama metastásico siempre y cuando no hubiera pruebas de progresión de la enfermedad durante el tratamiento con platino. Se permitió el tratamiento previo con platino en el ámbito neoadyuvante (prequirúrgico) siempre que la última dosis se recibiera al menos 12 meses antes de la aleatorización. Las pacientes no podían haber recibido previamente tratamiento con olaparib u otro inhibidor de la PARP. Las pacientes con enfermedad positiva para ER y/o PgR deben haber recibido y haber exhibido progresión con al menos una terapia endocrina (adyuvante o metastásica) o haber tenido una enfermedad que el médico tratante creía inapropiada para la terapia endocrina. Los pacientes tuvieron evaluaciones tumorales al inicio y cada 6 semanas durante

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

las primeras 24 semanas, y luego cada 12 semanas en relación con la fecha de aleatorización, hasta una progresión radiológica objetiva de la enfermedad.

El estudio cumplió su objetivo principal de demostrar una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la PFS para los pacientes tratados con olaparib comparado con el grupo tratado con comparador, con una HR de 0,58 (CI del 95%: 0,43-0,80; $p=0,0009$; mediana de 7,0 meses para olaparib vs. 4,2 meses para el comparador) (Tabla ~~1312~~).

Se observó también una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la PFS2 con una HR de 0,57 (CI del 95% 0,40 – 0,83; $p=0,0033$; mediana de 13,2 meses para olaparib *versus* 9,3 meses para el comparador), lo que indica que el beneficio observado con olaparib continuó siendo evidente incluso con el uso de terapias posteriores. En la población de pacientes con enfermedad medible (77%), la ORR en las pacientes tratadas con olaparib fue de 60% (CI del 95% 52,0-67,4) y en pacientes que recibieron el comparador fue de 29% (CI del 95% 18,3-41,3). La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de respuesta fue de 47 días para olaparib *versus* 45 días para el comparador. La mediana de la duración de la respuesta fue de 6,4 meses para olaparib *versus* 7,1 meses para el comparador. La supervivencia total fue de 64% al momento del análisis final de la OS (DCO, 25 de septiembre de 2017). La HR de la OS que compara olaparib con un comparador fue de 0,90 (CI del 95%: 0,66-1,23; $p=0,5131$; mediana 19,3 meses para olaparib vs. 17,1 meses para el comparador). La mediana del tiempo de seguimiento en pacientes censurados fue de 25,3 meses para olaparib vs. 26,3 meses para el comparador.

Se observaron resultados concordantes en todos los subgrupos de pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Tabla 13 **Resumen de los resultados claves de eficacia para las pacientes con cáncer de ovario metastásico *gBRCAm*, HER2-negative en el estudio OlympiAD**

	Olaparib 300 mg bd	Quimioterapia elegida por el médico ^a
PFS (77% de madurez) – DCO 9 de diciembre de 2016		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Mediana del tiempo (meses)	7,0	4,2
HR (CI del 95%)	0,58 (0,43-0,80)	
valor de p (bilateral)	p=0,0009	
PFS2 (52% de madurez) - DCO 9 de diciembre de 2016		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	104:205 (51)	53:97 (55)
Mediana del tiempo (meses)	13,2	9,3
HR (CI del 95%)	0,57 (0,40-0,83)	
valor p (bilateral)	p=0,0033	
OS (64% de madurez) – DCO 25 de septiembre de 2017		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	130:205 (63)	62:97 (64) ^b
Mediana del tiempo (meses)	19,3	17,1
HR (CI del 95%)	0,90 (0,66-1,23)	
valor de p (bilateral)	p=0,5131	
ORR - DCO 9 de diciembre de 2016		
Número de pacientes con respuesta objetiva: Número total de pacientes con enfermedad medible (%)	100:167 (60)	19:66 (29)
CI del 95%	52,0 a 67,4	18,3 a 41,3
Respuesta completa (%)	15:167 (9)	1:66 (2)
Respuesta parcial (%)	85:167 (51)	18:66 (27)

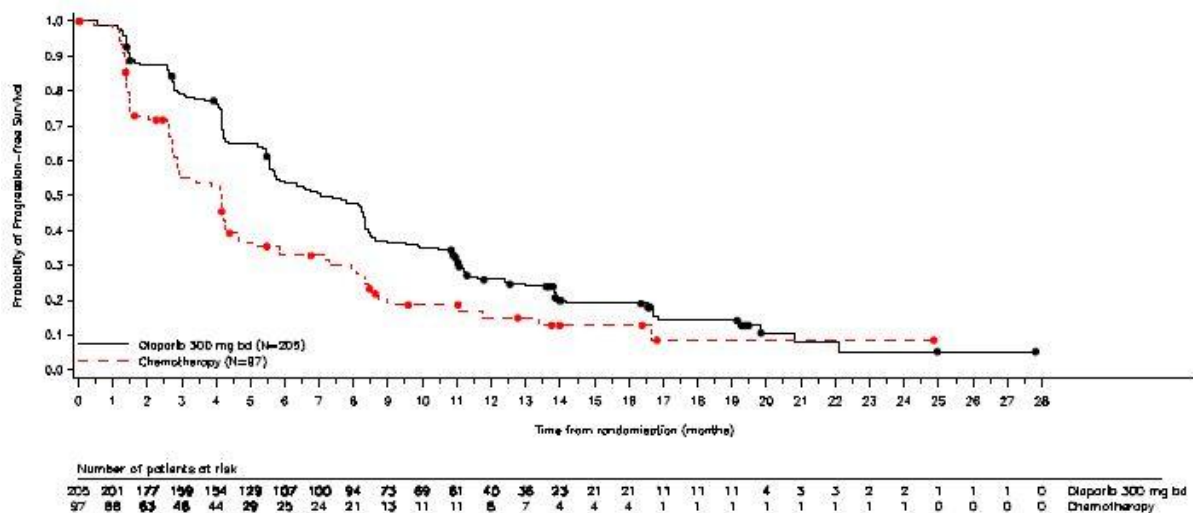
a La quimioterapia a elección del médico consiste en capecitabina o eribulina o vinorelbina.

b Aproximadamente una décima parte de los pacientes del grupo con terapia a elección del médico (8/97; 8,2%) recibieron posteriormente un inhibidor de PARP.

bd = Dos veces al día; IC = Intervalo de confianza; DCO = Fecha de corte de los datos; HR = Hazard ratio; ORR = Tasa de respuesta objetiva; OS = Supervivencia total; PFS = Supervivencia sin progresión; PFS2 = Tiempo transcurrido hasta la segunda progresión o fallecimiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 10 OlympiAD: Gráfico Kaplan-Meier de la PFS en pacientes con cáncer de mama metastásico, *gBRCAm*, HER2-negativo (77% de madurez)



Se observó una diferencia significativa en el estado de salud general/QoL (determinado usando el cuestionario EORTC QLQ-C30 que usa una escala de puntuación de 0-100) en favor de olaparib (el valor medio de la diferencia del cambio ajustada respecto del puntaje basal fue de 7,5 puntos [CI del 95%: 2,48- 12,44; $p=0,035$]). El tiempo hasta el deterioro (una disminución ≥ 10 puntos respecto del valor basal) en el puntaje del estado de salud general/QoL resultó estadísticamente significativo, más prolongado en el grupo con olaparib (HR 0,44; CI del 9%: 0,25-0,77; $p=0,0043$; no se alcanzó la mediana para olaparib *versus* 15,3 meses para el grupo con comparador). Durante el período de tratamiento, la proporción de pacientes con una mejoría clínicamente significativa (aumento de ≥ 10 puntos respecto del valor basal) en el puntaje del estado de salud general/QoL fue de 33,7% ($n=69$) en el grupo con olaparib y de 13,4% ($n=13$) en el grupo con comparador.

Terapia de mantención después del tratamiento de primera línea del adenocarcinoma pancreático metastásico con *gBRCAm*

POLO fue un estudio clínico de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico que comparó la eficacia del tratamiento de mantención con Lynparza (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] dos veces al día) con placebo en adenocarcinoma pancreático metastásico *gBRCAm*. El estudio aleatorizó 154 pacientes (aleatorización 3:2: 92 con olaparib y 62 con placebo) cuya enfermedad no progresó después de al menos 16 semanas de quimioterapia de primera línea basada en platino. No hubo un límite máximo para la duración de la quimioterapia recibida. Después de 16 semanas de quimioterapia continua basada en platino, el platino podía discontinuarse en cualquier momento por toxicidad y los otros agentes continuaban; los pacientes fueron elegibles para la aleatorización siempre y cuando no hubiese evidencia de progresión en ningún momento durante la quimioterapia. Todas las toxicidades de las anteriores terapias antineoplásicas deben haber sido resueltas a Grado 1 según los CTCAE, excepto la alopecia, neuropatía periférica de Grado 3 y Hgb ≥ 9 g/dl. El tratamiento con Lynparza continuó hasta progresión de la enfermedad subyacente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Los pacientes con mutaciones *BRCA* germinal se identificaron a partir de los resultados de pruebas locales previas o mediante análisis centrales utilizando Myriad *BRCAAnalysis*® o la prueba Myriad *BRCAAnalysis CDx*®. El estado *BRCAm* de todos los pacientes, que se identificó usando los resultados del análisis local previo, se confirmó usando Myriad *BRCAAnalysis*® o la prueba Myriad *BRCAAnalysis CDx*®.

En general, las características demográficas y basales se encontraban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento con olaparib y placebo. La mediana de la edad fue de 57 años en ambos grupos; 30% de los pacientes del grupo con olaparib tenían ≥ 65 años comparado con un 21% en el grupo con placebo. Un 58% de los pacientes eran de sexo masculino.

La mayoría de los pacientes presentaban un estado de desempeño ECOG de 0 (67%). El 96% de los pacientes fueron aleatorizados dentro de las 8 semanas posteriores a su última dosis de quimioterapia basada en platino. La mediana del tiempo desde el inicio de la quimioterapia de primera línea basada en platino hasta la aleatorización fue de 5,8 meses (rango 3,4-33,4 meses) y un 49% de los pacientes habían respondido completa o parcialmente a su régimen más reciente basado en platino.

El principal criterio de valoración fue la supervivencia libre de progresión (PFS), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión, establecida de acuerdo con la determinación realizada por el investigador usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1 o bien el fallecimiento del paciente. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia incluyeron la supervivencia total (OS), el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la segunda progresión o muerte (PSF2), el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera terapia antineoplásica posterior o muerte (TFST), el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la discontinuación del tratamiento o muerte (TDT), la tasa de respuesta objetiva (ORR), la duración de la respuesta (DoR), la tasa de respuesta, el tiempo transcurrido hasta la obtención de respuesta y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). Los pacientes tuvieron evaluaciones tumorales en el período basal y cada 8 semanas durante 40 semanas y luego cada 12 semanas respecto de la fecha de aleatorización, hasta progresión objetiva de la enfermedad confirmada radiológicamente. En el caso de la PFS, la mediana del tiempo de seguimiento para los pacientes censurados estadísticamente fue de 9,1 meses en el grupo con olaparib y de 3,8 meses en el grupo con placebo. En el caso de la OS, la mediana del tiempo de seguimiento para los pacientes censurados estadísticamente fue de 31.3 meses en el grupo con olaparib y de 23.9 meses en el grupo con placebo.

El estudio demostró una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la PFS para olaparib comparado con placebo, con una HR de 0,53 (CI del 95% 0,35 – 0,82; $p=0,0038$; la mediana fue de 7,4 meses para olaparib *versus* 3,8 meses para placebo). El análisis de sensibilidad de la PFS mediante la determinación del investigador (HR 0,51; CI del 95% 0,34 a 0,78; $p=0,0017$; mediana de 6,3 meses *versus* 3,7 meses para olaparib *versus* placebo, respectivamente) fue concordante con el análisis de la PFS mediante la BICR. Sobre la base de las estimaciones de Kaplan–Meier, la proporción de pacientes que estaban vivos y sin progresión a los 12, 24 y 36 meses fueron 34%, 28% y 22% para olaparib *versus* 15%, 10% y 10% para placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

En el momento del análisis de PFS, la mediana de la duración de la respuesta (DoR) fue más prolongada en el grupo que recibió olaparib (24,9 meses) comparado con el grupo con placebo (3,7 meses) con una mediana del tiempo de aparición de la respuesta más prolongada (5,4 meses para olaparib *versus* 3,6 meses para placebo).

En el análisis final de la OS (70% de madurez), el HR para la OS fue de 0,83 (CI del 95%: 0,56 a 1,22; $p=0,3487$; mediana de 19,0 meses para olaparib frente a 19,2 meses para placebo), que no alcanzó significación estadística. El porcentaje de pacientes que estaban vivos y en seguimiento fue del 28% en el grupo de olaparib y del 18% en el grupo de placebo.

En el momento del análisis final de OS, el HR para PFS2 (60% de madurez, no controlado por multiplicidad) fue de 0,66 (95% CI 0,42 – 1,02; $p=0,0613$) con una diferencia en la mediana de 7,6 meses a favor de olaparib (mediana 16,9 meses para olaparib frente a 9,3 meses para placebo). Se observó una mejora clínicamente significativa y estadísticamente significativa en TFST y TDT para los pacientes tratados con olaparib.

Tabla 14 **Resumen de los resultados clave de eficacia para pacientes con adenocarcinoma pancreático metastásico con *gBRCAm* en el estudio POLO**

	Olaparib 300 mg bd	Placebo
PFS (68% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Mediana del tiempo (meses)	7,4	3,8
HR (CI del 95%) ^{a,b}	0,53 (0,35-0,82)	
valor p (bilateral)	p=0,0038	
OS (70% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	61:92 (66)	47:62 (76) ^c
Mediana del tiempo (meses)	19,0	19,2
HR (CI del 95%) ^{b,c}	0,83 (0,56-1,22)	
valor p (bilateral)	p=0,3487	
PFS2 (60% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	52:92 (57)	40:62 (65)
Mediana del tiempo (meses)	16,9	9,3
HR (CI del 95%) ^{a,b}	0,66 (0,43-1,02)	
valor p* (bilateral)	p=0,0613	
TFST (82% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	72:92 (78)	55:62 (89)
Mediana del tiempo (meses)	9,0	5,4
HR (CI del 95%) ^{b,c}	0,44 (0,30 -0,66)	
valor p* (bilateral)	p=0,0001	
TDT (88% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	77:92 (84)	59:62 (95)
Mediana del tiempo (meses)	7,5	3,8

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

HR (CI del 95%) ^b	0,43 (0,29 -0,63)	
valor p* (bilateral)	p=0,0001	
ORR		
Número de respondedores objetivo: número total de pacientes con enfermedad medible en el período basal (%)	18:78 (23,1)	6:52 (11,5)
Respuesta completa (%)	2 (2,6)	0
Respuesta parcial (%)	16 (20,5)	6 (11,5)
Odds ratio (razón de posibilidades) (CI del 95%)	2,30 (0,89; 6,76)	
valor p* (bilateral)	p=0,1028	
DoR		
Mediana del tiempo (CI del 95%), meses	24,9 (14,75, NC)	3,7 (2,10, NC)

^a Un valor <1 favorece a olaparib.

^b El análisis se realizó usando una prueba de orden logarítmico.

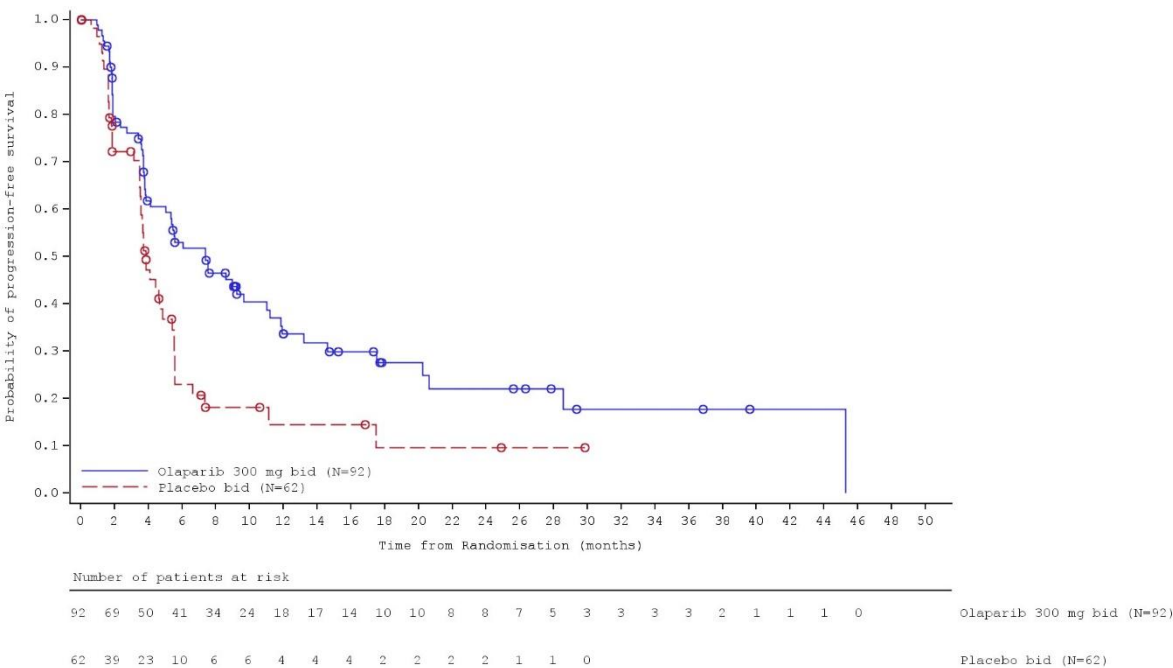
^c Seis pacientes (6,5%) en el grupo de olaparib recibieron un inhibidor de PARP posterior y 16 pacientes (26%) en el grupo de placebo recibieron un inhibidor de PARP en cualquier línea posterior.

* No controlado para multiplicidad.

bd=dos veces al día; CI=intervalo de confianza; HR=Hazard Ratio; NC=no calculable; ORR=tasa de respuesta objetiva; OS=supervivencia total; PFS=supervivencia libre de progresión; PFS2=tiempo transcurrido hasta la segunda progresión o muerte; TDT=tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la discontinuación del tratamiento o muerte; TFST=tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el inicio de la primera terapia posterior o muerte.

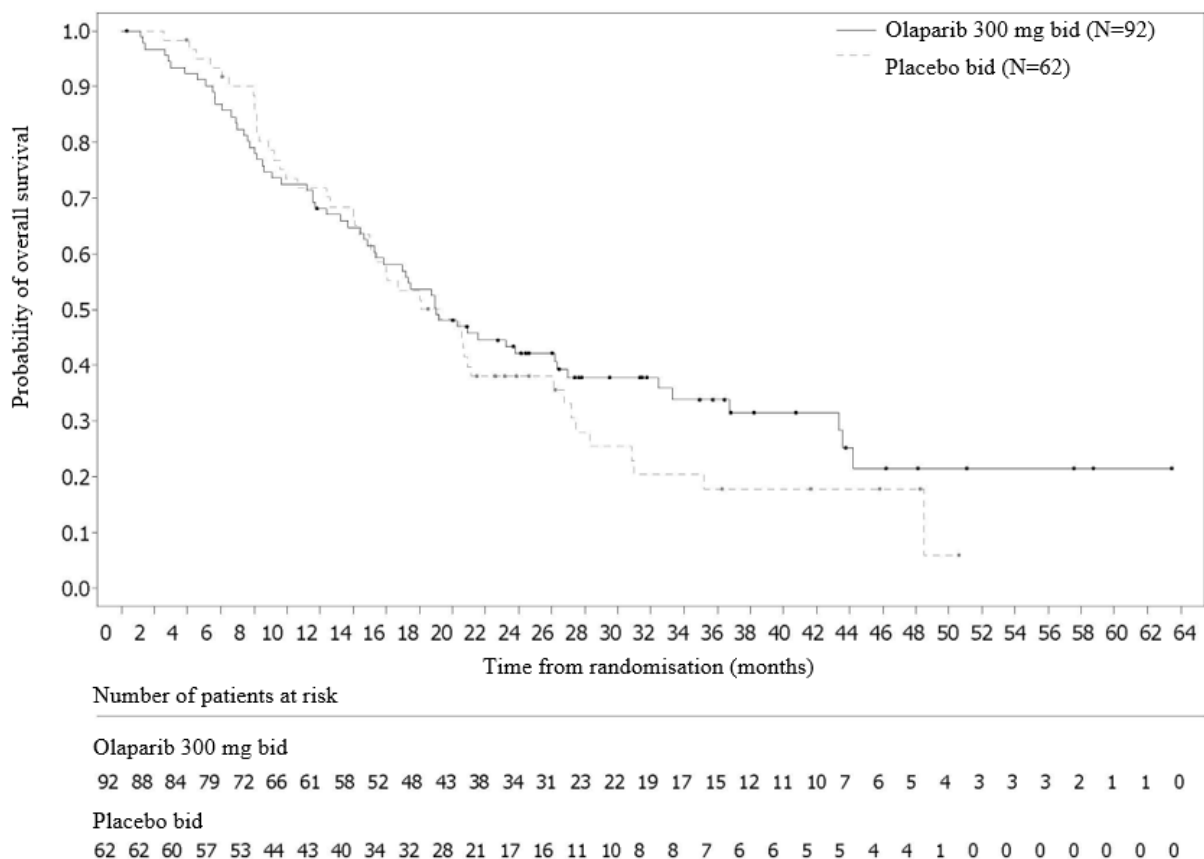
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 11 POLO: Grafico Kaplan-Meier de la PFS en pacientes con adenocarcinoma pancreático metastásico *gBRCAm* (68% de madurez – BIRC)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 12 POLO: Grafico Kaplan-Meier de la OS en pacientes con adenocarcinoma pancreático metastásico *gBRCAm* (70% de madurez)



Se determinó la HRQoL reportada por los pacientes usando el cuestionario EORTC QLQ-C30 y el módulo para el cáncer pancreático (EORTC QLQ-PAN26). Se definió previamente un cambio de 10 puntos como clínicamente significativo en una escala global de HRQoL de 0-100 puntos. El valor medio del cambio ajustado respecto del valor basal en el puntaje global de HRQoL en todos los puntos de tiempo hasta 6 meses fue de $-1,20 \pm 1,42$ en el grupo que recibió olaparib ($n=84$) y $1,27 \pm 1,95$ en el grupo con placebo ($n=54$), con una correspondiente diferencia estimada de -2,47 puntos (CI del 95%, -7,27 a 2,38), demostrando ausencia de empeoramiento de los pacientes tratados con olaparib y sin diferencias clínicamente significativas en el HRQoL global durante el período de tratamiento entre los grupos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el deterioro clínicamente significativo (disminución ≥ 10 puntos respecto del valor basal sostenido en el siguiente punto de tiempo) en el puntaje global de HRQoL fue numéricamente más prolongado en el grupo que recibió olaparib comparado con aquel con placebo (HR 0,72; CI del 95%: 0,41-1,27; medianas: 21,2 meses para olaparib *versus* 6,0 meses para

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

placebo). Durante el período de tratamiento, la proporción de pacientes con una mejoría clínicamente significativa (aumento de ≥ 10 puntos respecto del valor basal) en el puntaje global de HRQoL fue de 29,2% en el grupo con olaparib y de 22,4% en el grupo con placebo.

Cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, con mutación genética de reparación por recombinación homóloga

El estudio PROfound fue un estudio clínico de Fase III, aleatorizado, en régimen abierto y multicéntrico que evaluó la eficacia de Lynparza (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] dos veces al día) *versus* un grupo que recibió un comparador NHA (nuevo agente hormonal) enzalutamida o abiraterona acetato) elegido por el investigador, en hombres con cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración (mCRPC). Los pacientes debían haber sufrido progresión durante el tratamiento con el NHA anterior, administrado para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico y/o CRPC y debían ser portadores de una mutación tumoral en uno de los 15 genes que participan en la ruta de reparación por recombinación homóloga (HRR). Todos los pacientes continuaron recibiendo un análogo de la hormona de liberación de la hormona luteinizante (LHRH) o habían sido sometidos a una orquiectomía bilateral.

Los pacientes se dividieron en dos cohortes sobre la base del estado de la mutación genética HRR. Los pacientes con mutaciones *BRCA1*, *BRCA2* o *ATM* fueron aleatorizados en la Cohorte A; los pacientes con mutaciones en otros 12 genes involucrados en la ruta HRR (*BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* o *RAD54L*) fueron aleatorizados en la Cohorte B. Los pacientes con mutaciones concomitantes (*BRCA1*, *BRCA2* o *ATM* más un gen de la Cohorte B) fueron aleatorizados en la Cohorte A. Aunque los pacientes con mutaciones genéticas *PPP2R2A* fueron incorporados en el estudio clínico, Lynparza no está indicado para el tratamiento de pacientes con esta mutación genética debido a una relación beneficio-riesgo desfavorable.

El estudio aleatorizó 387 pacientes (aleatorización 2:1: 256 con olaparib y 131 con comparador); en la Cohorte A hubo 245 pacientes (162 con olaparib y 83 con comparador) y en la Cohorte B hubo 142 pacientes (94 con olaparib y 48 con comparador). Los pacientes fueron estratificados mediante el uso previo de un taxano y evidencia de enfermedad medible. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes aleatorizados para recibir comparador tuvieron la opción de cambiar a olaparib hasta una progresión confirmada radiológicamente mediante una BICR.

Los pacientes con mutaciones genéticas HRR fueron identificados sobre la base del análisis de la muestra tisular del cáncer de próstata mediante el ensayo para estudios clínicos de HRR FoundationOne® de la Foundation Medicine llevado a cabo en un laboratorio certificado CLIA (Ensayo CLIA para estudio clínico de HRR) o partir del reanálisis de los datos provenientes de un análisis previo de Foundation Medicine.

En general, las características demográficas y basales se encontraban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento con olaparib y comparador en la Cohorte A+B. La mediana de la edad fue de 69 años en ambos grupos. La terapia previa en el grupo con olaparib fue en un 66% con taxano, 40% con enzalutamida, 38% con abiraterona acetato y 20% tanto con enzalutamida como abiraterona acetato. La terapia previa en el grupo con comparador fue en un 63% con taxano, 41% con enzalutamida, 41% con abiraterona acetato y 18% tanto con enzalutamida como abiraterona acetato. Un 58% de los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

pacientes del grupo que recibió olaparib y un 55% de aquellos del grupo con comparador presentaban enfermedad medible al ingresar al estudio. La proporción de pacientes con metástasis ósea, en ganglios linfáticos distantes, ganglios linfáticos locoregional, hepática y respiratoria fue de 85%, 39%, 21%, 10% y 17%, respectivamente en el grupo con olaparib y de 86%, 39%, 24%, 14% y 12%, respectivamente en el grupo con comparador. La mayor parte de los pacientes en ambos grupos de tratamiento presentaban una ECOG de 0 o 1 (95%). Los puntajes basales de dolor (el peor dolor BPI-SF) fueron 0--<2 (48%), 2-3 (12%) o >3 (36%) en el grupo con olaparib y de 0-<2 (44%), 2-3 (10%) o >3 (43%) en el grupo con comparador. La mediana del valor del antígeno prostático específico (PSA) basal en el grupo con olaparib fue de 68,22 µg/l y aquella del grupo con comparador fue de 106,49 µg/l.

El principal criterio de valoración del estudio fue la supervivencia libre de progresión confirmada radiológicamente (rPFS) en la Cohorte A, determinada mediante una BICR usando los RECIST 1.1 (tejido blando) y los criterios del Grupo de Trabajo de Cáncer de Próstata (PCWG3) (tejido óseo). Los criterios secundarios de valoración clave incluyeron la tasa de respuesta objetiva confirmada (ORR) mediante BICR (Cohorte A), rPFS mediante BICR (Cohorte A+B), tiempo transcurrido hasta progresión del dolor (TTPP) (Cohorte A) y supervivencia total (OS) (Cohorte A).

Otros criterios de valoración secundarios en la Cohorte A y Cohorte A+B incluyeron el tiempo transcurrido hasta el primer evento sintomático relacionado con el esqueleto (SSRE), la duración de la respuesta (DoR), el tiempo transcurrido hasta el uso de opiáceos para el dolor relacionado con el cáncer, la confirmación de la ORR en los tejidos blandos, la respuesta del antígeno específico de la próstata (PSA₅₀), tasa de conversión de las células tumorales circulantes (CTC), tiempo transcurrido hasta la segunda progresión o muerte (PFS2) y los síntomas relacionados con la enfermedad, así como la calidad de vida relacionada con la salud ([HRQoL], progresión del dolor, progresión de la severidad del dolor, interferencia del dolor y paliación del dolor). Otros criterios secundarios de valoración en la Cohorte B incluyeron la rPFS mediante una BICR. Además, otros criterios secundarios de valoración en la Cohorte B y Cohorte A+B incluyeron la ORR confirmada mediante BICR, la OS y el tiempo transcurrido hasta progresión del dolor.

El estudio demostró una mejora clínica y estadísticamente significativa en la rPFS determinada mediante una BICR para olaparib *versus* el comparador en la Cohorte A y también en la Cohorte A+B.

En la Cohorte A hubo una mejora estadística y clínicamente significativa en la ORR radiológicamente confirmada por una BICR para pacientes con enfermedad medible al inicio (basal) en el grupo con olaparib *versus* el comparador y una mejoría observada en la ORR radiológicamente confirmada de la Cohorte A+B. Hubo un retraso estadística y clínicamente significativo en el TTPP en el grupo con olaparib en comparación con el grupo que recibió el NHA elegido por los investigadores en la Cohorte A y los resultados en la Cohorte A+B resultaron consistentes con la Cohorte A.

El análisis final de la OS demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS en pacientes aleatorizados para recibir Lynparza comparado con los pacientes del grupo que recibió el NHA elegido por los investigadores en la Cohorte A.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Tabla 15 4 Resumen de los resultados clave de eficacia en la Cohorte A y Cohorte A + B en el estudio PROfound

	Cohorte A Olaparib 300 mg bd (N=162)	Cohorte A NHA elegido por investigado res (N=83)	Cohorte A+B Olaparib 300 mg bd (N=256)	Cohorte A+B NHA elegido por los investigador es (N=131)
rPFS mediante BICR ^{a,b}				
Número de eventos/número total de pacientes (%)	106/162 (65) ^c	68/83 (82) ^c	180/256 (70) ^c	99/131 (76) ^c
Mediana de rPFS (CI del 95%) [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)
HR (CI del 95%) ^d	0,34 (0,25, 0,47)		0,49 (0,38, 0,63)	
valor p (bilateral) ^e	<0,0001		<0,0001	
ORR confirmada mediante BICR				
Número de respondedores objetivo/número total de pacientes con enfermedad medible en el período basal (%)	28/84 (33)	1/43 (2)	30/138 (22)	3/67 (5)
Odds ratio (razón de posibilidades) (CI del 95%)	20,86 (4,18; 379,18)		5,93 (2,01; 25,40)	
valor p (bilateral)	<0,0001		0,0006	
DoR (pacientes con respuesta objetiva confirmada) ^f				
N	28	1	30	3
Mediana (CI del 95%) [meses]	5,9 (5,5; 9,0)	7,4 (NR, NR)	5,9 (5,5; 9,0)	7,4 (3,6; 7,4)
OS				
Número de eventos/número total de pacientes (%)	91/162 (56)	57/83 (69)	160/256 (63)	88/131 (67)
Mediana de la OS (CI del 95%) [meses]	19,1 (17,4; 23,4)	14,7 (11,9; 18,8)	17,3 (15,5; 18,6)	14,0 (11,5; 17,1)
HR (CI del 95%)	0,69 (0,50; 0,97)		0,79 (0,61; 1,03)	
valor p (bilateral)	0,0175		^f	
PFS2 (por el investigador) ^f				
Número de eventos/número total de pacientes (%)	61/162 (38)	44/83 (53)	113/256 (44)	69/131 (53)
Mediana de PFS2 (CI del 95%) [meses]	17,2 (12,7;18,3)	10,6 (9,1, 11,2)	13,0 (11,4, 15,8)	9,7 (8,2; 11,0)
HR (CI del 95%)	0,53 (0,36; 0,79)		0,61 (0,45;0,83)	
valor p (bilateral) [nominal]	p=0,0003		p=0,0003	
Tiempo transcurrido hasta el primer SSRE ^f				

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Número de eventos/número total de pacientes (%)	25/162 (15)	19/83 (23)	41/256 (16)	25/131 (19)
Mediana (CI del 95%) [meses]	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (CI del 95%)	0,37 (0,20; 0,70)		0,48 (0,29; 0,82)	
valor p (bilateral) [nominal]	0,0013		0,0050	
Tiempo hasta la progresión del dolor ^g				
Número de eventos/número total de pacientes (%)	21/162 (13)	14/83 (17)	32/256 (13)	16/131 (12)
Mediana (CI del 95%) [meses]	NR (NR, NR)	9,9 (5,4, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (CI del 95%)	0,44 (0,22, 0,91)		0,64 (0,35, 1,21)	
valor p (bilateral)	0,0192		0,1490	
Tiempo transcurrido hasta el uso de opiáceos para el dolor relacionado con el cáncer ^f				
Número de eventos/número total de pacientes (%)	42/113 (37)	29/58 (50)	65/175 (37)	44/92 (48)
Mediana (CI del 95%) [meses]	18,0 (12,7, NR)	7,5 (3,2, NR)	18,0 (11,6, NR)	9,0 (5,4, NR)
Sin uso de opiáceos a los 6 meses (%)	75,6	56,7	74,8	61,0
Sin uso de opiáceos a los 12 meses (%)	61,5	45,6	58,8	47,7
HR (CI del 95%)	0,61 (0,38; 0,99)		0,67 (0,46; 0,99)	
valor p (bilateral) [nominal]	0.0443		0,0229	
Respuesta PSA ₅₀ ^f				
Número de pacientes con respuesta en una visita única (n)	69	9	78	17
Respuesta en una visita única (%) [CI 95%]	42,6 (34,87; 50,59)	10,8 (5,08; 19,59)	30,5 (24,89; 36,51)	13,0 (7,74; 19,96)
Número de pacientes con respuesta confirmada (n)	66	6	73	12
Respuesta confirmada (%) [CI del 95%]	40,7 (33,10; 48,73)	7,2 (2,70; 15,07)	28,5 (23,07; 34,47)	9,2 (4,82; 15,45)
Tasa de conversión de CTC ^{f,h}				
Número de pacientes con conversión de CTC (n)	29	5	41	7
Conversión de CTC (%) [CI del 95%]	17,9 (12,33; 24,69)	6,0 (1,98; 13,50)	16,0 (11,74; 21,09)	5,3 (2,18; 10,70)

^a rPFS (Cohorte A), rPFS (Cohorte A+B), ORR (Cohorte A), TTPP (Cohorte A) y OS (Cohorte A) fueron analizados para multiplicidad. La estrategia de multiplicidad para el principal criterio de valoración y los criterios de valoración secundarios clave fue que, al lograr la significancia estadística del principal criterio de valoración rPFS en la Cohorte A, se realizaron análisis de forma secuencial de cada uno de los criterios de valoración secundarios, ORR (Cohorte A), rPFS (Cohorte A + B), TTPP (Cohorte A) y OS (Cohorte A).

^b Cohorte A - el análisis de sensibilidad de rPFS mediante la determinación realizada por el investigador (HR=0,24, CI del 95% 0,17; 0,34, p<0,0001 [nominal]; mediana de la rPFS de 9,8 meses *versus* 3,6 meses para olaparib *versus* el NHA elegido por los investigadores, respectivamente) fue consistente con el análisis de la rPFS mediante una evaluación de la BICR. Cohorte A + B - el análisis de sensibilidad de rPFS mediante la determinación realizada por el investigador (HR=0,36, CI del 95% 0,27; 0,47, p<0,0001 [nominal]; mediana de la rPFS de 7,5 meses *versus* 3,5 meses para olaparib *versus* el NHA elegido por los investigadores, respectivamente) fue consistente con el análisis de la rPFS mediante una evaluación de la BICR.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

^c rPFS 71% de madurez (Cohorte A), 72% de madurez (Cohorte A+B).

^d La HR y el CI se calcularon usando un modelo ajustado de riesgos proporcionales de Cox para el uso previo de un taxano y enfermedad medible. El método de Efron se uso para el manejo de empates. Un valor <1 favorece a olaparib.

^e El análisis se realizó utilizando la prueba de rango logarítmico estratificado por el uso previo de taxanos y la enfermedad medible utilizando el método de Breslow para el manejo de empates.

^f No controlado para multiplicidad.

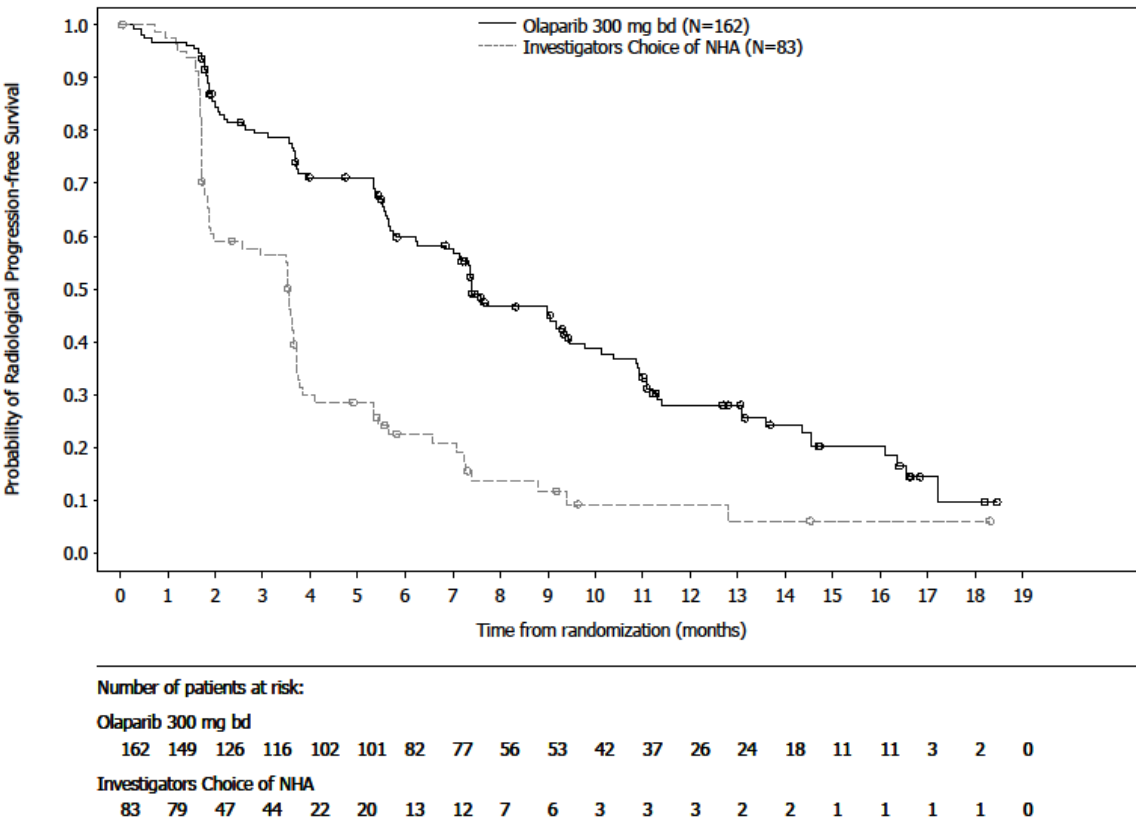
^g El tiempo transcurrido hasta progresión del dolor se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha del primer empeoramiento clínicamente significativo (aumento ≥ 2 de puntos respecto del valor basal en una escala de 0-10) en la puntuación promedio del peor dolor BPI-SF [Ítem 3] y/o un aumento o inicio del uso de analgésicos opiáceos.

^h La conversión de células tumorales circulantes se definió como la proporción de pacientes que logran una disminución en el número de CTCs de ≥ 5 células/7,5 ml en el período basal a < 5 células/7,5 ml en cualquier visita postbasal.

Bd=dos veces al día; BICR=revisión centralizada independiente y cegada; CI=intervalo de confianza; CTC=células tumorales circulantes; DoR=duración de la respuesta; HR=Hazard ratio; NHA=nuevo agente hormonal; ORR=tasa de respuesta objetiva; OS=supervivencia total; PFS2=tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la segunda progresión o muerte; PSA=antígeno prostático específico; rPFS=supervivencia libre de progresión confirmada radiológicamente; SSRE=evento sintomático relacionado con el esqueleto; TTPP=tiempo transcurrido hasta progresión del dolor.

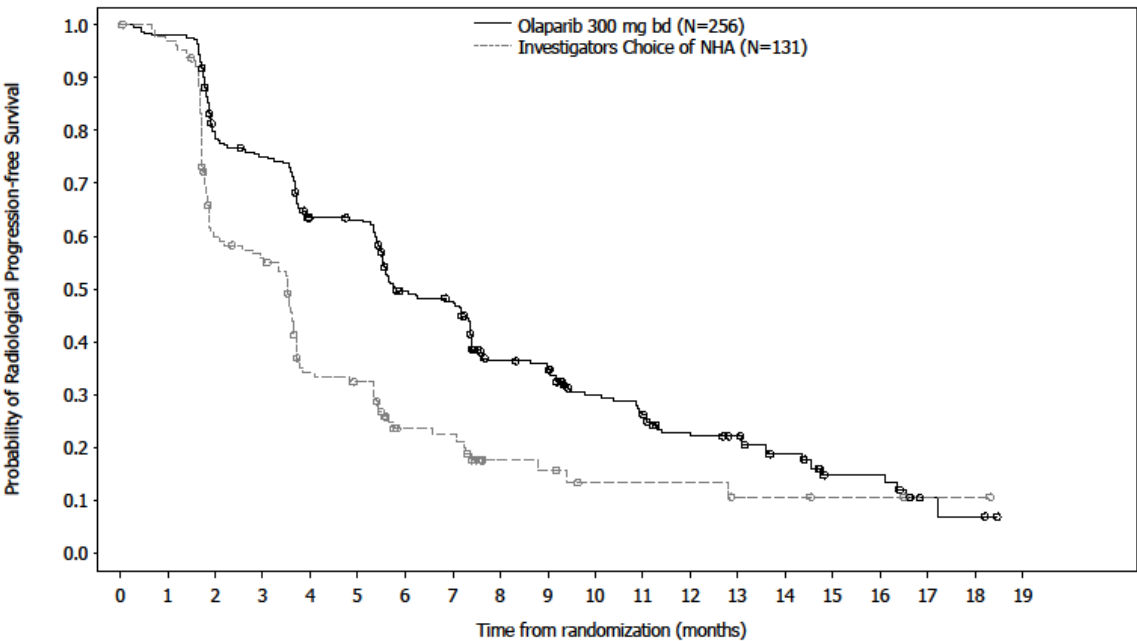
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 13 Cohorte A: Gráfico de Kaplan-Meier de rPFS (mediante una BICR)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 14 Cohorte A+B: Gráfico de Kaplan-Meier de rPFS (mediante una BICR)



Number of patients at risk:

Olaparib 300 mg bd

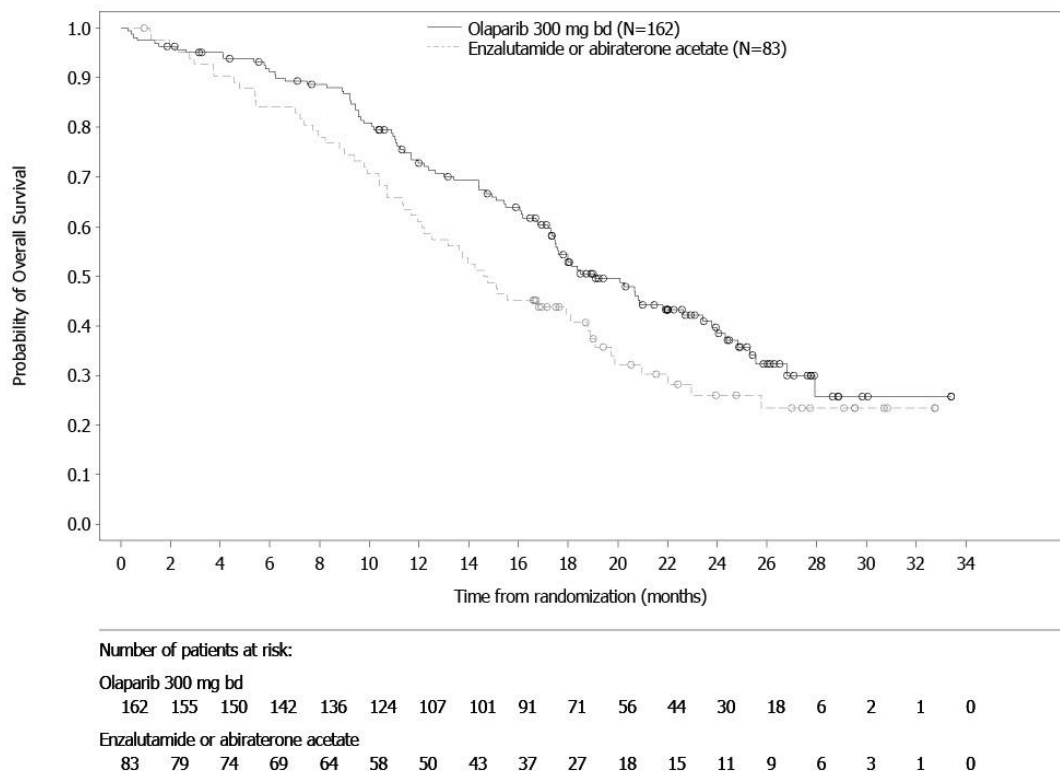
256 239 188 176 145 143 106 100 67 63 48 43 31 28 21 11 11 3 2 0

Investigators Choice of NHA

131 123 73 67 38 35 20 19 9 8 5 5 5 3 3 2 2 1 1 0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 15 Cohorte A: Gráfico de Kaplan-Meier de OS



En la Cohorte A y Cohorte A+B, el beneficio de olaparib por sobre la elección del NHA por parte de los investigadores se mantuvo en todos los subgrupos predefinidos, con reducciones clínicamente significativas en el riesgo de progresión o muerte en los pacientes tratados con olaparib (fluctuando entre 39% y 75% en la Cohorte A y entre 23% y 88% en la Cohorte A+B).

En la Cohorte B, la mediana de rPFS fue de 4,8 meses para el olaparib *versus* 3,3 meses para el comparador, con un HR de 0,88 (CI del 95%: 0,58; 1,36; $p=0,3976$ [nominal]). Dos pacientes (3,7%) del grupo con olaparib y dos pacientes (8,3%) del grupo con comparador con enfermedad medible en el período basal presentaron una respuesta objetiva confirmada radiológicamente. La razón de posibilidades (odds ratio) (OR) y el CI del 95% no se calcularon debido al número bajo de respondedores. En el grupo con olaparib, los 2 pacientes presentaban mutaciones *CDK12* y lograron una respuesta parcial. En el grupo con comparador, los 2 pacientes tenían mutaciones concurrentes (uno con *PALB2+PPP2R2A* y el otro con *CDK12+PALB2*) y lograron una respuesta parcial. Se observó enfermedad estable en el 54,7% de los pacientes del grupo con olaparib y en un 29,2% del grupo con comparador. El análisis final de la OS tuvo eventos en 100/142 pacientes. La mediana de OS fue de 14,1 meses para olaparib *versus* 11,5 meses para el comparador, con un HR

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

de 0,96 (CI del 95%: 0,63; 1,49; $p=0,7921$, nominal). La HR indica que no hubo detrimento en la OS para pacientes tratados con olaparib.

Con respecto al análisis de subgrupo de rPFS por gen de la Cohorte B, hubo una tendencia al beneficio de olaparib por sobre el comparador para pacientes con una única mutación *CDK12*. En el caso de *CHEK2* y *RAD54L*, los resultados se debieran interpretar con precaución debido al pequeño número de eventos. Las Hazard Ratios no se calcularon para algunas de los genes de la Cohorte B (*BARD1*, *BRIP1*, *CHEK1*, *PALB2*, *RAD51B* y *RAD51D*) debido al pequeño número de eventos en estos subgrupos. En un análisis de subgrupo en la Cohorte B de la ORR confirmada para cada gen individual en pacientes con sólo mutaciones genéticas de HRR, se observó una respuesta en 2/34 pacientes con *CDK12m* (5,9%) en el grupo con olaparib y en ningún paciente del grupo con comparador (N=12). La OR y CIs del 95% no resultaron calculables.

Tabla 156 Resumen de rPFS en el estudio PROfound para los genes de la Cohorte B

		Número de eventos/número total de pacientes (%)			Mediana (CI del 95%) [meses]	
	Pacientes n=142	Olaparib 300 mg bd n=94	NHA elegido por el investigador n=48	HR (CI del 95%)	Olaparib 300 mg bd	NHA elegido por el investigador
rPFS (BICR)						
Cohorte B total		74/94 (78,7)	31/48 (64,6)	0,88 (0,58, 1,36)	4,8 (3,7, 5,5)	3,3 (1,9, 5,4)
<i>CDK12</i>	89	47/61 (77,0)	18/28 (64,3)	0,74 (0,44, 1,31)	5,1 (3,6, 5,5)	2,2 (1,7, 4,8)
<i>PALB2</i>	4	1/3 (33,3)	0/1 (0)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
<i>RAD51B</i>	5	3/4 (75,0)	1/1 (100)	NC (NC, NC)	10,9 (1,6, 14,8)	1,77 (NC, NC)
<i>RAD51D</i>	1	1/1 (100)	0/0	NC (NC, NC)	1,9 (NC, NC)	NC (NC, NC)
<i>CHEK1</i>	2	1/1 (100)	1/1 (100)	NC (NC, NC)	1,8 (NC, NC)	3,7 (NC, NC)
<i>CHEK2</i>	12	6/7 (85,7)	3/5 (60,0)	0,87 (0,23, 4,13)	5,6 (1,6, 12,0)	3,4 (1,4, NC)
<i>RAD54L</i>	5	3/3 (100)	2/2 (100)	0,33 (0,05, 2,54)	7,2 (3,7, 7,4)	2,4 (1,8, 3,0)
<i>PPP2R2A</i>	10	5/6 (83,3)	2/4 (50,0)	6,61 (1,41, 46,41)	2,7 (1,8, 3,9)	NC (NC, NC)
<i>BRIP1</i>	3	2/2 (100)	1/1 (100)	NC (NC, NC)	3,6 (1,7, 5,4)	1,7 (NC, NC)
<i>BARD1</i>	1	0/0	1/1 (100)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	5,8 (NC, NC)

Siete pacientes de la Cohorte B tenían mutaciones concurrentes. Un análisis gen a gen se presenta sólo en los casos de mutaciones únicas. Ningún paciente de la Cohorte B tenía mutaciones *FANCL* o *RAD51C*. Lynparza no está indicado para pacientes con mutación *PPP2R2A*.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Análisis de sensibilidad de la rPFS mediante la determinación del investigador (HR=0,60, CI del 95% 0,39; 0,93, p=0,0178 [nominal]; mediana de rPFS 5,6 meses versus 3,4 meses para olaparib *versus* el NHA elegido por el investigador. bd=dos veces al día; BICR=revisión centralizada independiente cegada; CI=intervalo de confianza; HR=Hazard ratio; NC=No calculable; NHA=nuevo agente hormonal; rPFS=supervivencia libre de progresión confirmada radiológicamente.

Olaparib mejoró el valor medio del cambio total ajustado (basado en un modelo mixto de análisis de mediciones repetidas) respecto de los puntajes basales de la HRQoL (puntaje total de FACT-P, puntaje total de FACT-General, Índice de Resultados del Estudio Clínico), el funcionamiento (bienestar físico, bienestar funcional) y los síntomas del cáncer de próstata (PCS, Índice de Síntomas Prostáticos Avanzados-6 de FACT) comparado con la elección de NHA por parte de los investigadores durante el tratamiento, lo que demuestra que los pacientes del grupo con olaparib presentaron una mejoría en la HRQoL, en el funcionamiento y en los síntomas del cáncer de próstata comparado con los pacientes del grupo tratado con el NHA elegido por los investigadores en la Cohorte A. El análisis del cambio medio ajustado respecto del valor basal en el puntaje de HRQoL, funcionamiento y síntomas de cáncer de próstata en la Cohorte A fueron consistentes con los resultados de la Cohorte A + B.

Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

La eficacia de Lynparza en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) se investigó en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en el entorno de mCRPC de primera línea (PROpel) y en pacientes que habían recibido taxano (Estudio 8) en el entorno mCRPC. En ambos estudios, Lynparza se utilizó en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona.

Estudio PROpel en el entorno de mCRPC de primera línea

PROpel fue un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que comparó la eficacia de Lynparza (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] dos veces al día) en combinación con abiraterona (1000 mg [2 comprimidos de 500 mg] una vez al día) en comparación con placebo más abiraterona para el tratamiento de pacientes con mCRPC. Los pacientes de ambos grupos también recibieron prednisona o prednisolona 5 mg dos veces al día. Antes del estadio mCRPC, se permitía el tratamiento con NHA (excepto abiraterona) sin progresión del PSA (clínica o radiológica) durante el tratamiento, siempre que el tratamiento se interrumpiera al menos 12 meses antes de la aleatorización. También se permitió el tratamiento con agentes antiandrógenos de primera generación (p. ej., bicalutamida, nilutamida, flutamida), siempre que hubiera un período de lavado de 4 semanas. Se permitió el tratamiento con docetaxel durante el tratamiento neoadyuvante/adyuvante para el cáncer de próstata localizado y en el estadio de cáncer de próstata sensible a hormonas metastásico (mHSPC), siempre que no se produjeran signos de progresión de la enfermedad durante o inmediatamente después de dicho tratamiento. Todos los pacientes continuaron con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa.

El estudio aleatorizó a 796 pacientes (aleatorización 1:1; 399 olaparib/abiraterona:397 placebo/abiraterona) que tenían evidencia de adenocarcinoma de próstata histológicamente confirmado y estado metastásico definido como al menos una lesión metastásica documentada en un hueso o en una tomografía computarizada/resonancia magnética (CT/MRI). Los pacientes fueron estratificados

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

por metástasis (solo óseas, viscerales u otras) y tratamiento con docetaxel en el estadio mHSPC (sí o no). El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las características demográficas y de referencia estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad de los pacientes fue de 69 años y la mayoría (71%) de los pacientes se encontraban en el grupo de edad ≥ 65 años. Veintiún (21) (3%) pacientes recibieron tratamiento previo con docetaxel durante el tratamiento neoadyuvante/adyuvante para el cáncer de próstata localizado y 189 (24%) pacientes recibieron tratamiento previo con docetaxel en el estadio de mHSPC. En total, 434 (55%) pacientes tenían metástasis óseas (metástasis en el hueso y ningún otro sitio distante), 105 (13%) pacientes tenían metástasis viscerales (metástasis a distancia en tejidos blandos en un órgano, por ejemplo, hígado, pulmón) y 257 (32%) de los pacientes tenían otras metástasis (esto podría incluir, por ejemplo, pacientes con metástasis óseas y ganglios linfáticos distantes o pacientes con enfermedad presente solo en los ganglios linfáticos distantes). La mayoría de los pacientes en ambos grupos tenían un estado funcional ECOG de 0 (70%).

El estado de mutación del gen HRR se evaluó retrospectivamente mediante pruebas de ctDNA y tejido tumoral. De los pacientes evaluados, 198 y 118 tenían HRRm según lo determinado por ctDNA y tejido tumoral, respectivamente. La distribución de los pacientes con HRRm estuvo bien equilibrada entre los dos grupos.

El criterio principal de valoración fue la rPFS, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión determinada por la evaluación del investigador según los criterios RECIST 1.1 y PCWG-3 (hueso). El criterio de valoración secundario clave de la eficacia fue la supervivencia global (OS). Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron PFS2, TFST y HRQoL.

En el momento del análisis intermedio de rPFS, hubo una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad radiológica o muerte para olaparib/abiraterona en comparación con placebo/abiraterona según la evaluación del investigador. El análisis de sensibilidad de rPFS por BICR fue consistente con el análisis basado en el investigador con HR 0,61; CI del 95% 0,49, 0,74; $p < 0,0001$; mediana de rPFS de 27,6 meses en el grupo de olaparib/abiraterona frente a 16,4 meses en el grupo de placebo/abiraterona, respectivamente.

El análisis de subgrupos mostró una mejora de rPFS para olaparib/abiraterona en comparación con placebo/abiraterona en todos los subgrupos predefinidos, incluidos pacientes con o sin taxano previo en mHSPC, pacientes con diferentes enfermedades metastásicas al inicio (solo óseas versus viscerales versus otras) y pacientes con o sin HRRm.

Hubo mejoras en PFS2 y TFST en el grupo de olaparib/abiraterona frente al grupo de placebo/abiraterona.

En el análisis final preespecificado, el porcentaje de pacientes vivos a los 36 meses en el grupo de olaparib/abiraterona y el grupo de placebo/abiraterona fue del 57% y el 50%, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Tabla 17 Resumen de hallazgos clave de eficacia en el entorno de mCRPC de primera línea en PROpel

	Olaparib / abiraterona N = 399	Placebo / abiraterona N = 397
rPFS (por evaluación del investigador) (50% de madurez) (30 de julio de 2021)		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	168/399 (42,1)	226/397 (56,9)
Mediana de tiempo (95% CI) (meses) ^d	24,8 (20,5, 27,6)	16,6 (13,9, 19,2)
HR (95% IC) ^a	0,66 (0,54, 0,81)	
Valor-p ^b	<0,0001	
OS Final (48% de madurez) (12 octubre 2022)		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	176/399 (44,1)	205/397 (51,6)
Mediana de tiempo (95% CI) (meses) ^d	42,1 (38,4, NC)	34,7 (31,0, 39,3)
HR (95% IC) ^a	0,81 (0,67, 1,00)	
Valor-p ^b	p= 0,0544	
PFS2 (21% de madurez) (30 de julio de 2021)		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	70/399 (17,5)	94/397 (23,7)
Mediana de tiempo (95% CI) (meses) ^d	NC (NC, NC)	NC (NC,NC)
HR (95% IC) ^a	0,69 (0,51, 0,94)	
Valor-p ^{b,c}	p=0,0184	
TFST (51% de madurez) (30 de julio de 2021)		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	183/399 (45,9)	221/397 (55,7)
Mediana de tiempo (95% CI) (meses) ^d	25,0 (22,2, NC)	19,9 (17,1, 22,0)
HR (95% IC) ^a	0,74 (0,61, 0,90)	
Valor-p ^{b,c}	p=0,0040	

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

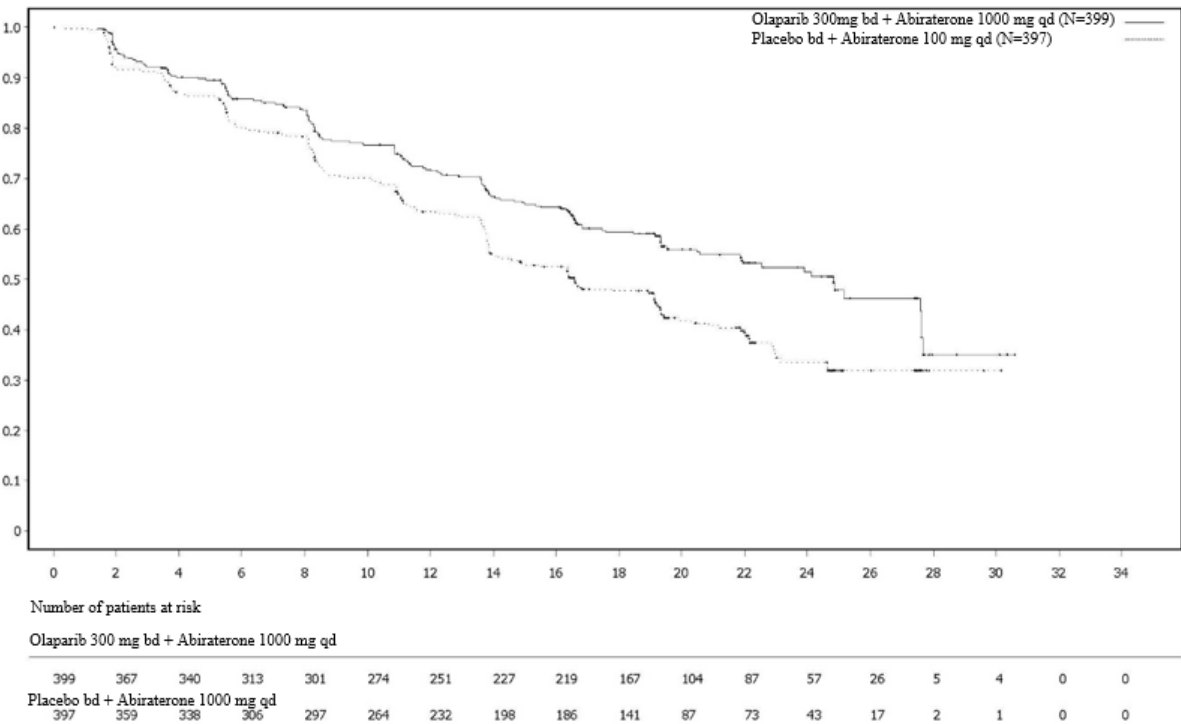
^b El valor de p bilateral se calculó utilizando la prueba de rango logarítmico estratificada por las mismas variables seleccionadas en la estrategia de agrupación primaria.

^c El valor p presentado es nominal ya que el punto final no está controlado por alfa.

^d Calculado mediante la técnica de Kaplan-Meier.

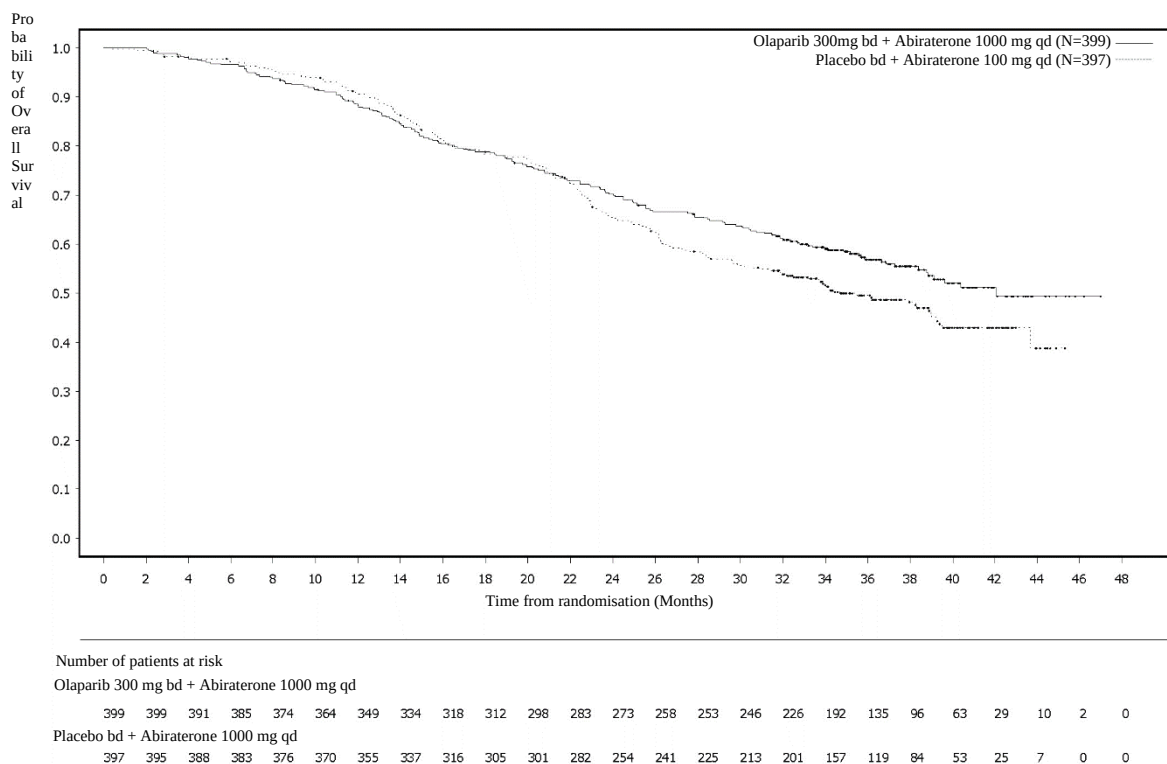
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 16 PROpel: Gráfica de Kaplan-Meier de rPFS



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 17 PROpel: Gráfica de Kaplan-Meier de la SG



Los resultados de los análisis de las medidas PRO, incluido el cambio desde el inicio para la puntuación total FACT-P, la intensidad del dolor BPI-SF y las puntuaciones de interferencia del dolor, no mostraron un detrimento general en el grupo de olaparib/abiraterona en comparación con el grupo de placebo/abiraterona. En general, se observaron hallazgos similares con las puntuaciones de la subescala FACT-P.

Estudio 8 en pacientes que habían recibido taxano anteriormente en el entorno de mCRPC

El estudio 8 fue un estudio de dos partes. La Parte A fue un estudio preliminar de seguridad abierto para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de olaparib cuando se administró además de abiraterona 1000 mg una vez al día. La Parte B fue un estudio multicéntrico de Fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que comparó la eficacia de Lynparza (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] dos veces al día) en combinación con abiraterona (1000 mg [2 comprimidos de 500 mg comprimidos] una vez al día) en comparación con placebo y abiraterona en pacientes con mCRPC que habían recibido hasta dos líneas de quimioterapia previa, incluido docetaxel, pero sin

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

exposición previa a NHA. Los pacientes de ambos grupos también recibieron prednisona o prednisolona 5 mg dos veces al día. Los pacientes que discontinuaron el docetaxel por razones de toxicidad y sin completar el ciclo completo aún eran elegibles para participar en este estudio siempre que hubieran recibido al menos 2 ciclos de quimioterapia. Todos los pacientes continuaron con un análogo de GnRH o se sometieron a una orquiectomía bilateral. De los 171 pacientes inscritos en la Parte B, 142 pacientes fueron aleatorizados (aleatorización 1:1; 71 olaparib/abiraterona:71 placebo/abiraterona). Todos los pacientes aleatorizados recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio.

El criterio principal de valoración del estudio (Parte B) fue la rPFS determinada por el investigador mediante RECIST 1.1 (tejido blando) y PCWG-2 (hueso). Los criterios de valoración secundarios incluyeron PFS2, OS y TFST.

El estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la rPFS evaluada por el investigador en el grupo de olaparib/abiraterona en comparación con el grupo de placebo/abiraterona.

Los análisis de subgrupos para subconjuntos de pacientes basados en datos demográficos, características iniciales y subgrupos de biomarcadores predefinidos mostraron reducciones generalmente consistentes en el riesgo de progresión radiológica o muerte en pacientes tratados con olaparib/abiraterona en todos los subgrupos, en pacientes con o sin HRRm.

Los resultados de los criterios de valoración secundarios, incluidos PFS2, TFST y OS, también favorecieron al grupo de olaparib/abiraterona.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Tabla 18 Resumen de hallazgos clave de eficacia en pacientes que habían recibido taxano anteriormente en el entorno de mCRPC en el Estudio 8

	Olaparib / abiraterona N = 71	Placebo / abiraterona N = 71
rPFS (Por evaluación del investigador)		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	47/71 (65)	54/71 (76,1)
Tiempo medio (meses)	14	8,2
HR (95% CI)	0,65 (0,44, 0,97)	
Valor-p (bilateral)	p=0,034	
OS (62% madurez)		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	43/71 (60,6)	45/71 (63,4)
Tiempo medio (meses)	23	21
HR (95% CI)	0,91 (0,60, 1,38)	
Valor-p (bilateral)	p=0,662	
PFS2		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	37/71 (52,1)	45/71 (63,4)
Tiempo medio (meses)	23,3	18,5
HR (95% CI)	0,79 (0,51, 1,22)	
Valor-p (bilateral)	p=0,280	
TFST		
Número de eventos/número total de pacientes (%)	57/71 (80,3)	58/71 (81,7)
Tiempo medio (meses)	13,5	9,7
HR (95% CI)	0,78 (0,54, 1,13)	
Valor-p (bilateral)	p=0,189	

El cambio medio desde los análisis iniciales de las medidas PRO (puntaje total FACT-P, peor dolor y peor dolor óseo del BPI-SF) no mostró detrimento en el grupo de olaparib/abiraterona en comparación con el grupo de placebo/abiraterona.

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de endometrio avanzado o recurrente en combinación con durvalumab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Estudio DUO-E en cáncer de endometrio avanzado o recurrente

DUO-E fue un estudio de fase III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo sobre quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con durvalumab, seguida de mantenimiento con durvalumab con o sin olaparib en pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente. En pacientes con enfermedad recurrente, la quimioterapia previa solo se permitió si se administró como tratamiento adyuvante y si habían transcurrido al menos 12 meses desde la fecha de la última dosis de quimioterapia administrada hasta la fecha de la recaída posterior. El estudio incluyó pacientes con carcinomas epiteliales de endometrio de todas las histologías, incluidos los carcinosarcomas. Se excluyó a las pacientes con sarcoma de endometrio.

La aleatorización se estratificó según el estado de reparación de desajustes (MMR) del tejido tumoral (proficiente frente a deficiente), el estado de la enfermedad (recurrente frente a recién diagnosticada) y la región geográfica (Asia frente al resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a uno de los siguientes brazos:

- Quimioterapia basada en platino: Quimioterapia con platino (paclitaxel y carboplatino) cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos con durvalumab placebo cada 3 semanas. Tras finalizar la quimioterapia, los pacientes sin progresión objetiva de la enfermedad recibieron durvalumab placebo cada 4 semanas y olaparib placebo en comprimidos dos veces al día como tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad.
- Quimioterapia basada en platino + durvalumab): Quimioterapia con platino (paclitaxel y carboplatino) cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos con 1120 mg de durvalumab cada 3 semanas. Tras finalizar la quimioterapia, los pacientes sin progresión objetiva de la enfermedad recibieron 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas con comprimidos de placebo de olaparib dos veces al día como tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad.
- Quimioterapia basada en platino + durvalumab + olaparib): Quimioterapia con platino (paclitaxel y carboplatino) cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos con 1120 mg de durvalumab cada 3 semanas. Tras finalizar la quimioterapia, los pacientes sin progresión objetiva de la enfermedad recibieron 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas con comprimidos de 300 mg de olaparib dos veces al día como tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad.

Los pacientes que interrumpieron cualquiera de los productos (olaparib/placebo o durvalumab/placebo) por razones distintas a la progresión de la enfermedad podrían continuar el tratamiento con el otro producto si fuera apropiado según consideraciones de toxicidad y el criterio del investigador.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, según RECIST v1.1. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas durante las primeras 18 semanas en relación con la aleatorización y cada 12 semanas a partir de entonces.

Un total de 718 pacientes fueron reclutados y aleatorizados. Las características demográficas y basales estaban bien equilibradas entre los brazos de tratamiento. Los datos demográficos basales fueron los siguientes: mediana de edad de 64 años (rango: 22 a 86); 47% de 65 años o más; 57% blancos, 30% asiáticos y 5% negros o afroamericanos. Las características de la enfermedad fueron las siguientes: ECOG PS de 0 (67%) o 1 (33%); 47% de diagnóstico reciente y 53% enfermedad recurrente; 80% con estado tumoral pMMR y 20% con estado tumoral dMMR. Los subtipos histológicos fueron endometriode (60%), seroso (21%), carcinosarcoma (7%), epitelial mixto (4%), células claras (3%), indiferenciado (2%), mucinoso (<1%) y otros (3%).

El criterio de valoración principal fue la PFS, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión, determinada por la evaluación del investigador mediante RECIST 1.1, o la muerte. Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron la OS, la PFS2, el TFST, el TDT, el TSST, la ORR y la DoR.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa de la PFS en pacientes tratados con quimioterapia basada en platino + durvalumab + olaparib, en comparación con la quimioterapia basada en platino sola (ver Tabla 19 y las Figuras 18 y 19). Los resultados de la PFS, según la evaluación del BICR, fueron consistentes. La mediana del tiempo de seguimiento en pacientes censurados fue de 15,4 meses en el grupo de quimioterapia basada en platino + durvalumab + olaparib, y de 12,6 meses en el grupo de quimioterapia basada en platino. En el momento del análisis de PFS, los datos provisionales de OS presentaban una madurez del 28%, con eventos en 199 de 718 pacientes.

Tabla 19 Resumen de los resultados de eficacia en pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente en DUO-E.

	<u>Quimioterapia basada en platino + durvalumab + olaparib n=239</u>	<u>Quimioterapia basada en platino + durvalumab n=238</u>	<u>Quimioterapia basada en platino n=241</u>
<u>PFS (Por evaluación del investigador) (12 Abril 2023)</u>			
<u>Número de eventos/Número total de pacientes (%)</u>	<u>126/239 (52,7)</u>	<u>139/238 (58,4)</u>	<u>173/241 (71,8)</u>
<u>Mediana^a (95% CI), meses</u>	<u>15,1 (12,6, 20,7)</u>	<u>10,2 (9,7, 14,7)</u>	<u>9,6 (9,0, 9,9)</u>
<u>Porcentaje (IC del 95%) libre de progresión a</u>	<u>61,5 (54,9, 67,4)</u>	<u>48,5 (41,8, 54,9)</u>	<u>41,1 (34,6, 47,5)</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

<u>los 12 meses, %</u>			
<u>Porcentaje (IC del 95%) libre de progresión a los 18 meses, %</u>	<u>46,3 (39,2, 53,0)</u>	<u>37,8 (31,0, 44,5)</u>	<u>21,7 (16,0, 27,9)</u>
<u>HR^b (95% CI)</u>	<u>0,55 (0,43, 0,69)</u>	<u>0,71 (0,57, 0,89)</u>	<u>-</u>
<u>Valor-p^c</u>	<u><0,0001</u>	<u>0,003</u>	<u>-</u>
OS (12 Abril 2023)			
<u>Número de eventos/Número total de pacientes (%)</u>	<u>52/239 (21,8)</u>	<u>65/238 (27,3)</u>	<u>82/241 (34,0)</u>
<u>Mediana^a (95% CI), meses</u>	<u>NR (NR, NR)</u>	<u>NR (NR, NR)</u>	<u>25,9 (23,9, NR)</u>
<u>Porcentaje (IC del 95%) de personas vivas a los 12 meses, %</u>	<u>87,7 (82,7, 91,3)</u>	<u>84,2 (78,9, 88,3)</u>	<u>79,7 (74,0, 84,3)</u>
<u>Porcentaje (IC del 95%) de personas vivas a los 18 meses, %</u>	<u>79,4 (73,2, 84,3)</u>	<u>74,6 (68,0, 80,1)</u>	<u>69,0 (62,3, 74,8)</u>
<u>HR^b (95% CI)</u>	<u>0,59 (0,42, 0,83)</u>	<u>0,77 (0,56, 1,07)</u>	<u>-</u>
<u>Valor-p^{c,d}</u>	<u>0,003 (NS)</u>	<u>0,120 (NS)</u>	<u>-</u>
PFS2 (12 Abril 2023)			
<u>Número de eventos/Número total de pacientes (%)</u>	<u>64/239 (26,8)</u>	<u>85/238 (35,7)</u>	<u>96/241 (39,8)</u>
<u>Mediana^a (95% CI), meses</u>	<u>NR (NR, NR)</u>	<u>22,2 (18,7, NR)</u>	<u>19,1 (16,4, 22,9)</u>
<u>HR^b (95% CI)</u>	<u>0,55 (0,40, 0,76)</u>	<u>0,80 (0,59, 1,07)</u>	<u>-</u>
TFST (12 Abril 2023)			
<u>Número de eventos/Número total de pacientes (%)</u>	<u>105/239 (43,9)</u>	<u>128/238 (53,8)</u>	<u>160/241 (66,4)</u>
<u>Mediana^a (95% CI), meses</u>	<u>21,4 (18,1, NR)</u>	<u>14,0 (11,5, 19,8)</u>	<u>11,1 (10,2, 12,7)</u>
<u>HR^b (95% CI)</u>	<u>0,50 (0,39, 0,64)</u>	<u>0,72 (0,57, 0,91)</u>	<u>-</u>
TDT (12 Abril 2023)			
<u>Número de eventos/Número total de</u>	<u>139/239 (58,2)</u>	<u>163/238 (68,5)</u>	<u>198/241 (82,2)</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

<u>pacientes (%)</u>			
<u>Mediana^a (95% CI), meses</u>	<u>15,1 (12,5, 18,6)</u>	<u>9,9 (8,8, 11,2)</u>	<u>8,8 (7,6, 9,7)</u>
<u>HR^b (95% CI)</u>	<u>0,51 (0,41, 0,63)</u>	<u>0,74 (0,60, 0,91)</u>	<u>-</u>
<u>TSST (12 abril 2023)</u>			
<u>Número de eventos/Número total de pacientes (%)</u>	<u>57/239 (23,8)</u>	<u>75/238 (31,5)</u>	<u>93/241 (38,6)</u>
<u>Mediana^a (95% CI), meses</u>	<u>NR (NR, NR)</u>	<u>NR (NR, NR)</u>	<u>23.9 (21.6, NR)</u>
<u>HR^b (95% CI)</u>	<u>0,57 (0,40, 0,78)</u>	<u>0,77 (0,57, 1,05)</u>	<u>-</u>
<u>Tasa de respuesta objetiva (12 Abril 2023)</u>			
<u>ORR^c (%)</u>	<u>117/184 (63,6)</u>	<u>125/202 (61,9)</u>	<u>109/198 (55,1)</u>
<u>Respuesta completa (%)</u>	<u>30 (16,3)</u>	<u>26 (12,9)</u>	<u>19 (9,6)</u>
<u>Respuesta parcial (%)</u>	<u>87 (47,3)</u>	<u>99 (49,0)</u>	<u>90 (45,5)</u>
<u>Duración de la respuesta (12 Abril 2023)</u>			
<u>Mediana^a (95% CI), meses</u>	<u>21,3 (12,9, NR)</u>	<u>13,1 (10,4, NR)</u>	<u>7,7 (7,4, 10,3)</u>

En una comparación exploratoria planificada de quimioterapia basada en platino + durvalumab + olaparib en comparación con quimioterapia basada en platino + durvalumab, el HR fue de 0,78 (IC del 95 %: 0,61; 0,99).

^a Calculado mediante la técnica de Kaplan-Meier.

^b Un HR menor de 1 favorece al grupo de quimioterapia basada en platino + durvalumab + olaparib o al grupo de quimioterapia basada en platino + durvalumab frente a la quimioterapia basada en platino.

^c Valor-p calculado mediante la prueba de log-rank.

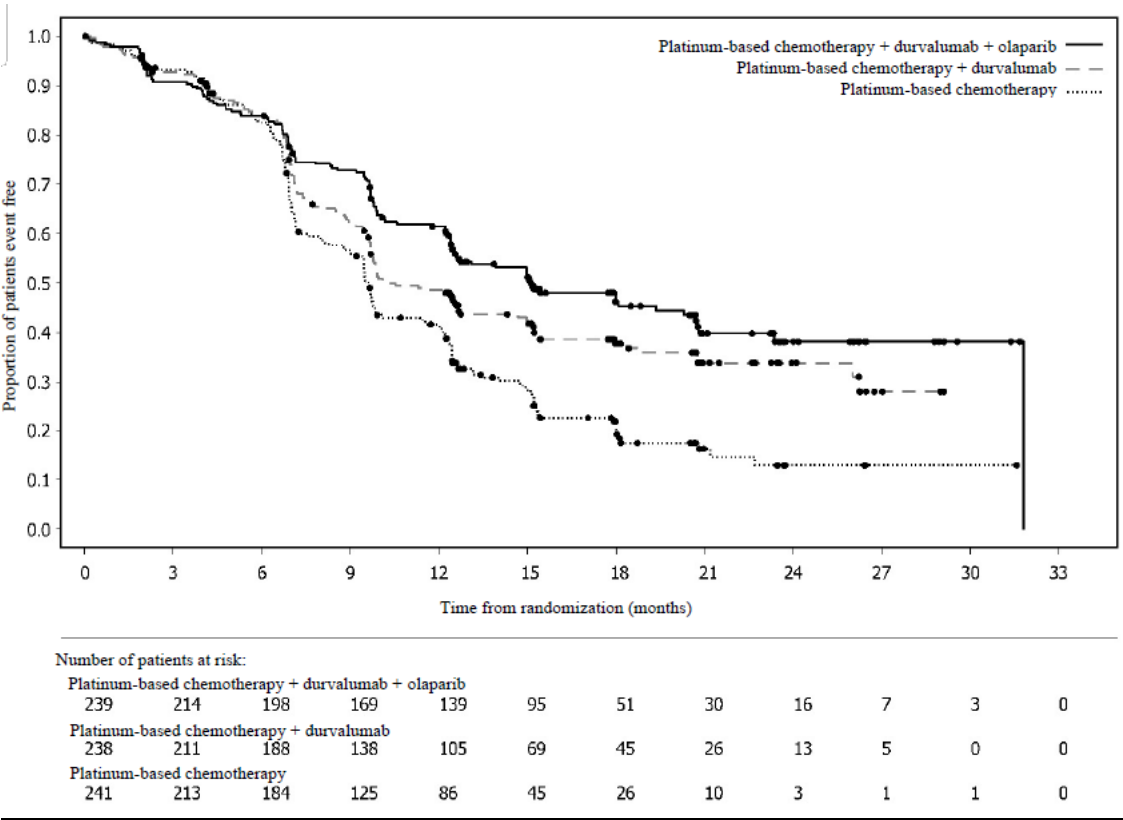
^d No significativo a un nivel de significación bilateral de 0,0006 para quimioterapia basada en platino + durvalumab + Lynparza frente a quimioterapia basada en platino, y de 0,0011 para el grupo de quimioterapia basada en platino + durvalumab frente a la quimioterapia basada en platino.

^e Respuesta: La mejor respuesta objetiva como respuesta completa confirmada o respuesta parcial.

IC Intervalo de confianza; HR Razón de riesgos instantáneos; NR No alcanzado; NS No significativo; ORR Tasa de respuesta objetiva; OS Supervivencia global; PFS Supervivencia libre de progresión; PFS2 Tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión o fallecimiento; TDT Tiempo desde la aleatorización hasta la interrupción del tratamiento o fallecimiento; TFST Tiempo desde la aleatorización hasta el inicio del primer tratamiento posterior o fallecimiento; TSST Tiempo desde la aleatorización hasta el inicio del segundo tratamiento posterior o fallecimiento.

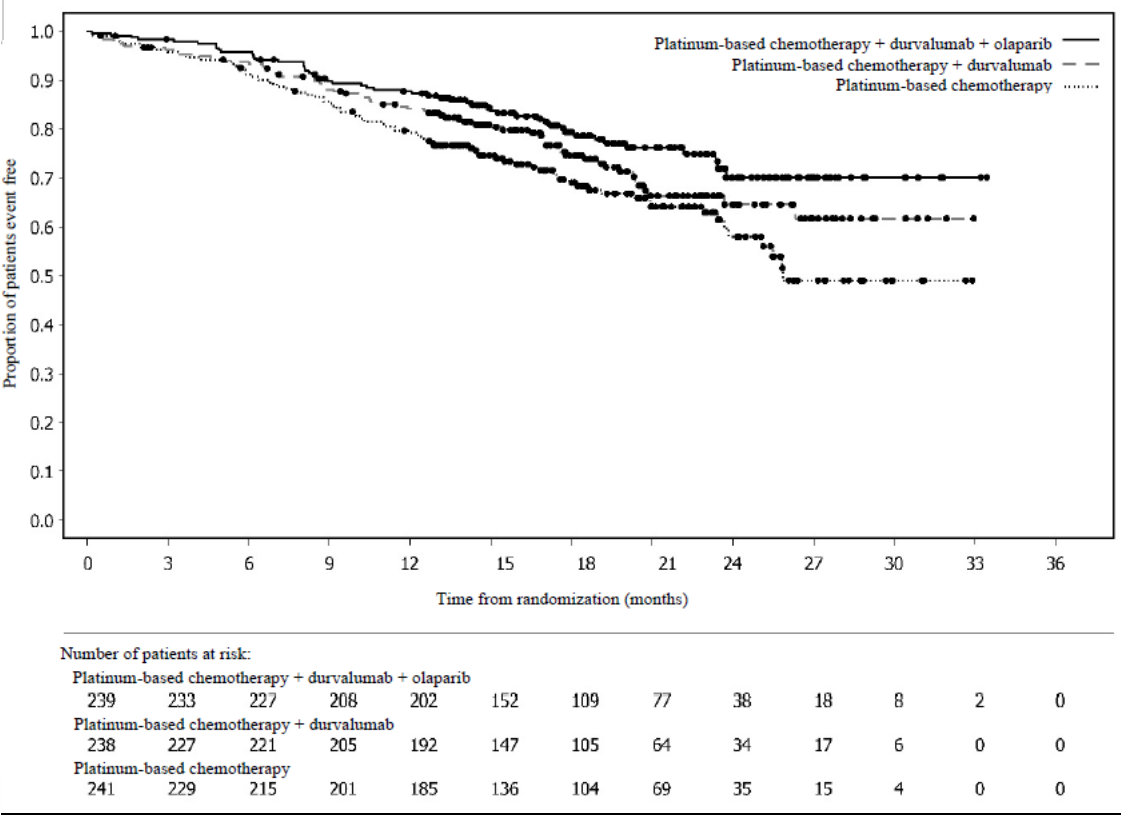
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 18: Curva de Kaplan-Meier para la PFS en DUO-E



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Figura 19: Curva de Kaplan-Meier para OS en DUO-E



Los análisis de eficacia según el estado de MMR se presentan en la Tabla 20.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Tabla 20. Análisis de subgrupos de eficacia según el estado de MMR en pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente recién diagnosticado en DUO-E.

	<u>Quimioterapia basada en platino + durvalumab + olaparib</u>	<u>Quimioterapia basada en platino + durvalumab</u>	<u>Quimioterapia basada en platino</u>
PFS (según evaluación del investigador) (12 de abril de 2023)			
pMMR	<u>N=191</u>	<u>N=192</u>	<u>N=192</u>
<u>Número de eventos/Número total de pacientes (%)</u>	<u>108/191 (56,5)</u>	<u>124/192 (64,6)</u>	<u>148/192 (77,1)</u>
<u>Mediana^a (95% CI), meses</u>	<u>15,0 (12,4, 18,0)</u>	<u>9,9 (9,44, 12,5)</u>	<u>9,7 (9,2, 10,1)</u>
<u>Porcentaje (95% CI) libre de progresión a los 12 meses, %</u>	<u>59,4 (52,0, 66,0)</u>	<u>44,4 (37,1, 51,4)</u>	<u>40,8 (33,6, 47,8)</u>
<u>Porcentaje (95% CI) libre de progresión a los 18 meses, %</u>	<u>42,0 (34,1, 49,6)</u>	<u>31,3 (24,2, 38,6)</u>	<u>20,0 (14,1, 26,7)</u>
<u>HR^b (95% CI)</u>	<u>0,57 (0,44, 0,73)</u>	<u>0,77 (0,60, 0,97)</u>	<u>-</u>
dMMR	<u>N=48</u>	<u>N=46</u>	<u>N=49</u>
<u>Número de eventos/Número total de pacientes (%)</u>	<u>18/48 (37,5)</u>	<u>15/46 (32,6)</u>	<u>25/49 (51,0)</u>
<u>Mediana^a (95% CI), meses</u>	<u>31,8 (12,4, NR)</u>	<u>NR (NR, NR)</u>	<u>7,0 (6,7, 14,8)</u>
<u>Porcentaje (95% CI) libre de progresión a los 12 meses, %</u>	<u>70,0 (54,7, 81,0)</u>	<u>67,9 (51,1, 80,0)</u>	<u>43,3 (27,3, 58,3)</u>
<u>Porcentaje (95% CI) libre de progresión a los 18 meses, %</u>	<u>62,7 (46,9, 75,0)</u>	<u>67,9 (51,1, 80,0)</u>	<u>31,7 (16,7, 47,9)</u>
<u>HR^b (95% CI)</u>	<u>0,41 (0,21, 0,75)</u>	<u>0,42 (0,22, 0,80)</u>	<u>-</u>
OS (12 Abril 2023)			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

pMMR	N=191	N=192	N=192
Número de eventos/Número total de pacientes (%)	<u>46/191 (24,1)</u>	<u>58/192 (30,2)</u>	<u>64/192 (33,3)</u>
Mediana^a (95% CI), meses	<u>NR (NR, NR)</u>	<u>NR (NR, NR)</u>	<u>25,9 (25,1, NR)</u>
Porcentaje (IC del 95%) de personas vivas a los 12 meses, %	<u>87,3 (81,7, 91,3)</u>	<u>82,5 (76,3, 87,2)</u>	<u>81,0 (74,6, 85,9)</u>
Porcentaje (IC del 95%) de personas vivas a los 18 meses, %	<u>76,9 (69,5, 82,7)</u>	<u>71,7 (64,0, 78,1)</u>	<u>69,9 (62,3, 76,2)</u>
HR^b (95% CI)	<u>0,69 (0,47, 1,00)</u>	<u>0,91 (0,64, 1,30)</u>	<u>-</u>
dMMR	N=48	N=46	N=49
Número de eventos/Número total de pacientes (%)	<u>6/48 (12,5)</u>	<u>7/46 (15,2)</u>	<u>18/49 (36,7)</u>
Mediana^a (95% CI), meses	<u>NR (NR, NR)</u>	<u>NR (NR, NR)</u>	<u>23,7 (16,9, NR)</u>
Porcentaje (IC del 95%) de personas vivas a los 12 meses, %	<u>89,2 (76,0, 95,4)</u>	<u>91,2 (78,2, 96,6)</u>	<u>74,4 (59,4, 84,6)</u>
Porcentaje (IC del 95%) de personas vivas a los 18 meses, %	<u>89,2 (76,0, 95,4)</u>	<u>86,1 (71,5, 93,6)</u>	<u>65,8 (49,4, 78,0)</u>
HR^b (95% CI)	<u>0,28 (0,10, 0,68)</u>	<u>0,34 (0,13, 0,79)</u>	<u>-</u>

^a Calculado mediante la técnica de Kaplan-Meier.

^b Un HR menor a 1 favorece al brazo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib o quimioterapia basada en platino + durvalumab frente a la quimioterapia basada en platino.

IC: Intervalo de confianza; dMMR: Reparación deficiente de desajustes; HR: Cociente de riesgos instantáneos; NR: No alcanzado; OS: Supervivencia global; PFS: Supervivencia libre de progresión; pMMR: Reparación competente de desajustes.

Durvalumab en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de tratamiento de mantenimiento con durvalumab en monoterapia o en combinación con olaparib, en comparación con la quimioterapia basada en platino, no tuvo efectos perjudiciales sobre los síntomas de cáncer/enfermedad endometrial. Los cambios con respecto al valor inicial en diversos síntomas, funciones y estado de salud global/QoL informados por las pacientes fueron similares entre los brazos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

Efecto sobre el intervalo QT

No existe un efecto clínicamente relevante del olaparib sobre la repolarización cardíaca (según lo evaluado mediante el efecto sobre el intervalo QT) luego de la administración múltiple de 300 mg de olaparib dos veces al día.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas**Generales**

La farmacocinética del olaparib a una dosis de 300 mg en comprimido se caracteriza por un clearance plasmático aparente de aprox. 7 L/h, un volumen de distribución aparente de aprox. 158 L y una vida media terminal de 15 horas. Con la administración en dosis múltiples se observó una tasa de acumulación AUC de 1,8 y la PK pareció ser dependiente del tiempo en pequeño grado.

Absorción

Después de la administración oral de olaparib a través de la formulación en comprimido (2 x 150 mg), la absorción es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas medias habitualmente se alcanza 1,5 horas después de la administración.

La administración conjunta con alimentos redujo la velocidad (t_{max} retrasado en 2,5 horas y C_{max} reducido en aproximadamente un 21%), pero no afectó significativamente el grado de absorción del olaparib (razón de AUC en el tratamiento: 1,08; IC del 90%: 1,01; 1,16). Por consiguiente, los pacientes deben tomar Lynparza sin importar la comida (ver sección 4.2).

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es aproximadamente un 82% a 10 µg/ml, que corresponde aproximadamente a la C_{max} .

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

Metabolismo

In vitro, se demostró que CYP3A4/5 eran las enzimas principalmente responsables del metabolismo del olaparib.

Luego de la administración oral de ^{14}C -olaparib a pacientes mujeres, el olaparib inalterado dio cuenta de la mayoría de la radioactividad circulante en el plasma (70%) y fue el principal componente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

encontrado tanto en la orina como las heces (15% y 6% de la dosis, respectivamente). El metabolismo del olaparib es extenso, siendo el principal sitio de metabolismo las estructuras de la piperazina y del anillo fluorobencilo. La mayoría del metabolismo se atribuyó a reacciones de oxidación, donde algunos de los componentes formados sufrieron posteriormente conjugación con glucuronido o sulfato. Se detectaron hasta 20, 37 y 20 metabolitos en plasma, orina y heces respectivamente, la mayoría de los cuales representaban <1% del material administrado. Una fracción de piperazina-3-ol con anillo abierto y dos metabolitos mono-oxigenados (cada uno ~10%) fueron los principales componentes circulantes, siendo uno de los metabolitos mono-oxigenados también el principal metabolito en los excrementos (6% y 5% de la radiactividad urinaria y fecal respectivamente).

In vitro, el olaparib produjo poca o ninguna inhibición de UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, o CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y no se espera que sea un inhibidor clínicamente significativo dependiente del tiempo de ninguna de estas enzimas CYP. Olaparib inhibió la UGT1A1 *in vitro*, sin embargo, las simulaciones de PBPK sugieren que no tiene importancia clínica. Basado en la evaluación mediante el uso de la actividad enzimática, el olaparib no fue un inductor de CYP2C9 o 2C19. *In vitro*, el olaparib es un sustrato e inhibe al transportador de eflujo P-gp ($IC_{50} = 76\mu M$); sin embargo, es poco probable que esto tenga importancia clínica.

In vitro, los datos también muestran que el olaparib no es un sustrato para OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP o MRP2, es un inhibidor débil de BCRP y no es un inhibidor de OATP1B3, OAT1 o MRP2.

Excreción

Luego de una dosis única de ^{14}C -olaparib, aproximadamente el 86% de la radioactividad administrada se recuperó dentro de un período de recolección de 7 días, aproximadamente un 44% a través de la orina y aprox. 42% en las heces. La mayor parte del material se recuperó como metabolitos.

Poblaciones especiales

En análisis farmacocinéticos poblacionales, la edad, sexo, peso corporal, ubicación del tumor o raza de la paciente (incluyendo pacientes blancas o japonesas) no fueron covariables significativas.

Efecto de la insuficiencia renal

Después de una dosis oral única de 300 mg de olaparib en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina: 51 a 80 ml/min), el AUC aumentó en un 24% y la C_{max} en un 15% comparado con las pacientes con función renal normal. No se requiere un ajuste de la dosis de Lynparza en pacientes con insuficiencia renal leve.

Después de una dosis oral única de 300 mg de olaparib en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina: 31 a 50 ml/min), el AUC aumentó en un 44% y la C_{max} en un 26% comparado con las pacientes con función renal normal. Se recomienda un ajuste de la dosis de Lynparza en pacientes con insuficiencia renal moderada (véase la Sección 4.2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

No se ha estudiado el uso de olaparib en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min).

Efecto de la insuficiencia hepática

Después de una dosis oral única de 300 mg de olaparib en pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación Child-Pugh A), el AUC aumentó en un 15% y la C_{max} en un 13%, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B), el AUC aumentó un 8% y la C_{max} disminuyó un 13% en comparación con pacientes con función hepática normal. No se requiere un ajuste de la dosis de Lynparza en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver la sección 4.2).

No se ha estudiado el uso de olaparib en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C).

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Mutagenicidad

Olaparib no mostró *in vitro* potencial mutagénico, pero resultó clastogénico en células de mamífero. La administración oral de olaparib en ratas indujo micronúcleos en la médula ósea. Esta clastogenicidad es concordante con la farmacología primaria del olaparib e indica un potencial de genotoxicidad en el hombre.

Toxicidad con dosis repetidas

En estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 6 meses de duración en ratas y perros, dosis orales diarias de olaparib fueron bien toleradas. El principal órgano objetivo primario para la toxicidad en ambas especies fue la médula ósea, con cambios asociados en los parámetros hematológicos periféricos. Estos resultados se presentan a exposiciones por debajo de aquellas observadas clínicamente y fueron en gran medida reversibles dentro de las 4 semanas posteriores a la interrupción de la administración. Estudios donde se usaron células de médula ósea humana también demostraron que la exposición directa a olaparib puede resultar en toxicidad para las células de la médula ósea en ensayos *ex vivo*.

Toxicología en la reproducción

Olaparib no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho. En un estudio de fertilidad en ratas hembra se observó una prolongación del estro en algunos animales aun cuando el desempeño en el apareamiento y la fertilidad no se vio afectado. En este estudio se redujo la supervivencia embriofetal.

En estudios de desarrollo embriofetal en rata, olaparib provocó una reducción de la supervivencia embriofetal, se redujo el peso fetal y se observaron alteraciones en el desarrollo fetal (incluyendo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)

alteraciones viscerales y esqueléticas, y malformaciones importantes a nivel ocular y vertebral/costillas) a niveles de dosis que no indujeron una toxicidad materna significativa.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con olaparib.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1. Listado de excipientes

Los nombres de los ingredientes inactivos pueden variar de acuerdo con la región.

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Vida útil

Ver la fecha de caducidad indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Mantener fuera de la vista y alcance de los niños.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de temperatura para su almacenamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (Olaparib)
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg (Olaparib)**

6.5. Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

No se requieren medidas especiales.

Titular de Registro

AstraZeneca S.A., Isidora Goyenechea 3477, Piso 2, Las Condes, Santiago, Chile.

Fabricado por

AbbVie Limited, KM 58.0, Carretera 2, Cruce Davila, Barceloneta, Puerto Rico, Estados Unidos.

Envasado y acondicionado por

AstraZeneca UK. Limited., Silk Road Business Park, Macclesfield, SK10 2NA, Reino Unido.