

**Ficha Técnica: Información para el profesional**  
**LYNPARZA 100 mg & 150 mg Tabletillas Recubiertas**  
**(Olaparib)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lynparza 100 mg Tabletillas recubiertas.

Lynparza 150 mg Tabletillas recubiertas.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Lynparza 100 mg tabletas recubiertas

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib.

Lynparza 150 mg tabletas recubiertas

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 14.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Tabletas Recubiertas.

**4. INDICACIONES Y USO**

**4.1. Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado *BRCA* mutado**

Lynparza está indicada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial avanzado, de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario con mutación *BRCA* deletérea o sospechosa de ser deletérea germinal o somática, que están en respuesta completa o parcial a la quimioterapia en primera línea basada en platino.

**4.2. Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado HRD positivo en combinación con Bevacizumab**

Lynparza está indicada en combinación con el bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario avanzado, de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario en respuesta completa o parcial a la quimioterapia en primera línea basada en platinos y cuyo cáncer esté asociado con un estatus positivo en deficiencia en la reparación por recombinación homóloga (HRD) definido ya sea por:

- una mutación *BRCA* deletérea o sospechosa de ser deletérea, y/o
- inestabilidad genómica.

**4.3. Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente**

Lynparza está indicada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario recurrente, de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario, que están en respuesta total o parcial a la quimioterapia con base en platinos.

#### 4.4. **Cáncer de ovario avanzado con mutación *BRCA* de línea germinal después de 3 o más líneas de quimioterapia**

Lynparza está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario avanzado con mutación de línea germinal *BRCA* (*gBRCAm*) deletérea o sospechosa de ser deletérea, que han sido tratadas con tres o más líneas previas de quimioterapia.

#### 4.5. **Cáncer de mama metastásico HER2 negativo con mutación *BRCA* de la línea germinal**

Lynparza está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico HER2-negativo *gBRCAm* deletérea o sospechosa de ser deletérea, que han sido tratadas con quimioterapia en el entorno neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Las pacientes con cáncer de mama positivo para receptores de hormonas (HR) deben haber sido tratadas con una terapia endocrina previa o ser consideradas inapropiadas para la terapia endocrina.

#### 4.6. **Tratamiento de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación *BRCA* de línea germinal**

Lynparza está indicada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con adenocarcinoma pancreático metastásico *gBRCAm* deletérea o presuntamente deletérea cuya enfermedad no haya progresado durante al menos 16 semanas de un régimen de quimioterapia de primera línea basada en platinos.

#### 4.7. **Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación en genes HRR**

Lynparza está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) con mutación deletérea o sospechosa de ser deletérea de línea germinal o somática en los genes de la reparación por recombinación homóloga (HRR), que han progresado después del tratamiento previo con enzalutamida o abiraterona.

### 5. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### 5.1. Selección de pacientes

Seleccione pacientes para el tratamiento con Lynparza con base a la presencia de mutaciones deletéreas o sospechosas de ser deletéreas en los genes HRR, incluidas mutaciones *BRCA* o inestabilidad genómica según la indicación, el biomarcador y el tipo de muestra (Tabla 1).

**Tabla 1 Prueba de biomarcadores para selección de pacientes**

Indicación	Biomarcador	Tipo de muestra	
		Tumor	Sangre
Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con <i>BRCAm</i> de línea germinal o somático*	<i>BRCA1m, BRCA2m</i>	X	X

Tratamiento de mantenimiento en primera línea del cáncer de ovario avanzado HRD-positivo en combinación con bevacizumab*	<i>BRCA1m, BRCA2m</i> y/o inestabilidad genómica	X	
Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario recurrente	No se requieren pruebas de biomarcadores.		
Cáncer de ovario avanzado con <i>gBRCAm</i>	<i>gBRCA1m, gBRCA2m</i>		X
Cáncer de mama metastásico HER2 negativo con <i>gBRCAm</i>	<i>gBRCA1m, gBRCA2m</i>		X
Tratamiento de mantenimiento en primera línea del adenocarcinoma de páncreas metastásico con mutación <i>BRCA</i> de línea germinal	<i>gBRCA1m, gBRCA2m</i>		X
Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con mutación en genes HRR de línea germinal o somática *	<i>ATMm, BRCA1m, BRCA2m, BARD1m, BRIP1m, CDK12m, CHEK1m, CHEK2m, FANCLm, PALB2m, RAD51Bm, RAD51Cm, RAD51Dm, RAD54Lm</i>	X	
	<i>gBRCA1m, gBRCA2m</i>		X

\* Cuando la prueba falla o la muestra de tejido no está disponible/es insuficiente, o cuando la prueba de línea germinal es negativa, considere usar una prueba alternativa.

## 5.2. Dosificación recomendada

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

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, indique al paciente que tome la siguiente dosis a la hora programada. Indique a los pacientes que deglutan las tabletas enteras. No masticar, triturar, disolver ni dividir la tableta.

### Tratamiento de mantenimiento en primera línea del cáncer de ovario avanzado con mutación *BRCA*

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o la finalización de 2 años de tratamiento. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de la enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con

evidencia de enfermedad a los 2 años, que en opinión del médico tratante pueden obtener más beneficios del tratamiento continuo, pueden ser tratados más allá de los 2 años.

#### Tratamiento de mantenimiento en primera línea del cáncer de ovario avanzado HRD positivo en combinación con Bevacizumab

Continuar el tratamiento con Lynparza hasta la progresión de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o la finalización de 2 años de tratamiento. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de la enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de la enfermedad a los 2 años, que en opinión del médico tratante pueden obtener más beneficios del tratamiento continuo de Lynparza, pueden ser tratados más allá de los 2 años.

Cuando se usa con Lynparza, la dosis recomendada de bevacizumab es de 15 mg/kg cada tres semanas. Bevacizumab debe administrarse durante un total de 15 meses, incluido el período que se administra con la quimioterapia y dado como mantenimiento. Consultar la Información de prescripción de Bevacizumab cuando se usa en combinación con Lynparza para obtener más información.

#### Cáncer de ovario recurrente, cáncer de ovario avanzado con *BRCAM* de línea germinal, cáncer de mama metastásico HER2-negativo, adenocarcinoma pancreático metastásico y cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con mutación en genes HRR

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

- Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente
- Cáncer de ovario avanzado con mutación de *BRCA* de línea germinal
- Cáncer de mama metastásico HER-2 negativo con mutación de *BRCA* en línea germinal
- Tratamiento de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación de *BRCA* de línea germinal.
- Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con mutación en genes HRR

Los pacientes que reciben Lynparza para mCRPC también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) al mismo tiempo o deben haber tenido una orquiectomía bilateral.

### **5.3. Modificaciones de la dosis para reacciones adversas**

Para controlar las reacciones adversas, considere la posibilidad de interrumpir el tratamiento o reducir la dosis. La reducción de la dosis recomendada es de 250 mg. dos veces al día.

Si se requiere una mayor reducción de la dosis, entonces reducir a 200 mg s dos veces al día.

### **5.4. Modificaciones de dosificación para uso concomitante con inhibidores de CYP3A fuertes o moderados**

Evitar el uso concomitante de inhibidores de CYP3A fuertes o moderados con la Lynparza.

Si no se puede evitar el uso concomitante, reducir la dosis de Lynparza a:

- 100 mg dos veces al día cuando se use concomitantemente con un inhibidor fuerte de CYP3A.
- 150 mg dos veces al día cuando se use concomitantemente con un inhibidor moderado de CYP3A.

Después de que el inhibidor se haya suspendido durante 3 a 5 vidas medias de eliminación, reanudar la dosis de Lynparza tomada antes de iniciar el inhibidor de CYP3A [ver [Interacciones Medicamentosas](#) y [Farmacología Clínica](#)].

## **Modificaciones de dosificación para la insuficiencia renal**

### Insuficiencia renal moderada

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 31-50 mL/min), reducir la dosis de Lynparza a 200 mg por vía oral dos veces al día [ver [Uso en Poblaciones Específicas](#) y [Farmacología Clínica](#)]

## **6. CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

## **7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **7.1. Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda**

En los estudios clínicos que reclutaron a 2351 pacientes con varios tipos de cáncer y que recibieron Lynparza como agente único [ver [Reacciones adversas](#)], la incidencia del Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda (SMD/LMA) fue <1,5% (28/2351) y la mayoría de los eventos tuvieron un resultado fatal. De estos, 25/28 pacientes tenían una mutación *BRCA* documentada, 2 pacientes tenían *gBRCA* de tipo silvestre (wild-type) y en 1 paciente se desconocía el estado de la mutación *BRCA*. Se han documentado casos adicionales de MDS/AML en pacientes tratados con Lynparza en estudios de combinación y en informes posteriores a la comercialización. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que desarrollaron MDS secundario/ AML relacionada con la terapia para el cáncer fue de <6 meses a >2 años. Todos estos pacientes habían recibido previamente quimioterapia con agentes de platino y/u otros agentes dañinos para el ADN, incluyendo la radioterapia. Algunos de estos pacientes también tenían un historial de más de una malignidad primaria o de displasia de la médula ósea.

No empezar con Lynparza hasta que los pacientes se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por la quimioterapia previa ( $\leq$  Grado 1). Controlar con hemograma completo la citopenia al inicio del tratamiento y, mensualmente después, para detectar cambios clínicamente significativos durante el tratamiento. Para toxicidades hematológicas prolongadas, interrumpir Lynparza y monitorear con hemograma semanalmente hasta la recuperación. Si los niveles no se han recuperado hasta el Grado 1 o menos después de 4 semanas, referir el paciente a un hematólogo para que realice más investigaciones, incluido un análisis de la médula ósea y una muestra de sangre para citogenética. Si se confirma la presencia de MDS/AML, suspender Lynparza.

### **7.2. Neumonitis**

En estudios clínicos que reclutaron a 2351 pacientes con varios tipos de cáncer que recibieron Lynparza como agente único [ver [Reacciones Adversas](#)], la incidencia de neumonitis, incluyendo casos fatales, fue <1% (20/2351). Si los pacientes presentan síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, como disnea, tos y fiebre, o si se produce una anomalía radiológica, interrumpir el tratamiento con Lynparza y evaluar rápidamente el origen de los síntomas. Si se confirma la neumonitis, interrumpir el tratamiento con Lynparza y tratar al paciente de forma adecuada.

### **7.3. Toxicidad embrionaria-fetal**

Lynparza puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada basándose en su mecanismo de acción y en los hallazgos en los modelos animales. En un estudio de reproducción realizado en animales, la administración de olaparib a ratas gestantes durante el período de organogénesis causó teratogenicidad y toxicidad embrionaria-fetal a exposiciones inferiores a las de las pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día. Informar a las mujeres embarazadas del peligro potencial para el feto y el posible riesgo de pérdida del embarazo. Recomendar a las mujeres fértiles usar un anticonceptivo efectivo durante el

tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de Lynparza. Con base a los resultados de los estudios de toxicidad genética y reproducción en modelos animales, recomendar a los pacientes varones con parejas femeninas fértiles o que estén embarazadas que utilicen un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de Lynparza [ver [Uso en Poblaciones Específicas](#)].

#### 7.4. Eventos tromboembólicos venosos

Eventos tromboembólicos venosos, incluida la embolia pulmonar, ocurrieron en el 7% de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que recibieron Lynparza más la terapia de privación de andrógenos (ADT) en comparación con el 3.1% de los pacientes que recibieron enzalutamida o abiraterona más ADT en el estudio PROfound. Los pacientes que recibieron Lynparza y ADT tuvieron una incidencia del 6% de embolia pulmonar en comparación con el 0.8% de los pacientes tratados con ADT más enzalutamida o abiraterona. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar, y tratarlos con el protocolo médicamente apropiado, lo que puede incluir anticoagulación a largo plazo si está clínicamente indicado.

### 8. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se examinan en otra parte del etiquetado:

- Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda [ver [Advertencias y Precauciones](#)].
- Neumonitis [ver [Advertencias y Precauciones](#)]
- Eventos tromboembólicos venosos [ver [Advertencias y Precauciones](#)].

#### 8.1. Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos en las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a Lynparza como agente único en 2351 pacientes; 1585 pacientes con exposición a la dosis de 300 mg dos veces al día de la tableta, incluidos cinco ensayos controlados aleatorios (SOLO-1, SOLO-2, OlympiAD, POLO y PROfound) y a 400 mg de la dosis de la cápsula dos veces al día en 766 pacientes en otros ensayos que fueron agrupados para realizar análisis de seguridad. En estos ensayos, el 55% de los pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 31% estuvieron expuestos durante más de un año en el grupo Lynparza.

En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más comunes en  $\geq 10\%$  de los pacientes fueron náuseas (60%), fatiga (55%), anemia (37%), vómitos (34%), diarrea (25%), disminución del apetito (23%), dolor de cabeza (16%), neutropenia (15%), disgeusia (15%), tos (15%), disnea (14%), mareos (12%), dispepsia (12%), leucopenia (11%), trombocitopenia (11%) y dolor abdominal superior (10%).

#### Tratamiento de mantenimiento en primera línea del cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA

##### *SOLO-1*

La seguridad de Lynparza para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado con mutación *BRCA* después de un tratamiento en primera línea con quimioterapia con base en platinos se investigó en SOLO-1 [ver [Estudios Clínicos](#)]. Las pacientes recibieron tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al día (n=260) o placebo (n=130) hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. La duración media del tratamiento del estudio fue de

25 meses para los pacientes que recibieron Lynparza y de 14 meses para los pacientes que recibieron placebo.

Entre los pacientes que recibieron Lynparza, las interrupciones de dosis debidas a una reacción adversa de cualquier grado se produjeron en un 52% y las reducciones de dosis debidas a una reacción adversa se produjeron en un 28%. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de la dosis o a la reducción de Lynparza fueron anemia (23%), náuseas (14%) y vómitos (10%). La suspensión debido a reacciones adversas ocurrió en el 12% de los pacientes que recibieron Lynparza. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la suspensión de Lynparza fueron fatiga (3.1%), anemia (2.3%) y náuseas (2.3%).

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

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

Reacción adversa	Tabletas Lynparza n=260		Placebo n=130	
	Todos los grados (%)	Grados 3 – 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 – 4 (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Náuseas	77	1	38	0
Dolor abdominal <sup>†</sup>	45	2	35	1
Vómitos	40	0	15	1
Diarrea <sup>‡</sup>	37	3	26	0
Estreñimiento	28	0	19	0
Dispepsia	17	0	12	0
Estomatitis <sup>§</sup>	11	0	2	0
<b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</b>				
Fatiga <sup>¶</sup>	67	4	42	2
<b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>				
Anemia	38	21	9	2
Neutrofenia <sup>#</sup>	17	6	7	3
Leucemia <sup>p</sup>	13	3	8	0
Trombocitopenia <sup>b</sup>	11	1	4	2
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior/influenza/nasofaringitis/bronquitis	28	0	23	0
UTI <sup>a</sup>	13	1	7	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				

Disgeusia	26	0	4	0
Mareos	20	0	15	1
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución del apetito	20	0	10	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Disnea <sup>è</sup>	15	0	6	0

\*Graduado según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE), versión 4.0.

†Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, distensión abdominal, malestar abdominal y sensibilidad abdominal.

‡Incluye colitis, diarrea y gastroenteritis.

§ Incluye estomatitis, úlcera aftosa; y ulceración de la boca.

¶ Incluye astenia, fatiga, letargo y malestar.

# Incluye neutropenia y neutropenia febril.

º Incluye leucopenia, y disminución del recuento de glóbulos blancos.

¸ Incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

à Incluye urosepsis, infección del tracto urinario, dolor del tracto urinario, y piuria.

é Incluye disnea, y disnea de esfuerzo.

Además, las reacciones adversas observadas en SOLO-1 que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron Lynparza fueron aumento de la creatinina en la sangre (8%), linfopenia (6%), hipersensibilidad (2%), dermatitis (1%), y aumento del volumen medio de las células (0.4%).

**Tabla 3 Anomalías de laboratorio reportadas en ≥25% de los pacientes en SOLO-1**

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

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

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

### **Tratamiento de mantenimiento en primera línea del cáncer de ovario avanzado HRD positivo en combinación con Bevacizumab**

#### *PAOLA-1*

En PAOLA-1 se investigó la seguridad de Lynparza en combinación con bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado tras un tratamiento en primera línea con quimioterapia a base de platinos y bevacizumab [ver [Estudios Clínicos](#)]. Este



estudio fue doble ciego controlado por placebo en el que 802 pacientes recibieron Lynparza 300 mg BID en combinación con bevacizumab (n=535) o placebo en combinación con bevacizumab (n=267) hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. La duración media del tratamiento con Lynparza fue de 17.3 meses y de 11 meses para el bevacizumab después de la aleatorización en el brazo de Lynparza/bevacizumab.

Se produjeron reacciones adversas fatales en un paciente debido a la neumonía y la anemia aplásica concurrentes. Se produjeron reacciones adversas graves en el 31% de los pacientes que recibieron Lynparza/bevacizumab. Las reacciones adversas graves en >5% de los pacientes incluyeron hipertensión (19%) y anemia (17%).

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado en el 54% de los pacientes que recibieron Lynparza/bevacizumab y reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 41% de los pacientes que recibieron Lynparza/bevacizumab.

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

La suspensión debido a reacciones adversas se produjo en el 20% de los pacientes que recibieron Lynparza/bevacizumab. Las reacciones adversas específicas que con mayor frecuencia llevaron a la suspensión en los pacientes tratados con Lynparza/bevacizumab fueron la anemia (4%) y las náuseas (3%).

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

**Tabla 4 Reacciones adversas\* que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con Lynparza/bevacizumab en PAOLA-1 y en  $\geq 5\%$  de Frecuencia comparado con el brazo de Placebo/bevacizumab**

Reacciones adversas	Lynparza/bevacizumab n=535		Placebo/bevacizumab n=267	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>				
Fatiga (incluida la astenia) <sup>†</sup>	53	5	32	1.5
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	53	2.4	22	0.7
Vómitos	22	1.7	11	1.9
<b>Trastornos sanguíneos y linfáticos</b>				
Anemia <sup>‡</sup>	41	17	10	0.4
Linfopenia <sup>§</sup>	24	7	9	1.1
Leucopenia <sup>  </sup>	18	1.9	10	1.5

\* Graduado según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE), versión 4.0.

<sup>†</sup> Incluye astenia y fatiga.

<sup>‡</sup> Incluye anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido, hemoglobina disminuida, anemia normocrómica, anemia normocrómica normocítica, anemia normocítica y recuento de glóbulos rojos disminuido.

<sup>||</sup> Incluye disminución del recuento de linfocitos B, disminución del recuento de linfocitos, linfopenia y disminución

del recuento de linfocitos T.

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

l Incluye leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

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

Las reacciones adversas que ocurrieron en  $<10\%$  de los pacientes que recibieron Lynparza/bevacizumab fueron disgeusia (8%), disnea (8%), estomatitis (5%), dispepsia (4.3%), eritema (3%), mareos (2.6%), e hipersensibilidad (1,7%).

Además, los eventos tromboembólicos venosos ocurrieron más comúnmente en los pacientes que recibieron Lynparza/bevacizumab (5%) que en los que recibieron placebo/bevacizumab (1,9%).

**Tabla 5 Anomalías de laboratorio informadas en  $\geq 25\%$  de los pacientes en PAOLA-1\***

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

\* Informado dentro de los 30 días de la última dosis.

† Se permitió a los pacientes entrar en estudios clínicos con los valores de laboratorio de Grado 1 de CTCAE

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

### Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente

#### *SOLO-2*

La seguridad de Lynparza para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario *gBRCAm* sensibles al platino se investigó en SOLO-2 [ver [Estudios Clínicos](#)]. Los pacientes recibieron tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al día (n=195) o placebo (n=99) hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. La duración media del tratamiento del estudio fue de 19.4 meses para los pacientes que recibieron Lynparza y 5.6 meses para los pacientes que recibieron placebo.

Entre los pacientes que recibieron Lynparza, las interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado ocurrieron en el 45% y las reducciones de dosis debidas a una reacción adversa ocurrieron en el 27%. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a una interrupción o reducción de Lynparza fueron anemia (22%), neutropenia (9%) y fatiga/astenia

(8%). La suspensión debido a una reacción adversa ocurrió en el 11% de los pacientes que recibieron Lynparza.

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

**Tabla 6 Reacciones adversas\* en SOLO-2 ( $\geq 20\%$  de los pacientes que recibieron Lynparza)**

Reacciones adversas	Tabletas de Lynparza n=195		Placebo n=99	
	Grado 1 – 4 (%)	Grado 3 – 4 (%)	Grado 1 – 4 (%)	Grado 3 – 4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Nauseas	76	3	33	0
Vómitos	37	3	19	1
Diarrea	33	2	22	0
Estomatitis <sup>†</sup>	20	1	16	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga incluyendo astenia	66	4	39	2
<b>Trastornos hematológicos y linfáticos</b>				
Anemia <sup>‡</sup>	44	20	9	2
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Nasofaringitis /URI/sinusitis/rinitis/influenza	36	0	29	0
<b>Trastorno musculoesquelético y del tejido conectivo</b>				
Artralgia/mialgia	30	0	28	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Disgeusia	27	0	7	0
Dolor de cabeza	26	1	14	0
<b>Trastornos metabólicos y alimenticios</b>				
Pérdida del apetito	22	0	11	0

\* Categorizado de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE), versión 4.0.

<sup>†</sup> Representa un término agrupado integrado por absceso oral, úlcera aftosa, absceso gingival, trastorno gingival, dolor gingival, gingivitis, ulceración bucal, infección de la mucosa, inflamación de la mucosa, candidiasis oral, molestia oral, herpes oral, infección oral, eritema de la mucosa oral, dolor oral, molestia orofaríngea, y dolor orofaríngeo.

<sup>‡</sup> Representa un término agrupado integrado por anemia, disminución de los hematocritos, disminución de la hemoglobina, deficiencia de hierro, aumento en el volumen celular medio y disminución del conteo de glóbulos rojos en la sangre.

Adicionalmente, las reacciones adversas observadas en SOLO-2 que ocurrieron en  $< 20\%$  de los pacientes que recibían Lynparza fueron neutropenia (19%), tos (18%), leucopenia (16%), hipomagnesemia (14%), trombocitopenia (14%), mareos (13%), dispepsia (11%), aumento en la creatinina (11%), edema (8%), erupción cutánea (6%), y linfopenia (1%)

**Tabla 7 Anomalías de laboratorio informadas en  $\geq 25\%$  de los pacientes en SOLO-2**

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

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

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

‡ Representa la proporción de sujetos cuyo volumen corpuscular medio fue > el límite superior de lo normal (ULN).

### Estudio 19

La seguridad de Lynparza como monoterapia de mantenimiento también se evaluó en pacientes con cáncer de ovario sensibles al platino que habían recibido 2 o más regímenes previos con platino en el Estudio 19 [ver [Estudios Clínicos](#)]. Los pacientes recibieron capsulas de Lynparza de 400 mg dos veces al día (n=136) o placebo (n=128). Para el momento del análisis final, la mediana de duración de la exposición fue de 8.7 meses en pacientes que recibieron Lynparza y 4.6 meses en pacientes que recibieron placebo.

Las reacciones adversas llevaron a interrupciones de la dosis en el 35% de los pacientes que recibían Lynparza; reducciones de la dosis en 26% y suspensión en 6% que recibían Lynparza.

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

**Tabla 8 Reacciones adversas\* en el estudio 19 (≥20% de los pacientes que recibieron Lynparza)**

Reacciones adversas	Cápsulas de Lynparza n=136		Placebo n=28	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Nauseas	71	2	36	0
Vómitos	35	2	14	1
Diarrea	28	2	25	2
Estreñimiento	22	1	12	0
Dispepsia	20	0	9	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga (incluyendo astenia)	63	9	46	3
<b>Trastornos hematológicos y linfáticos</b>				
Anemia <sup>†</sup>	23	7	7	1
<b>Infecciones e infestaciones</b>				

Infección del tracto respiratorio	22	2	11	0
<b>Trastornos metabólicos y alimenticios</b>				
Pérdida del apetito	21	0	13	6
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza	21	0	13	1

\* Categorizado de acuerdo con NCI CTCAE v4.0.

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

Adicionalmente, las reacciones adversas en el Estudio 19 que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibían Lynparza fueron disgeusia (16%), mareos (15%), disnea (13%), pirexia (10%), estomatitis (9%), edema (9%), aumento en la creatinina (7%), neutropenia (5%), trombocitopenia (4%), leucopenia (2%), y linfopenia (1%).

**Tabla 9 Anomalías de laboratorio informadas en ≥25% de los pacientes en estudio 19**

Parámetro de laboratorio *	Cápsulas de Lynparza n <sup>†</sup> =136		Placebo n <sup>†</sup> =129	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
Disminución de hemoglobina	82	8	58	1
Aumento en el volumen corporal medio <sup>‡</sup>	82	-	51	-
Disminución de leucocitos	58	4	37	2
Disminución de linfocitos	52	10	32	3
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	47	7	40	2
Aumento de creatinina sérica	45	0	14	0
Disminución de plaquetas	36	4	18	0

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

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

‡ Representa la proporción de sujetos cuyo volumen corpuscular medio fue > el límite superior de lo normal (ULN).

### Cáncer de ovario avanzado con mutación *BRCA* de línea germinal después de 3 o más líneas de quimioterapia

#### *Datos agrupados*

La seguridad de Lynparza fue investigada en 223 pacientes (agrupadas de 6 estudios) con cáncer de ovario avanzado *gBRCAm* que habían recibido 3 o más líneas previas de quimioterapia [ver [Estudios Clínicos](#)]. Las pacientes recibieron cápsulas de Lynparza de 400 mg por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. La exposición media a Lynparza en estas pacientes fue de 5.2 meses.

Hubo 8 (4%) pacientes con reacciones adversas que condujeron a la muerte, dos se atribuyeron a la leucemia aguda, y uno a la EPOC, accidente cerebrovascular, perforación intestinal, embolia pulmonar, sepsis y ruptura de suturas. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción de la dosis en el 40% de los pacientes, a la reducción de la dosis en el 4% y a la suspensión en el 7%.

Las tablas 10 y 11 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio de los estudios agrupados.

**Tabla 10 Reacciones adversas informadas en los datos agrupados ( $\geq 20\%$  de los pacientes que recibieron Lynparza)**

Reacciones adversas	Cápsulas de Lynparza n=136	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
<b>Trastornos generales</b>		
Fatiga/astenia	66	8
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Nauseas	64	3
Vómitos	43	4
Diarrea	31	1
Dispepsia	25	0
Pérdida del apetito	22	1
<b>Trastornos hematológicos y linfáticos</b>		
Anemia	34	18
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Nasofaringitis /URI	26	0
<b>Trastorno musculoesquelético y del tejido conectivo</b>		
Artralgia/dolor musculoesquelético	21	0
Mialgia	22	0

**Tabla 11 Anomalías de laboratorio informadas en  $\geq 25\%$  de los pacientes en los datos agrupados**

Parámetro de laboratorio*	Cápsulas de Lynparza n <sup>†</sup> =223	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
Disminución de hemoglobina	90	15
Aumento en el volumen corporal medido <sup>‡</sup>	57	-
Disminución de leucocitos	56	17
Disminución de plaquetas	30	3
Aumento de creatinina	30	2
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	25	7

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

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

Las siguientes reacciones adversas y anomalías de laboratorio han sido identificadas en  $\geq 10$  a  $< 20\%$  de los 223 pacientes que reciben Lynparza y no están incluidas en la tabla: tos (16%), estreñimiento (16%), disgeusia (16%), dolor de cabeza (15%), edema periférico (14%), dolor de espalda (14%), infección del tracto urinario (14%), disnea (13%) y mareos (11%).

Las siguientes reacciones adversas y anomalías de laboratorio han sido identificadas en  $< 10\%$  de los 223 pacientes que reciben Lynparza y no están incluidos en la tabla: leucopenia (9%), pirexia (8%), neuropatía periférica (5%), hipomagnesemia (5%), erupción cutánea (5%), estomatitis (4%) y trombosis venosa (incluyendo embolia pulmonar) (1%).

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

## OlympiAD

La seguridad de Lynparza se evaluó en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo *gBRCAm* que habían recibido previamente hasta dos líneas de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad metastásica en OlympiAD [ver [Estudios Clínicos](#)]. Los pacientes recibieron tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al día (n=205) o quimioterapia (capecitabina, eribulina, o vinorelbina) a elección del médico tratante (n=91) hasta progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. La mediana de duración del tratamiento del estudio fue 8.2 meses en pacientes que recibieron Lynparza y de 3.4 meses en pacientes que recibieron quimioterapia.

Entre los pacientes que recibieron Lynparza, las interrupciones de dosis debidas a una reacción adversa de cualquier grado se produjeron en un 35% y las reducciones de dosis debidas a una reacción adversa se produjeron en un 25%. La suspensión debido a una reacción adversa ocurrió en el 5% de los pacientes que recibieron Lynparza.

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

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

Reacciones adversas	Tabletas de Lynparza n=205		Quimioterapia n=91	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Nauseas	58	0	35	1
Vómitos	30	0	15	1
Diarrea	21	1	22	0
<b>Trastornos hematológicos y linfáticos</b>				
Anemia <sup>†</sup>	40	16	26	4
Neutropenia <sup>‡</sup>	27	9	50	26
Leucopenia <sup>§</sup>	25	5	31	13
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga (incluyendo astenia)	37	4	36	1
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio <sup>l</sup>	27	1	22	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza	20	1	15	2

\* Graduado de acuerdo con NCI CTCAE v4.0.

<sup>†</sup> Representa los términos agrupados integrados por anemia (anemia eritropenia, disminución de los hematocritos, disminución de la hemoglobina, y disminución del recuento de glóbulos rojos).

<sup>‡</sup> Representa los términos agrupados integrados por neutropenia (neutropenia febril, disminución del recuento de granulocitos, granulocitopenia, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica, disminución del recuento de neutrófilos).

<sup>§</sup> Representa los términos agrupados integrados por leucopenia (leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos).

<sup>l</sup> Representa los términos agrupados integrados por bronquitis, influenza, infección del tracto respiratorio inferior, nasofaringitis, faringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, e infección bacteriana del tracto respiratorio superior.

Adicionalmente, las reacciones adversas en OlympiAD que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibían Lynparza fueron tos (18%), pérdida del apetito (16%), trombocitopenia (11%), disgeusia (9%), linfopenia (8%), dispepsia (8%), mareos (7%), estomatitis (7%), dolor abdominal superior (7%), erupción cutánea (5%), aumento en la creatinina sérica (3%) y dermatitis (1%).

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

Parámetro de laboratorio *	Tabletas de Lynparza n <sup>†</sup> =205		Quimioterapia n <sup>†</sup> =91	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
Disminución de hemoglobina	82	17	66	3
Disminución de linfocitos	73	21	63	3
Disminución de leucocitos	71	8	70	23
Aumento en el volumen corporal medido‡	71	-	33	-
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	46	11	65	38
Disminución de plaquetas	33	3	28	0

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

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

‡ Representa la proporción de sujetos cuyo volumen corpuscular medio fue > el límite superior de lo normal (ULN).

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

*POLO*

La seguridad de Lynparza como tratamiento de mantenimiento del adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación *BRCA* de línea germinal después de un tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino se evaluó en POLO [ver [Estudios Clínicos](#)]. Los pacientes recibieron tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al día (n=90) o placebo (n=61) hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Entre los pacientes que recibieron Lynparza, el 34% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 25% estuvo expuesto durante más de un año.

Entre los pacientes que recibieron Lynparza, las interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado ocurrieron en el 35% y las reducciones de la dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en el 17%. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción o reducción de la dosis en los pacientes que recibieron Lynparza fueron anemia (11%), vómitos (5%), dolor abdominal (4%), astenia (3%) y fatiga (2%). La suspensión debido a reacciones adversas ocurrió en el 6% de los pacientes que recibieron Lynparza. La reacción adversa más frecuente que llevó a la suspensión de Lynparza fue la fatiga (2.2%).

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

**Tabla 14 Reacciones adversas\* en POLO (Ocurrieron en ≥10% de los pacientes que recibieron Lynparza)**

Reacciones adversas	Tabletas de Lynparza (n=91) <sup>†</sup>	Placebo (n=60) <sup>†</sup>
---------------------	---	--------------------------------



	<b>Todos los Grados (%)</b>	<b>Grados 3 – 4 (%)</b>	<b>Todos los grados (%)</b>	<b>Grados 3 – 4 (%)</b>
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga ‡	60	5	35	2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Nauseas	45	0	23	2
Dolor abdominal <sup>^</sup>	34	2	37	5
Diarrea	29	0	15	0
Estreñimiento	23	0	10	0
Vómitos	20	1	15	2
Estomatitis §	10	0	5	0
<b>Trastornos hematológicos y linfáticos</b>				
Anemia	27	11	17	3
Trombocitopenia <sup>¶</sup>	14	3	7	0
Neutropenia <sup>¶</sup>	12	4	8	3
<b>Trastornos metabólicos y alimenticios</b>				
Pérdida del apetito	25	3	7	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor de espalda	19	0	17	2
Artralgia	15	1	10	0
<b>Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>#</sup>	15	0	5	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Disnea <sup>**</sup>	13	0	5	2
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Nasofaringitis	12	0	3	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Disgeusia	11	0	5	0

\* Graduado de acuerdo a NCI CTCAE, versión 4.0.

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

‡ Incluye astenia y fatiga

<sup>^</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior

§ Incluye estomatitis y ulceración de la boca

¶ Incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia

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

# Incluye erupción eritematosa, erupción macular y erupción maculo-papuloso

\*\*Incluye disnea y disnea de esfuerzo

Además, las reacciones adversas observadas en POLO que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron Lynparza fueron tos (9%), dolor abdominal superior (7%), aumento de la creatinina en la sangre (7%), mareos (7%), dolor de cabeza (7%), dispepsia (5%), leucopenia (5%), hipersensibilidad (2%) y linfopenia (2%).

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

<b>Parámetro de laboratorio *</b>	<b>Tabletas de Lynparza</b>	<b>Placebo</b>
-----------------------------------	-----------------------------	----------------

	n <sup>†</sup> =91		n <sup>†</sup> =60	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
Aumento de creatinina sérica	99	2	85	0
Disminución de hemoglobina	86	11	65	0
Aumento en el volumen corporal medido <sup>‡</sup>	71	-	30	-
Disminución de linfocitos	61	9	27	0
Disminución de plaquetas	56	2	39	0
Disminución de leucocitos	50	3	23	0
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	25	3	10	0

\* Se permitió a los pacientes entrar en POLO con la hemoglobina  $\geq 9$  g/dL (CTCAE Grado 2) y otros valores de laboratorio de Grado 1 de CTCAE.

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

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

### Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con mutación de genes HRR

#### *PROfound*

La seguridad de Lynparza como monoterapia se evaluó en pacientes mCRPC con mutaciones en los genes HRR que han progresado después del tratamiento previo con enzalutamida o abiraterona en PROfound [ver [Estudios Clínicos](#)]. Este estudio fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en el que 386 pacientes recibieron tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al día (n = 256) o la elección del investigador de enzalutamida o acetato de abiraterona (n = 130) hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Entre los pacientes que recibieron Lynparza, el 62% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 20% estuvo expuesto durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 4% de los pacientes tratados con Lynparza. Estas incluyeron neumonía (1.2%), insuficiencia cardiopulmonar (0.4%), neumonía por aspiración (0.4%), divertículo intestinal (0.4%), shock séptico (0.4%), Síndrome de Budd-Chiari (0.4%), muerte súbita (0.4%), e insuficiencia cardíaca aguda (0.4%).

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

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado en el 45% de los pacientes que recibieron Lynparza; se produjeron reducciones de dosis debido a una reacción adversa en el 22% de los pacientes con Lynparza. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción de la dosis de Lynparza fueron anemia (25%) y trombocitopenia (6%) y la reacción adversa más frecuente que condujo a la reducción de Lynparza fue anemia (16%). La suspensión debido a reacciones adversas ocurrió en el 18% de Lynparza. La reacción adversa más frecuente que condujo a la suspensión de Lynparza fue anemia (7%).

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

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

Reacciones adversas	Tabletas de Lynparza n=256		Enzalutamida o abiraterona n=130	
	Grados 1 - 4 (%)	Grados 3 - 4 (%)	Grados 1 - 4 (%)	Grados 3 - 4 (%)
<b>Trastornos hematológicos y linfáticos</b>				
Anemia <sup>†</sup>	46	21	15	5
Trombocitopenia <sup>‡</sup>	12	4	3	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Nauseas	41	1	19	0
Diarrea	21	1	7	0
Vómitos	18	2	12	1
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga (incluyendo astenia)	41	3	32	5
<b>Trastornos metabólicos y alimenticios</b>				
Pérdida del apetito	30	1	18	1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	11	0	2	0
Disnea	10	2	3	0

\* Categorizado de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE), versión 4.0.

<sup>†</sup> Incluye anemia y disminución de hemoglobina.

<sup>‡</sup> Incluye disminución de recuento de plaquetas y trombocitopenia

Además, las reacciones adversas de relevancia clínica en PROfound que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron Lynparza fueron neutropenia (9%), eventos tromboembólicos venosos (7%), mareos (7%), disgeusia (7%), dispepsia (7%), dolor de cabeza (6%), neumonía (5%), estomatitis (5%), erupción cutánea (4%), aumento de creatinina en sangre (4%), neumonitis (2%), dolor abdominal superior (2%) e hipersensibilidad (1%).

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

Parámetro de laboratorio *	Tabletas de Lynparza n <sup>†</sup> =256		Enzalutamida o abiraterona n <sup>†</sup> =130	
	Grados 1 - 4 N=247 (%)	Grados 3 - 4 N=247 (%)	Grados 1 - 4 N=124 (%)	Grados 3 - 4 N=124 (%)
Disminución de hemoglobina	242 (98)	33 (13)	91 (73)	5 (4)
Disminución de linfocitos	154 (62)	57 (23)	42 (34)	16 (13)
Disminución de leucocitos	130 (53)	9 (4)	26 (21)	0
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	83 (34)	8 (3)	11 (9)	0

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

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

## 8.2. Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Lynparza después de su aprobación. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

*Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad (erupción cutánea/dermatitis).*

## **9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **9.1. Uso con agentes anticancerígenos**

Los estudios clínicos de Lynparza con otros agentes anticancerígenos mielosupresores, incluidos los agentes dañinos para el ADN, indican una potenciación y prolongación de la toxicidad mielosupresora.

### **9.2. Efecto de otros fármacos en Lynparza**

#### Inhibidores de CYP3A fuertes y moderados

La coadministración de los inhibidores de CYP3A puede aumentar las concentraciones de olaparib, lo que puede incrementar el riesgo de reacciones adversas [ver [Farmacología Clínica](#)]. Evite la coadministración de inhibidores de CYP3A fuertes o moderados. Si el inhibidor fuerte o moderado debe ser coadministrado, reduzca la dosis de Lynparza [ver [Dosis y Administración](#)].

#### Inductores de CYP3A fuertes y moderados

El uso concomitante con un inductor de CYP3A fuerte o moderado disminuyó la exposición al olaparib, lo que puede reducir la eficacia de Lynparza [ver [Farmacología Clínica](#)]. Evitar la coadministración de inductores de CYP3A fuertes o moderados.

## **10. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **10.1. Embarazo**

#### Resumen de riesgos

Basándose en los hallazgos en animales y su mecanismo de acción [ver [Farmacología Clínica](#)], Lynparza puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se dispone de datos sobre el uso de Lynparza en mujeres embarazadas que permitan informar sobre el riesgo asociado al fármaco. En un estudio de reproducción con modelos animales, la administración de olaparib a ratas gestantes durante el período de organogénesis causó teratogenicidad y toxicidad fetal embrionaria a exposiciones inferiores a las de los pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día (ver [Datos](#)). Informar a las mujeres embarazadas del posible peligro para el feto y el posible riesgo de pérdida del embarazo.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y de pérdida para la población indicada. El riesgo de fondo estimado en la población general en los EE.UU. de defectos congénitos mayores es 2-4%; y el riesgo de aborto espontáneo es de aproximadamente 15-20% en embarazos clínicamente reconocidos.

#### Datos

#### Datos de animales

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, se administró olaparib oralmente durante 14 días antes de aparearse hasta el Día 6 de embarazo, lo que resultó en un aumento en la pérdida post-implantación a un nivel de dosis de 15 mg/kg/día (con exposiciones sistémicas maternas de aproximadamente 7% de la exposición humana (AUC<sub>0-24h</sub>) a la dosis recomendada).

En un estudio de desarrollo embrionario-fetal, las ratas gestantes recibieron dosis orales de 0.05 y 0.5 mg/kg/día de olaparib durante el período de organogénesis. Una dosis de 0.5 mg/kg/día (con exposiciones sistémicas maternas de aproximadamente 0.18% de la exposición humana (AUC<sub>0-24h</sub>) a la dosis recomendada) ocasionó toxicidades embrionario-fetales, incluyendo aumento de la pérdida post-implantación y malformaciones importantes en los ojos (anoftalmía, microftalmia), en las vértebras/costillas (costilla extra o centro de osificación; arcos neurales, costillas, y estérnebras fusionados o ausentes), cráneo (exoccipital fusionado) y diafragma (hernia). Otras anomalías o variantes incluían la osificación incompleta o ausente (vértebras/ estérnebras, costillas, extremidades) y otros hallazgos en las vértebras/estérnebras, cintura pélvica, pulmón, timo, hígado, uréter y arteria umbilical. Algunos hallazgos señalados anteriormente en los ojos, las costillas y el uréter se observaron a una dosis de 0.05 mg/kg/día de olaparib en una incidencia menor.

## **10.2. Lactancia**

### Resumen de riesgos

No se dispone de datos sobre la presencia de olaparib en la leche humana, ni sobre sus efectos en el lactante alimentado con leche materna o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes alimentados con Lynparza, se aconseja a la mujer lactante que no amamante durante el tratamiento con Lynparza y durante un mes después de recibir la última dosis.

## **10.3. Mujeres y hombres con potencial reproductivo**

### Prueba de embarazo

Recomendar pruebas de embarazo para las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con Lynparza.

### Anticoncepción

#### *Mujeres*

Lynparza puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver [Uso en poblaciones específicas](#)]. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo para usar un anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Lynparza y durante al menos 6 meses después de la última dosis.

#### *Hombres*

Con base en los resultados de estudios de toxicidad genética y reproducción en modelos animales, se recomienda a los pacientes varones con parejas en capacidad reproductiva o que estén embarazadas, que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y los 3 meses posteriores a la última dosis de Lynparza. Se recomienda a los pacientes varones que no donen esperma durante la terapia y en los 3 meses posteriores a la última dosis de Lynparza [ver [Uso en poblaciones específicas](#) y [Toxicología no clínica](#)].

## **10.4. Uso pediátrico**

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

## 10.5. Uso geriátrico

De los 2351 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al día como monoterapia, 596 (25%) pacientes tenían  $\geq 65$  años, y esto incluía 137 (6%) pacientes de  $\geq 75$  años. Siete (0.3%) pacientes tenían  $\geq 85$  años. [ver [Reacciones Adversas](#)]

De los 535 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al día en combinación con bevacizumab, 204 (38%) pacientes tenían  $\geq 65$  años, y esto incluía 31 (6%) pacientes de  $\geq 75$  años.

No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad de Lynparza entre estos pacientes y los más jóvenes.

## 10.6. Insuficiencia Renal

No se recomienda ninguna modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 51 a 80 ml/min estimado por Cockcroft-Gault). Reduzca la dosis de Lynparza a 200 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 31 a 50 ml/min) [ver [Dosis y Administración](#)]. No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad terminal (CLcr  $\leq 30$  ml/min) [ver [Farmacología Clínica](#)].

## 10.7. Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clasificación A y B de Child-Pugh). No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh) [ver [Farmacología Clínica](#)].

# 11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

## 11.1. Mecanismo de acción

Olaparib es un inhibidor de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), incluidas PARP1, PARP2 y PARP3. Las enzimas PARP están involucradas en funciones celulares normales, como la transcripción y reparación de ADN. Se ha demostrado que Olaparib inhibe el crecimiento de líneas celulares tumorales selectas *in vitro* y disminuye el crecimiento tumoral en modelos murinos de xenoinjerto de cáncer humano, tanto en monoterapia como después de la quimioterapia basada en platinos. Se observó un aumento de la citotoxicidad y la actividad antitumoral después del tratamiento con olaparib en líneas celulares y modelos murinos de tumor con deficiencias en *BRCA1/2*, *ATM* u otros genes implicados en la reparación del daño en el ADN por recombinación homóloga (HRR) y correlacionado con la respuesta al platinos. En estudios *in vitro*, se ha demostrado que la citotoxicidad inducida por olaparib puede implicar la inhibición de la actividad enzimática de PARP y una mayor formación de complejos de PARP-ADN, lo que da como resultado daños en el ADN y la muerte de células cancerosas.

## 11.2. Farmacodinámica

### Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de olaparib sobre la repolarización cardíaca en 119 pacientes después de una dosis única de 300 mg y en 109 pacientes posterior a una dosis múltiple de 300 mg dos veces al día. No se observó un efecto clínicamente relevante de olaparib sobre el intervalo QT.

### 11.3. Farmacocinética

El área bajo la curva (AUC) de olaparib aumenta aproximadamente en proporción después de la administración de dosis únicas de 25 mg a 450 mg (0.08 a 1.5 veces la dosis recomendada) y las concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) aumentaron ligeramente, menos que proporcionalmente, para el mismo rango de dosis. Olaparib mostró farmacocinética dependiente del tiempo y se observa una relación de acumulación media de AUC de 1.8 en estado estacionario después de una dosis de 300 mg dos veces al día.

La  $C_{max}$  media (CV%) de olaparib es de 5.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (32%) y el AUC es de 39.2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  (44%) después de una dosis única de 300 mg. La  $C_{max}$  media de olaparib y AUC en estado estacionario es de 7.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (35%) y 49.2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  (44%), luego de una dosis de 300mg dos veces al día.

#### Absorción

Posterior a la administración oral de olaparib, la mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima es de 1.5 horas.

#### *Efecto de alimentos*

La administración conjunta de una comida rica en grasas y calorías (800-1000kcal, 50% del contenido calórico compuesto de grasa) con olaparib redujo la velocidad ( $t_{max}$  retrasado en 2.5 horas) de absorción, pero no alteró significativamente la extensión de absorción de olaparib (el AUC medio aumentó aproximadamente un 8%).

#### Distribución

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

#### Eliminación

La semivida plasmática terminal media ( $\pm$  desviación estándar) de olaparib es de  $14.9 \pm 8.2$  horas y el aclaramiento plasmático aparente es de  $7.4 \pm 3.9$  L/h después de una dosis única de 300 mg de Lynparza.

#### Metabolismo

Olaparib es metabolizado por el citocromo P450 (CYP) 3A *in vitro*.

Después de una dosis oral de olaparib radiomarcado a pacientes femeninas, el olaparib inalterado representó el 70% de la radiactividad circulante en plasma. Se metabolizó ampliamente con un fármaco inalterado que representa el 15% y el 6% de la radiactividad en orina y heces, respectivamente. La mayor parte del metabolismo es atribuible a reacciones de oxidación con varios de los componentes producidos que se someten a una conjugación posterior de glucurónido o sulfato.

#### Excreción

Después de una dosis única de olaparib radiomarcado, el 86% de la radiactividad dosificada se recuperó dentro de un período de recolección de 7 días, el 44% a través de la orina y el 42% a través de las heces. La mayoría del material se excretó como metabolitos.

#### Poblaciones Específicas

##### *Pacientes con Insuficiencia Renal*

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

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En un ensayo de insuficiencia hepática, el AUC medio aumentó en un 15% y la  $C_{max}$  media aumentó en un 13% cuando se administró olaparib en pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh;  $n = 10$ ) y el AUC medio aumentó en un 8% y la  $C_{max}$  media disminuyó en un 13% cuando se administró olaparib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación B de Child-Pugh;  $n = 8$ ), en comparación con pacientes con función hepática normal ( $n = 13$ ). La insuficiencia hepática no tuvo efecto sobre la unión a proteínas de olaparib y, por lo tanto, la exposición total al plasma fue representativa del fármaco libre. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh).

#### Estudios de interacción medicamentosa

##### *Estudios clínicos*

*Inhibidores de CYP3A:* el uso concomitante de itraconazol (inhibidor potente de CYP3A) aumentó la  $C_{max}$  de olaparib en un 42% y el AUC en un 170%. Se predice que el uso concomitante de fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A) aumentará la  $C_{max}$  de olaparib en un 14% y el AUC en un 121%.

*Inductores de CYP3A:* el uso concomitante de rifampicina (inductor potente de CYP3A) disminuyó la  $C_{max}$  de olaparib en un 71% y el AUC en un 87%. Se predice que el uso concomitante de efavirenz (inductor moderado de CYP3A) disminuye la  $C_{max}$  de olaparib en un 31% y el AUC en un 60%.

##### *Estudios in vitro*

*Enzimas CYP:* Olaparib es a la vez un inhibidor e inductor de CYP3A y un inductor de CYP2B6. Se prevé que Olaparib es un inhibidor débil de CYP3A en humanos.

*Enzimas UGT:* Olaparib es un inhibidor de UGT1A1.

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

## **12. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **12.1. Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad.**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con olaparib.

Olaparib fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en la línea celular mamífera de ovario de hámster chino (CHO) y en un ensayo de micronúcleo de médula ósea de rata *in vivo*. Esta clastogenicidad es consistente con la inestabilidad genómica resultante de la



farmacología primaria de olaparib e indica potencial de genotoxicidad en humanos. Olaparib no fue mutagénico en una prueba de mutación reversa bacteriana (Ames).

En un estudio de fertilidad, las ratas hembras recibieron olaparib oral en dosis de 0.05, 0.5 y 15mg/kg/día durante al menos 14 días antes del apareamiento durante la primera semana de gestación. No hubo efectos adversos sobre el apareamiento y las tasas de fertilidad a dosis de hasta 15 mg/kg/día (exposiciones sistémicas maternas de aproximadamente el 7% de la exposición humana ( $AUC_{0-24h}$ ) a la dosis recomendada).

En un estudio de fertilidad en machos, olaparib no tuvo ningún efecto sobre el apareamiento y la fertilidad en ratas a dosis orales de hasta 40 mg/kg/día después de al menos 70 días de tratamiento con olaparib (con exposiciones sistémicas de aproximadamente el 5% de la exposición humana ( $AUC_{0-24h}$ ) a la dosis recomendada).

### 13. ESTUDIOS CLÍNICOS

#### 13.1. Tratamiento de mantenimiento en primera línea del cáncer de ovario avanzado con mutación *BRCA*

La eficacia de Lynparza se evaluó en SOLO-1 (NCT01844986), un ensayo aleatorizado (2: 1), doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en pacientes con cáncer de ovario avanzado, de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario con mutación *BRCA* después de la quimioterapia en primera línea a base de platinos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al día o placebo. El tratamiento continuó por hasta 2 años o hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable; sin embargo, los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, que en opinión del médico tratante podrían obtener más beneficios del tratamiento continuo, podrían recibir tratamiento más allá de los 2 años. La aleatorización se estratificó por respuesta a la quimioterapia basada en platinos en primera línea (respuesta completa o parcial). El principal resultado de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador de acuerdo con los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1.

Se asignaron aleatoriamente un total de 391 pacientes, 260 a Lynparza y 131 a placebo. La mediana de edad de los pacientes tratados con Lynparza fue de 53 años (rango: 29 a 82) y 53 años (rango: 31 a 84) entre los pacientes que recibieron placebo. El estado de rendimiento (PS) de ECOG fue 0 en el 77% de los pacientes que recibieron Lynparza y el 80% de los pacientes que recibieron placebo. De todos los pacientes, el 82% eran caucásicos, el 36% estaban inscritos en los EE. UU. o Canadá, y el 82% respondían completamente a su régimen basado en platinos más reciente. La mayoría de los pacientes ( $n = 389$ ) tenían mutación *BRCA* de línea germinal (*gBRCAm*), y 2 pacientes tenían *BRCAm* somática (*sBRCAm*).

De los 391 pacientes asignados aleatoriamente en SOLO-1, 386 fueron evaluados retrospectivamente o prospectivamente con una prueba de análisis Myriad BRAC y se confirmó que 383 pacientes tenían un estado de *gBRCAm* deletéreo o sospechoso de ser deletéreo; 253 fueron asignados aleatoriamente al brazo de Lynparza y 130 al brazo de placebo. Se confirmó que dos de 391 pacientes asignados aleatoriamente en SOLO-1 tenían *sBRCAm* según una prueba de tejido de investigación de Foundation Medicine.

SOLO-1 demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS evaluada por el investigador para Lynparza en comparación con el placebo. Los resultados de una revisión independiente cegada fueron consistentes. En el momento del análisis de la PFS, los datos de supervivencia global (OS) no estaban desarrollados (el 21% de los pacientes habían muerto). Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 18 y la Figura 1.

**Tabla 18 Resultados de eficacia: SOLO-1 (Evaluación del investigador)**

	<b>Tabletas Lynparza (n=260)</b>	<b>Placebo (n=131)</b>
<b>Supervivencia libre de progresión*</b>		
Número de eventos (%)	102 (39%)	96 (73%)
Mediana, meses	NR	13.8
Índice de riesgo † (IC 95%)	0.30 (0.23, 0.41)	
Valor p‡	<0.0001	

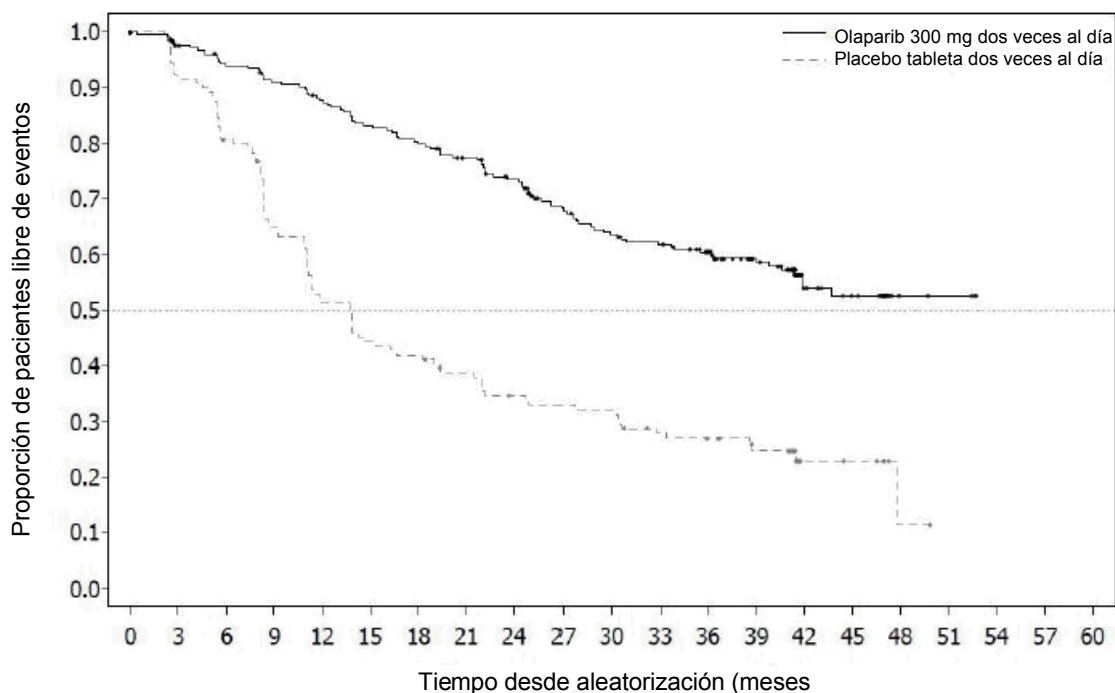
\* Mediana de seguimiento de 41 meses en ambos brazos de tratamiento.

† Un valor <1 favorece a olaparib. Índice de riesgo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox que incluye la respuesta a la quimioterapia previa con platino (respuesta completa versus respuesta parcial) como covariable.

‡ El valor p se deriva de una prueba de log-rank estratificada.

NR: No Alcanzado; CI: Intervalo de Confianza.

**Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia libre de progresión evaluado por investigador - SOLO-1**



Número de pacientes en riesgo:

Olaparib tableta 300 mg dos veces al día

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

Placebo tableta dos veces al día

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

### 13.2. Tratamiento de mantenimiento en primera línea del cáncer de ovario avanzado HRD positivo en combinación con bevacizumab

#### PAOLA-1

PAOLA-1 (NCT03737643) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico que comparó la eficacia de Lynparza en combinación con bevacizumab versus placebo/bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario epitelial avanzado de alto grado, de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario después de quimioterapia en primera línea basada en platinos y bevacizumab. La aleatorización se estratificó según el resultado del tratamiento en primera línea (tiempo y resultado de la cirugía citorreductora y la respuesta a la quimioterapia basada en platinos) y el estado *tBRCA*m, determinado por pruebas locales prospectivas. Todas las muestras clínicas disponibles se analizaron retrospectivamente con Myriad myChoice® CDx. Se requirió que los pacientes no tuvieran evidencia de enfermedad (NED) debido a la resección quirúrgica completa, o quienes estaban en respuesta completa (CR), o respuesta parcial (PR) después de la finalización de quimioterapia en primera línea que contiene platinos y bevacizumab. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (2: 1) para recibir tabletas de Lynparza 300 mg por vía oral dos veces al día en combinación con bevacizumab (n = 537) 15 mg/kg cada tres semanas o placebo/bevacizumab (n=269). Los pacientes continuaron con bevacizumab en el entorno de mantenimiento y comenzaron el tratamiento con Lynparza después de un mínimo de 3 semanas y hasta un máximo de 9 semanas después de la finalización de su última dosis de quimioterapia. El tratamiento con Lynparza se continuó por hasta 2 años o hasta la progresión de la enfermedad subyacente o la toxicidad inaceptable. Los pacientes que, en opinión del médico tratante, podrían obtener un beneficio adicional del tratamiento continuo podrían ser tratados más allá de 2 años. El tratamiento con bevacizumab fue por un total de hasta 15 meses, incluido el período administrado con quimioterapia y como mantenimiento.

La principal medida de resultado de eficacia fue la PFS evaluada por el investigador según RECIST, versión 1.1. Un criterio de valoración de eficacia adicional fue la supervivencia global (OS).

La mediana de edad de los pacientes en ambos brazos fue de 61 años en general (rango 26 a 87). El cáncer de ovario fue el tipo de tumor primario en el 86% de las pacientes en ambos brazos. Noventa y seis por ciento (96%) eran de tipo histológico seroso. La puntuación de rendimiento del ECOG fue 0 en el 70% de los pacientes y 1 en el 28% de los pacientes, en general. Todos los pacientes habían recibido terapia en primera línea basada en platinos y bevacizumab. Los resultados del tratamiento en primera línea en el examen indicaron que los pacientes no tenían evidencia de enfermedad con resección macroscópica completa en la cirugía citorreductora inicial (32%, ambos brazos), ninguna evidencia de enfermedad / CR con resección macroscópica completa en la cirugía citorreductora de intervalo (31%, ambos brazos), no hay evidencia de enfermedad / CR en pacientes que tuvieron resección incompleta (en la cirugía citorreductora inicial o de intervalo) o ninguna cirugía citorreductora (15%, ambos brazos) y pacientes con una respuesta parcial (22%, ambos brazos). El treinta por ciento (30%) de los pacientes en ambos brazos tenían una mutación perjudicial. Los pacientes no estaban restringidos por el resultado quirúrgico, con un 65% con citorreducción completa en cirugía citorreductora inicial o de intervalo y un 35% con enfermedad macroscópica residual.

Las características demográficas y basales de la enfermedad fueron equilibradas y comparables entre el estudio y los brazos de placebo en la población con intención de tratar (ITT) y también en el subgrupo HRD positivo.

Los resultados de eficacia de un análisis de subgrupos de biomarcadores de 387 pacientes con tumores HRD positivos, identificados después de la aleatorización utilizando la prueba de tumor Myriad myChoice® HRD Plus, que recibieron Lynparza / bevacizumab (n = 255) o placebo / bevacizumab (n = 132), son resumidos en la Tabla 19 y la Figura 2. Los resultados de una revisión independiente cegada de PFS fueron consistentes. Los datos de supervivencia general en esta subpoblación fueron inmaduros con un 16% de muertes.

**Tabla 19 Resultados de eficacia: PAOLA-1 (estado HRD positivo\*, Evaluación del investigador)**

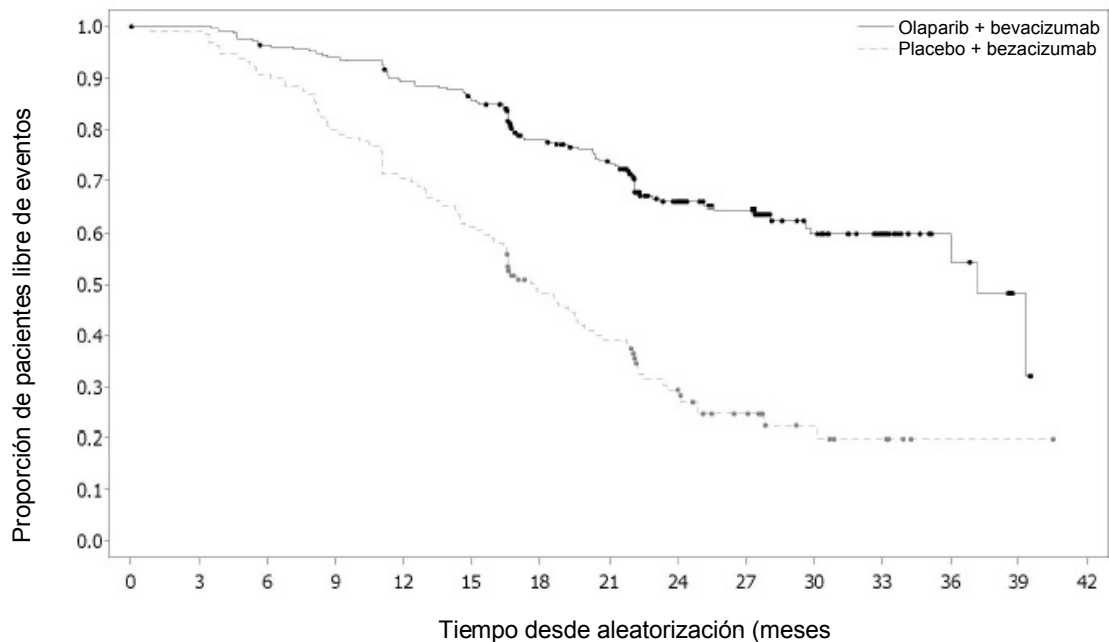
	<b>Lynparza/bevacizumab (n=255)</b>	<b>Placebo/bevacizumab (n=132)</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de eventos (%)	87 (34%)	92 (70%)
Mediana, meses	37.2	17.7
Índice de riesgo <sup>a</sup> (IC 95%)	0.33 (0.25, 0.45)	

\* Mediana de seguimiento de 27.4 meses en el brazo de Lynparza/bevacizumab y 27.5 meses en el brazo de placebo / bevacizumab.

<sup>a</sup> El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado.

IC: Intervalo de confianza

**Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador - PAOLA-1 (estado positivo de HRD)**



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

### 13.3. Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente

Se investigó la eficacia de Lynparza en dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego y multicéntricos en pacientes con cánceres recurrentes de ovario que respondían a la terapia basada en platinos.

#### SOLO-2

Se evaluó la eficacia de Lynparza en SOLO-2 (NCT01874353), un ensayo aleatorizado (2: 1) doble ciego, controlado con placebo en pacientes con *gBRCAm* de ovario, de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para tomar tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al día o placebo hasta la toxicidad inaceptable o enfermedad progresiva. La aleatorización se estratificó según la respuesta a la última quimioterapia con platinos (completa versus parcial) y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia basada en platinos antes de la inscripción (6-12 meses versus > 12 meses). Todos los pacientes habían recibido al menos dos regímenes anteriores que contenían platinos y estaban en respuesta (completa o parcial) a su régimen basado en platinos más reciente. La principal medida de resultado de eficacia fue la PFS evaluada por investigador de acuerdo con RECIST, versión 1.1. Una medida de resultado de eficacia adicional fue OS.

Un total de 295 pacientes se aleatorizaron, 196 a Lynparza y 99 a placebo. La mediana de edad de los pacientes tratados con Lynparza fue de 56 años (rango: 28 a 83) y 56 años (rango: 39 a 78) entre los pacientes tratados con placebo. El ECOG PS fue 0 en el 83% de los pacientes que recibieron Lynparza y el 78% de los pacientes que recibieron placebo. De todos los pacientes, el 89% eran caucásicos, el 17% estaban inscritos en los EE. UU., o Canadá, el 47% respondían por completo a su régimen basado en platinos más reciente, y el 40% tenían un intervalo libre de progresión de 6-12 meses desde su penúltimo régimen de platinos. Se informó la terapia previa con bevacizumab para el 17% de los tratados con Lynparza y el 20% de los que recibieron placebo. Aproximadamente el 44% de los pacientes en el brazo Lynparza y el 37% en placebo habían recibido tres o más líneas de tratamiento basado en platinos.

Todos los pacientes tuvieron una mutación *BRCA* de línea germinal deletérea o sospechosa de ser deletérea tal como se detectó mediante una prueba local (n = 236) o una prueba central Myriad CLIA (n = 59), confirmada posteriormente por BRACAnalysis CDx® (n = 286).

SOLO-2 demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS evaluada por el investigador en pacientes asignados al azar a Lynparza en comparación con placebo. Los resultados de una revisión independiente ciega fueron consistentes. En el momento del análisis de PFS, los datos OS no estaban desarrollados con el 24% de los eventos. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 20 y la Figura 3.

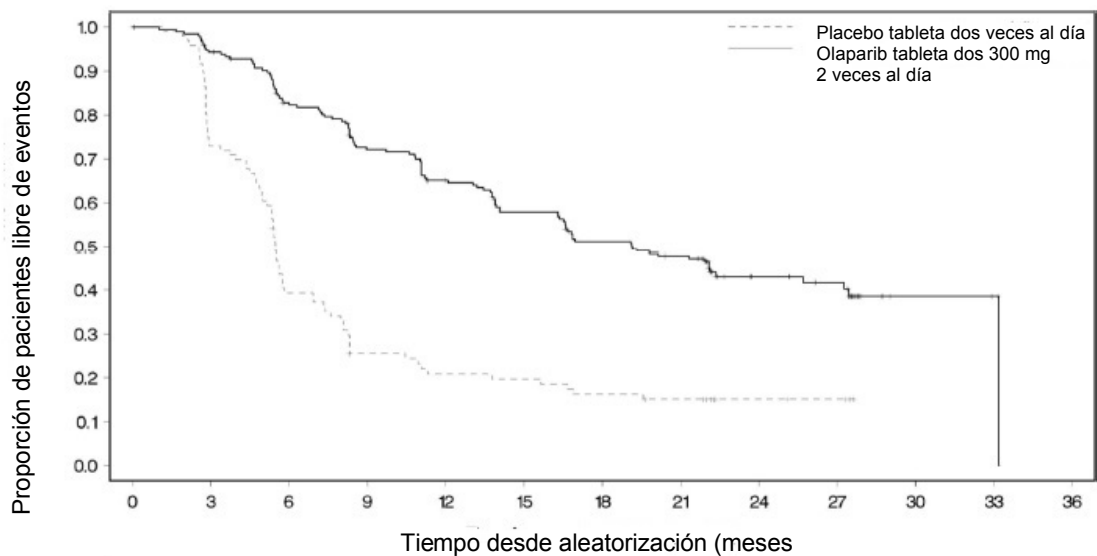
**Tabla 20 Resultados de eficacia: SOLO-2 (Evaluación del investigador)**

	<b>Tabletas Lynparza (n=196)</b>	<b>Placebo (n=99)</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de eventos (%)	107 (54.6%)	80 (80.8%)
Mediana, meses	19.1	5.5
Índice de riesgo* (IC 95%)	0.30 (0.22, 0.41)	
valor p †	<0.0001	

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

† El valor p se deriva de la prueba log-rank estratificada.

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



Número de pacientes en riesgo:												
Olaparib tableta 300 mg dos veces al día												
136	122	106	94	82	70	58	46	34	22	10	8	0
Placebo tableta dos veces al día												
99	70	57	42	30	18	17	14	12	7	6	0	0

## Estudio 19

La eficacia de Lynparza se evaluó en el Estudio 19 (NCT00753545), un ensayo aleatorio (1:1) doble ciego controlado con placebo en pacientes con cáncer de ovario sensible a platinos que habían recibido dos o más regímenes previos basados en platinos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir cápsulas de Lynparza de 400 mg por vía oral dos veces al día o un placebo hasta que la toxicidad fuera inaceptable o la enfermedad progresara. La asignación aleatoria se estratificó por la respuesta a la última quimioterapia con platinos (respuesta completa versus respuesta parcial), el tiempo de progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia basada en platinos (6-12 meses versus >12 meses) y la ascendencia (judía versus no judía). La principal medida de resultado de eficacia fue el PFS evaluado por el investigador según RECIST, versión 1.0.

Un total de 265 pacientes fueron asignados aleatoriamente, 136 a Lynparza y 129 a placebo. La edad media de los pacientes tratados con Lynparza fue de 58 años (rango: 21 a 89) y 59 años (rango 33 a 84) entre los pacientes tratados con placebo. El ECOG PS fue 0 en el 81% de los pacientes que recibieron Lynparza y el 74% de los pacientes que recibieron placebo. De todos los pacientes, el 97% eran caucásicos, el 19% estaban inscritos en los EE.UU. o Canadá, el 45% estaban en respuesta completa después de su más reciente régimen de quimioterapia con platinos, y el 40% tenía un intervalo sin progresión de 6 a 12 meses desde su penúltima quimioterapia con platinos. Se informó de una terapia previa con bevacizumab en el 13% de los pacientes que recibieron Lynparza y en el 16% de los pacientes que recibieron placebo.

Un análisis retrospectivo del estado de la mutación *BRCA* de línea germinal, algunos realizados utilizando la prueba de Myriad, indicó que el 36% (n=96) de los pacientes de la población ITT tenían una mutación *gBRCA* deletérea, incluyendo el 39% (n=53) de los pacientes con Lynparza y el 33% (n=43) de los pacientes con placebo.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 21 y en la Figura 4. El estudio 19 demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS evaluada por el investigador en los pacientes tratados con Lynparza en comparación con el placebo.

### Tabla 21 Resultados de eficacia - Estudio 19 (Evaluación del investigador)

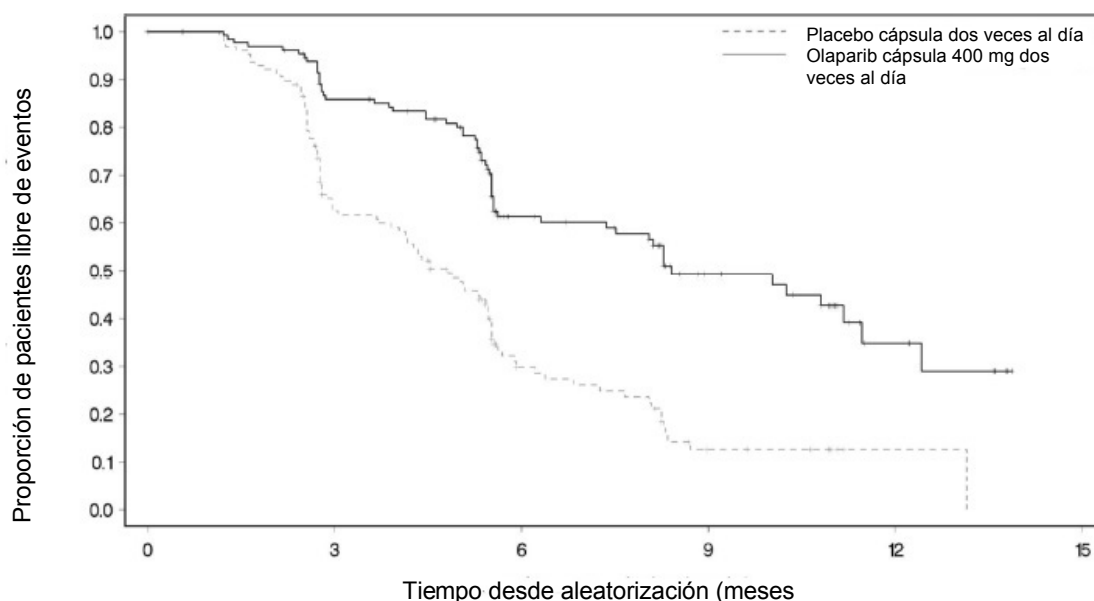
	<b>Cápsulas de Lynparza (n=136)</b>	<b>Placebo (n=129)</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de eventos (%)	60 (44%)	94 (73%)
Mediana, meses	8.4	4.8
Índice de riesgo* (95% CI)	0.35 (0.25, 0.49)	
Valor p <sup>†</sup>	<0.0001	
<b>Supervivencia general<sup>‡</sup></b>		
Número de eventos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

\* Índice de riesgos de un modelo de riesgos proporcional de Cox que incluye la respuesta a la última quimioterapia con platino (respuesta completa frente a respuesta parcial), el tiempo de progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia con platino (6-12 meses frente a >12 meses) y la ascendencia judía (sí vs. no) como covariables.

<sup>†</sup> El valor p se deriva de un modelo de peligros proporcionales de Cox.

<sup>‡</sup> Sin ajustar para múltiples análisis

**Figura 4 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador – Estudio 19**



Número de pacientes en riesgo:					
Olaparib cápsula 400 mg dos veces al día					
136	106	53	24	7	0
Placebo cápsula dos veces al día					
129	72	24	7	1	0

### 13.4. Cáncer de ovario avanzado con mutación *BRCA* de línea germinal tratado con 3 o más líneas previas de quimioterapia

La eficacia de Lynparza fue investigada en un estudio de un solo brazo de pacientes con cánceres avanzados con *gBRCAm* deletérea o sospechosa de ser deletérea. Se reclutaron 137 pacientes con cáncer de ovario medible y avanzado *gBRCAm* tratado con tres o más líneas previas de

quimioterapia. Todas las pacientes recibieron cápsulas de Lynparza de 400 mg por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad intolerable. Las medidas de resultado de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DOR), evaluadas por el investigador según RECIST, versión 1.0.

La mediana de edad de los pacientes fue de 58 años, la mayoría eran caucásicos (94%) y el 93% tenía un ECOG PS de 0 o 1. El estado de *gBRCAm* deletéreo o sospechoso de ser deletéreo se verificó retrospectivamente en el 97% (59/61) de los pacientes para los que se disponía de muestras de sangre por BRACAnalysis CDx™.

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 22.

**Tabla 22 Respuesta general y duración de la respuesta en pacientes con cáncer de ovario avanzado con mutación *gBRCA* que recibieron 3 o más líneas de quimioterapia**

	<b>Cápsulas de Lynparza n=137</b>
<b>Tasa de respuesta objetiva (95% CI)</b>	34% (26, 42)
Respuesta completa	2%
Respuesta parcial	32%
<b>Mediana de DOR en meses (95% CI)</b>	7.9 (5.6, 9.6)

### **13.5. Tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2-negativo con mutación *BRCA* de línea germinal**

La eficacia de Lynparza fue evaluada en el OlympiAD (NCT02000622), un estudio aleatorio abierto (2:1) en pacientes con cáncer de mama metastásico *gBRCAm* HER2-negativo. Se requirió que los pacientes hayan recibido tratamiento con una antraciclina (a menos que estuviera contraindicada) y un taxano, en el entorno neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Los pacientes con enfermedad positiva para receptores de hormonas deben haber progresado en al menos 1 terapia endocrina (adyuvante o metastásica), o tener una enfermedad que el proveedor de atención médica tratante consideró inapropiada para la terapia endocrina. A los pacientes con terapia previa con platinos se les exigía no tener evidencia de progreso de la enfermedad durante el tratamiento con platinos. No se permitía ningún tratamiento previo con un inhibidor PARP. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al día o a la elección del proveedor de atención médica de la quimioterapia (capecitabina, eribulina o vinorelbina, en dosis estándar) hasta la progresión o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por el uso previo de quimioterapia para la enfermedad metastásica (sí vs. no), el estado de los receptores de hormonas (receptor de hormona positivo vs. triple negativo), y el uso previo de quimioterapia basada en el platinos (sí vs. no). La principal medida de resultados de eficacia fue la evaluación de la PFS mediante una revisión central independiente cegada (BICR) utilizando la versión 1.1 de RECIST.



Un total de 302 pacientes fueron asignados aleatoriamente, 205 a Lynparza y 97 a la quimioterapia. Entre los 205 pacientes tratados con Lynparza, la mediana de edad fue de 44 años (rango: 22 a 76), el 65% eran caucásicos, el 4% eran varones y todos los pacientes tenían una ECOG PS de 0 o 1. Aproximadamente el 50% de los pacientes tenían tumores triplemente negativos y el 50% tenían tumores positivos de receptores de estrógeno y/o receptores de progesterona y las proporciones se equilibraron en los brazos de tratamiento. Las pacientes en cada brazo de tratamiento habían recibido una mediana de 1 régimen de quimioterapia previo para la enfermedad metastásica; aproximadamente el 30% no había recibido un régimen de quimioterapia previo para el cáncer de mama metastásico. El 21% de los pacientes del brazo de Lynparza y el 14% del brazo de quimioterapia habían recibido terapia con platinos para la enfermedad metastásica. El 7% de los pacientes de cada brazo de tratamiento había recibido terapia con platinos para la enfermedad localizada.

De los 302 pacientes asignados aleatoriamente a OlympiAD, 299 fueron probados con el BRACAnalysis CDx<sup>®</sup> y se confirmó que 297 tenían un estado de *gBRCAm* deletéreo o sospechoso de ser deletéreo; 202 fueron asignados aleatoriamente al brazo de Lynparza y 95 al brazo de quimioterapia elegido por el proveedor de atención médica.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS del brazo de Lynparza en comparación con el brazo de quimioterapia. Los datos de eficacia de OlympiAD se muestran en la Tabla 23 y en la Figura 5. Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes definidos por los factores de estratificación del estudio. Un análisis exploratorio de la PFS evaluada por el investigador fue consistente con los resultados de la PFS evaluada por el BICR.

**Tabla 23 Resultados de eficacia - OlympiAD (evaluados por BICR)**

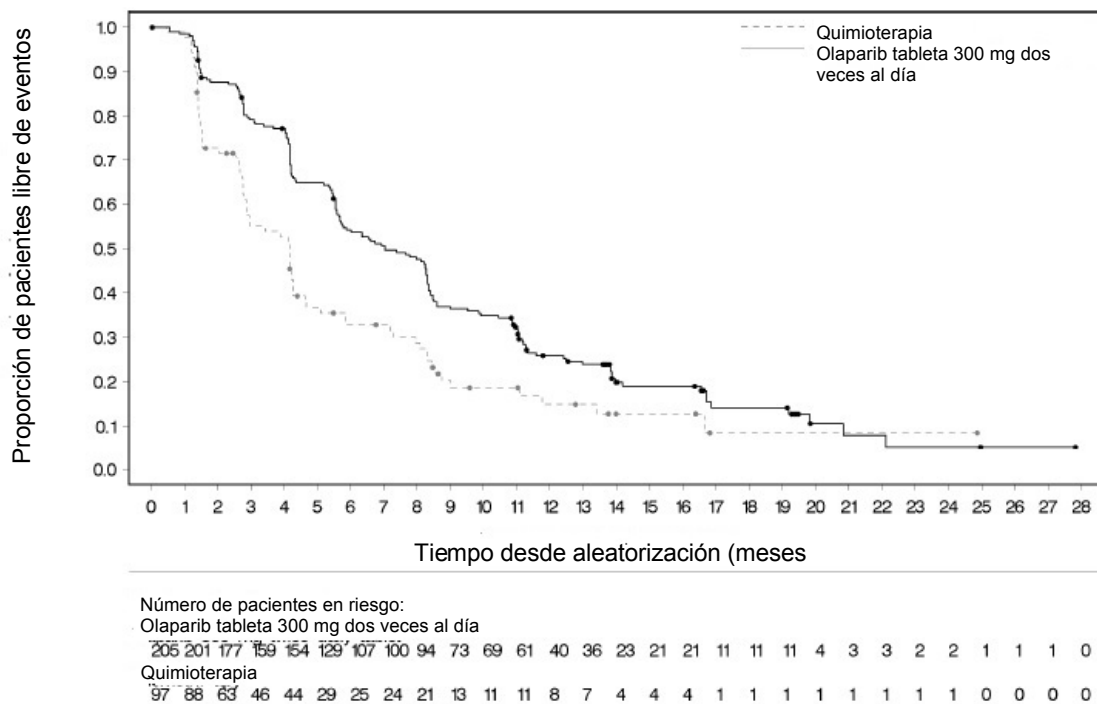
	<b>Tabletas de Lynparza (n=205)</b>	<b>Quimioterapia (n=97)</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de eventos (%)	163 (80%)	71 (73%)
Mediana, meses	7.0	4.2
Índice de riesgo (95% CI)*	0.58 (0.43, 0.80)	
Valor p <sup>†</sup>	0.0009	
<b>Pacientes con enfermedad medible</b>	n=167	n=66
Tasa de Respuesta objetiva (95% CI) <sup>‡</sup>	52% (44, 60)	23% (13, 35)
<b>Supervivencia general</b>		
Número de eventos (%)	130 (63%)	62 (64%)
Mediana, meses	19.3	17.1
Índice de riesgo (95% CI)*	0.90 (0.66, 1.23)	

\* La proporción de riesgo se deriva de una prueba de log-rank estratificado, estratificado por ER, PgR negativo versus ER y o PgR positivo y quimioterapia previa (sí versus no).

<sup>†</sup> Para la PFS, el valor p (2 caras) se comparó con 0.05.

<sup>‡</sup> Respuesta basada en respuestas confirmadas. La tasa de respuesta completa confirmada fue del 7.8% para Lynparza en comparación con el 1.5% para el brazo de quimioterapia.

**Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión – OlympiAD**



**13.6. Tratamiento de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación *BRCA* de línea germinal**

La eficacia de Lynparza fue evaluada en POLO (NCT02184195), un ensayo aleatorio (3:2), doble ciego controlado por placebo y multicéntrico. Se requirió a los pacientes tener adenocarcinoma pancreático metastásico con una mutación deletérea o sospechosa de ser deletérea de línea germinal *BRCA* (*gBRCAm*) y ausencia de progresión de la enfermedad después de recibir quimioterapia en primera línea a base de platinos durante al menos 16 semanas. Los pacientes

fueron asignados aleatoriamente para recibir tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al día o placebo hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. La principal medida de resultado de eficacia fue la PFS por BICR usando RECIST, versión 1.1 modificada para evaluar a los pacientes con respuesta clínica completa al ingreso que fueron evaluados como sin evidencia de enfermedad a menos que hubieran progresado en base a la aparición de nuevas lesiones. Otras medidas de resultado de eficacia fueron OS y ORR.

Se asignó aleatoriamente a un total de 154 pacientes, 92 a Lynparza y 62 a placebo. La edad media fue de 57 años (rango de 36 a 84); el 54% eran varones; el 92% eran caucásicos, el 4% asiáticos y el 3% afrodescendientes; la línea de base del ECOG PS fue 0 (67%) o 1 (31%). La mediana del tiempo transcurrido desde el inicio de la quimioterapia en primera línea basada en platinos hasta la asignación aleatoria fue de 5.8 meses (rango de 3.4 a 33.4 meses). El setenta y cinco por ciento (75%) de los pacientes recibieron FOLFIRINOX con una mediana de 9 ciclos (rango 4-61), el 8% recibió FOLFOX o XELOX, el 4% recibió GEMOX, y el 3% recibió gemcitabina más cisplatino; el 49% logró una respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platinos.

Todos los pacientes tenían una mutación *BRCA* deletérea o sospechosa de ser deletérea de línea germinal, detectada por el Myriad *BRCA*Analysis<sup>®</sup> o el *BRCA*Analysis CDx<sup>®</sup> en un laboratorio central solamente (n=106), una prueba local de *BRCA* solamente (n=4), o ambas pruebas, local y central (n=44). Entre los 150 pacientes con resultados de pruebas centrales, el 30% tenía una mutación en el *BRCA1*; el 69% tenía una mutación en el *BRCA2*; y 1 paciente (1%) tenía mutaciones tanto en el *BRCA1* como en el *BRCA2*.

Los resultados de eficacia de POLO se presentan en la Tabla 24 y en la Figura 6.

**Tabla 24 Resultados de eficacia - POLO (evaluado por BICR)**

	<b>Cápsulas de Lynparza (n=92)</b>	<b>Placebo (n=62)</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de eventos (%)*	60 (65%)	44 (71%)
Mediana, meses (IC 95%)	7.4 (4.1, 11.0)	3.8 (3.5, 4.9)
Índice de riesgo** (IC 95%)	0.53 (0.35, 0.81)	
Valor p	0.0035	
<b>Pacientes con enfermedad medible</b>	n=78	n=52
Tasa de Respuesta objetiva (95% CI)	23% (14, 34)	12% (4, 23)
Respuesta completa (%)	2 (2.6)	0
Respuesta parcial (%)	16 (21)	6 (12)
<b>Duración de respuesta (DOR)</b>		
Tiempo medio en meses (IC 95%)	25 (15, NC)	4 (2, NC)

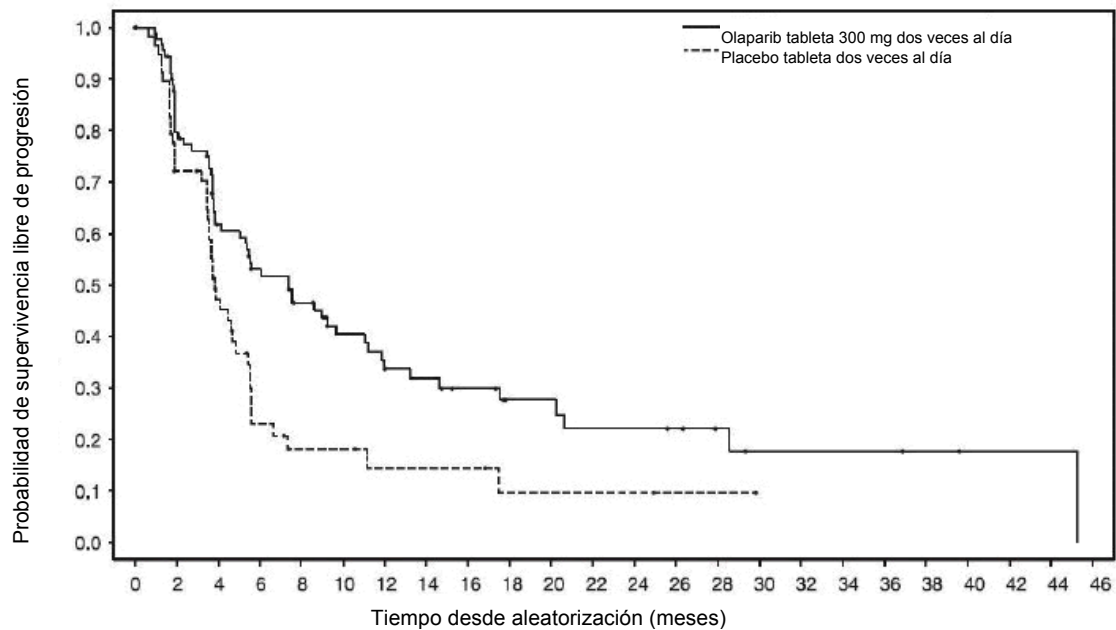
\* Número de eventos: Progresión - Lynparza 55, placebo 44; muerte antes de la progresión documentada por el BICR - Lynparza 5, placebo 0

\*\* Índice de riesgo, 95% CI, y valor p calculado a partir de una prueba de log-rank. Un índice de riesgo <1 favorece a Lynparza.

NC No calculable

El resultado de un análisis provisional de OS realizado en base a una fracción de información del 67% no mostró una mejora estadísticamente significativa de OS para Lynparza en comparación con el placebo.

**Figura 6: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por BICR – POLO**



Número de pacientes en riesgo:

Olaparib tableta 300 mg dos veces al día

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

Placebo tableta dos veces al día

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

### 13.7. Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación en genesHRR

La eficacia de Lynparza se evaluó en PROfound (NCT02987543), ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó la eficacia de Lynparza 300 mg dos veces al día versus un brazo comparador de la elección del investigador de enzalutamida o acetato de abiraterona en hombres con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (mCRPC). Todos los pacientes recibieron un análogo de GnRH o tuvieron una orquiectomía bilateral previa.

Los pacientes debían haber progresado con enzalutamida o abiraterona previas para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico y/o CRPC y tener una mutación tumoral en uno de los 15 genes involucrados en la vía de reparación por recombinación homóloga (HRR).

Los pacientes se dividieron en dos cohortes según el estado de mutación de los genes HRR. Los pacientes con mutaciones en *BRCA1*, *BRCA2* o *ATM* fueron asignados aleatoriamente en la Cohorte A; los pacientes con mutaciones entre otros 12 genes involucrados en la vía HRR (*BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* o *RAD54L*) fueron asignados aleatoriamente en la Cohorte B; los pacientes con co-mutaciones (*BRCA1*, *BRCA2* o *ATM* más un gen de la Cohorte B) fueron asignados a la Cohorte A. Aunque los pacientes con mutaciones en el gen *PPP2R2A* se inscribieron en el ensayo, Lynparza no está indicado para el tratamiento de pacientes con esta mutación genética debido a una situación desfavorable riesgo-beneficio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (2: 1), 256 al brazo de Lynparza y 131 al brazo de enzalutamida o acetato de abiraterona; en la Cohorte A había 245 (162 en brazo de Lynparza y 83 en brazo de enzalutamida o acetato de abiraterona) y en la Cohorte B había 142 pacientes (94 en el brazo Lynparza y 48 en el brazo de enzalutamida o acetato de abiraterona). La aleatorización se estratificó mediante la recepción previa de quimioterapia con taxanos y la presencia de enfermedad medible por RECIST 1.1. El tratamiento continuó hasta la progresión objetiva de la enfermedad radiológica determinada por BICR. Tras la progresión radiológica confirmada por BICR, los pacientes asignados aleatoriamente a enzalutamida o acetato de abiraterona tuvieron la opción de cambiar a olaparib. Los pacientes con mutaciones en los genes HRR se identificaron mediante pruebas basadas en tejidos utilizando el ensayo HRR del ensayo clínico Foundation Medicine FoundationOne® realizado en un laboratorio central.

La determinación del estado de mutación de genes HRR somática o de línea germinal deletérea o sospechosa de ser deletérea de acuerdo con la clasificación de mutación aprobada por la FDA y los criterios de prueba para el ensayo basado en tejidos de Foundation Medicine F1CDx y la evaluación del estado de *BRCA* de línea germinal utilizando el análisis de sangre Myriad BRACAnalysis CDx fue realizada retrospectivamente. La representación de las mutaciones genéticas individuales por cohorte se proporciona en la Tabla 25. No se inscribieron pacientes que tuvieran mutaciones en dos de los 15 genes HRR previamente especificados: *FANCL* y *RAD51C*.

**Tabla 25 Frecuencia de pacientes inscritos en PROfound con mutaciones den genes HRR**

Mutación en genes HRR	Cohorte A N=245 n (%)	Cohorte B* N=142 n (%)
Mutación sola	224 (91)	135 (95)
<i>BRCA2</i>	127 (52)	1 (<1)
<i>ATM</i>	84 (34)	2 (1)
<i>BRCA1</i>	13 (5)	0
<i>CDK12</i>	0	89 (63)
<i>CHEK2</i>	0	12 (8)

<i>PPP2R2A</i> <sup>#</sup>	0	10 (7)
<i>RAD51B</i>	0	5 (4)
<i>RAD54L</i>	0	5 (4)
<i>PALB2</i>	0	4 (3)
<i>BRIP1</i>	0	3 (2)
<i>CHEK1</i>	0	2 (1)
<i>BARD1</i>	0	1 (<1)
<i>RAD51D</i>	0	1 (<1)
Mutación concurrente <sup>**</sup>	21 (9)	7 (5)

\* Tres pacientes con mutaciones genéticas únicas *BRCA2* o *ATM* y 1 paciente con mutaciones genéticas concurrentes *BRCA2* + *CDK12* fueron asignados incorrectamente a la Cohorte B.

# Lynparza no está indicado para pacientes con mutaciones *PPP2R2A*.

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

En la Cohorte A + B, la mediana de edad fue de 69 años (rango: 47 a 91 años) en ambos brazos; el 69% eran caucásicos, el 29% eran asiáticos y el 1% eran afrodescendientes. La puntuación de rendimiento ECOG fue 0 o 1 en la mayoría de los pacientes (95%) en ambos brazos. En pacientes tratados con Lynparza, la proporción de pacientes con enfermedad medible RECIST 1.1 al inicio del estudio fue del 58%, incluido el 17% con metástasis pulmonares y el 10% con metástasis hepáticas, respectivamente. En la aleatorización, el 66% de los pacientes habían recibido quimioterapia previa con taxanos, el 40% había recibido enzalutamida, el 38% había recibido acetato de abiraterona y el 20% había recibido tanto enzalutamida como acetato de abiraterona.

Las características del paciente estaban bien equilibradas entre los brazos.

El principal resultado de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión radiológica (rPFS) (Cohorte A) según lo determinado por BICR utilizando RECIST versión 1.1 y los criterios del Grupo de Trabajo de Ensayos Clínicos sobre Cáncer de Próstata 3 (PCWG3) (hueso). Los resultados de eficacia adicionales incluyeron la tasa de respuesta objetiva confirmada (ORR) (Cohorte A), rPFS (Cohortes combinadas A + B) según lo evaluado por BICR, y la supervivencia general (OS) (Cohorte A).

PROfound demostró una mejora estadísticamente significativa en el rPFS evaluado por BICR para Lynparza en comparación con la elección del investigador de enzalutamida o acetato de abiraterona en la Cohorte A y la Cohorte A + B. En un análisis exploratorio para pacientes en la Cohorte B, la mediana de rPFS fue de 4.8 meses para Lynparza versus 3.3 meses para el comparador con una HR de 0.88 (IC 95% 0.58, 1.36). El resultado principal de eficacia fue respaldado por una mejora estadísticamente significativa en ORR por BICR para pacientes con enfermedad medible al inicio en la Cohorte A. En la Cohorte B, ORR por BICR fue 3.7% (IC 95% 0.5, 12.7) en pacientes tratados con Lynparza y 8.3 % (IC 95% 1.0, 27.0) en pacientes tratados con enzalutamida o acetato de abiraterona.

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

Los resultados de eficacia de PROfound se proporcionan en las Tablas 26 y 27 y en las Figuras 7 y 8.

**Tabla 26 Resultados de Eficacia - PROfound (evaluado por BICR)**

	<b>Cohorte A</b>	<b>Cohorte A+B*</b>
--	------------------	---------------------

	<b>Tabletas de Lynparza (n=162)</b>	<b>Enzalutamida o acetato de Abiraterona (n=83)</b>	<b>Tabletas de Lynparza (n=256)</b>	<b>Enzalutamida o acetato de Abiraterona (n=131)</b>
<b>Supervivencia Libre de Progresión Radiológica (rPFS)</b>				
Número de eventos (%)	106 (65)	68 (82)	180 (70)	99 (76)
Mediana (IC 95%), en meses	7.4 (6.2, 9.3)	3.6 (1.9, 3.7)	5.8 (5.5, 7.4)	3.5 (2.2, 3.7)
Índice de riesgo (IC 95%) <sup>†</sup>	0.34 (0.25, 0.47)		0.49 (0.38, 0.63)	
valor p <sup>¶</sup>	<0.0001		<0.0001	
<b>ORR confirmado</b>				
Pacientes con enfermedad medible al inicio	n=84	n=43	-	-
ORR, n (%)	28 (33)	1 (2)	-	-
(IC 95%)	28 (33)	1 (2)	-	-
valor p	<0.0001		-	
<b>Supervivencia general</b>	n=162	n=83	-	-
Número de eventos (%)	91 (56)	57 (69)	-	-
Mediana (IC 95%), en meses	19.1 (17.4, 23.4)	14.7 (11.9, 18.8)	-	-
Índice de riesgo (IC 95%) <sup>†</sup>	0.69 (0.50, 0.97)		-	
valor p <sup>¶</sup>	0.0175		-	

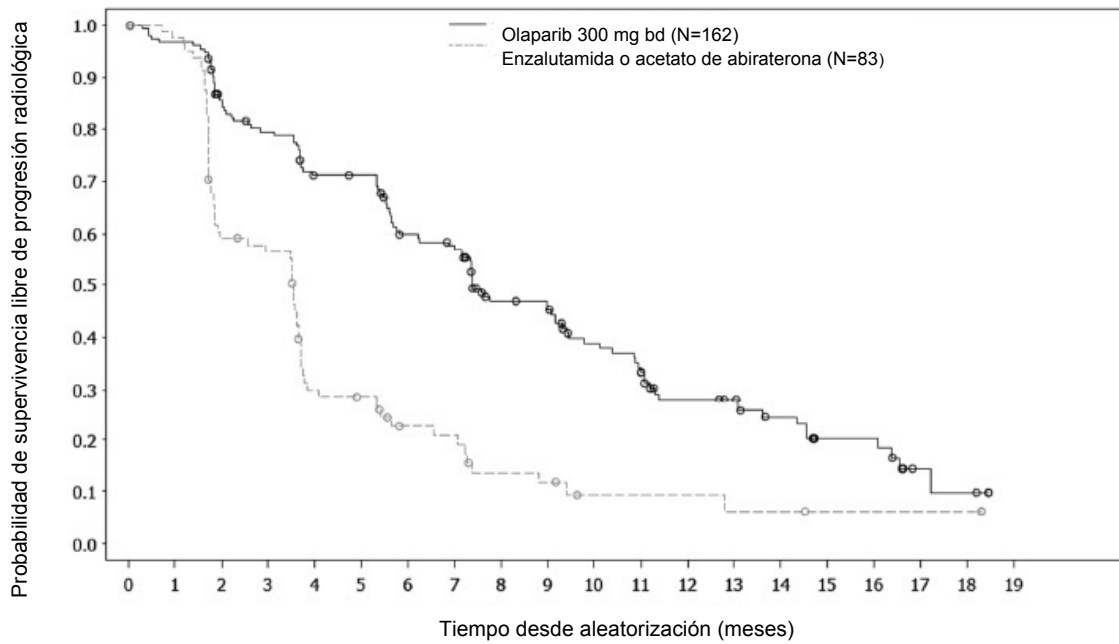
\* Aunque se incluyeron 10 pacientes con mutación *PPP2R2A* en todos los análisis de la Cohorte A + B, Lynparza no está indicado para esta población debido a un riesgo-beneficio desfavorable.

<sup>†</sup> El HR y el IC se calcularon utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado para el uso previo de taxanos y enfermedades medibles. Un HR <1 favorece a Lynparza 300 mg bd.

<sup>¶</sup> El análisis se realizó utilizando la prueba de log-rank estratificada por el uso previo de taxanos y enfermedades medibles.

IC Intervalo de confianza

**Figura 7 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión radiológica evaluada por BICR - PROpound - Cohorte A**



Número de pacientes en riesgo:

Olaparib 300 mg bd

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

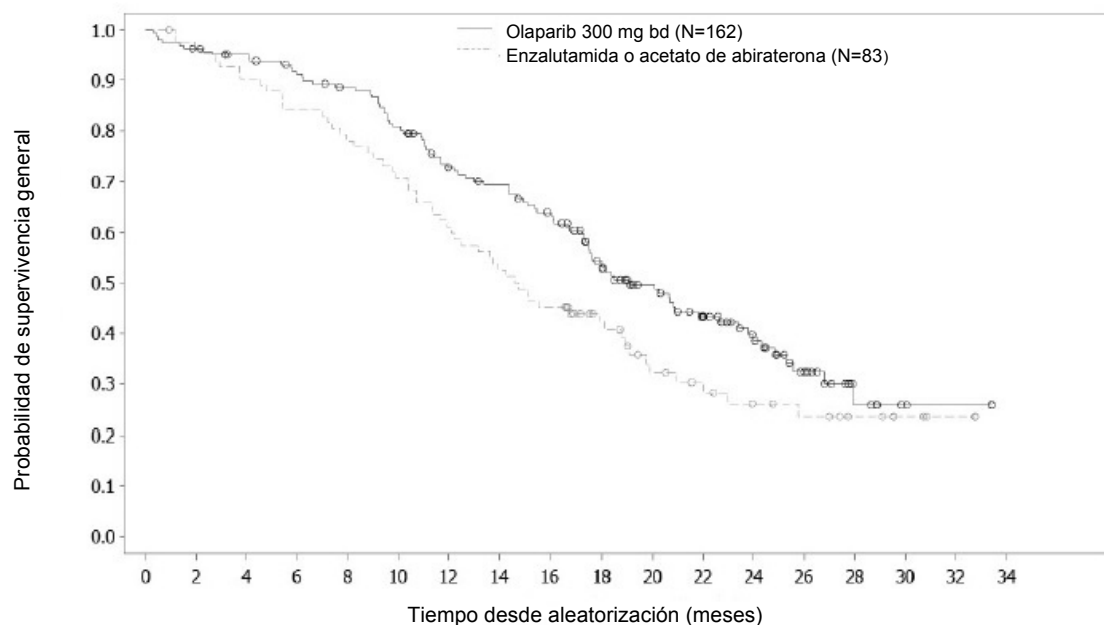
Enzalutamida o acetato de abiraterona

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

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

**Figura 8 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia general - PROfound - Cohorte A**





Número de pacientes en riesgo:

Olaparib 300 mg bd

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

Enzalutamida o acetato de abiraterona

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

Los datos de respuesta por mutaciones en genes HRR para pacientes en el brazo de Lynparza se presentan en la Tabla 27. En el brazo de comparación de las Cohortes A y B, un total de tres pacientes lograron una respuesta parcial, incluido un paciente con una mutación *ATM* sola y 2 pacientes con mutaciones concurrentes (una con *PALB2+PPP2R2A* y otra con *CDK12 + PALB2*).

**Tabla 27 Tasa de Respuesta y Duración de Respuesta por Mutación en genes HRR en Pacientes con Enfermedad Medible al Inicio en el Brazo de Lynparza - PROfound (evaluado por BICR)**

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

<i>CDK12/PALB2</i>	1	PD	NA
<i>BRCA2/CDK12/CHEK2</i>	1	PD	NA
<i>BRCA2/CHEK2/RAD51D</i>	1	SD	NA

\* No se inscribieron pacientes con *FANCL* o *RAD51C*. Tres pacientes con mutaciones *PPP2R2A* tenían una enfermedad medible, sin embargo, Lynparza no está indicado para pacientes con mutación *PPP2R2A*.

† En pacientes con una sola mutación *BRCA2*, la mediana de la duración de la respuesta en el brazo Lynparza (n = 24) fue de 5.6 meses (IC 95%: 5.5, 9.2). En los 3 respondedores con una sola mutación *ATM* en el brazo Lynparza, la duración de la respuesta varió de 5.8+ a 9.0 meses. En los 2 respondedores con una sola mutación *CDK12* en el brazo Lynparza, la duración de la respuesta fue de 3.7 y 7.2 meses. + denota respuesta continua.

PR Respuesta parcial; SD enfermedad estable; PD enfermedad progresiva; NE No evaluable; NA No aplicable debido a números pequeños o falta de respuesta.

## 14.DATOS FARMACEUTICOS

### 14.1. Lista de Excipientes

*Contenido de la tableta:*

Copovidona

Sílice Coloidal Anhidro

Manitol

Estearil fumarato Sódico

*Recubrimiento de la tableta:*

Hipromelosa

Macrogol 400

Dióxido de Titanio

Óxido de Hierro amarillo (E172)

Óxido de Hierro negro (E172) (tabletas de 150 mg solamente)

### 14.2. Incompatibilidades

Ninguna Conocida

### 14.3. Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de caducidad indicada en el envase.

### 14.4. Precauciones especiales de conservación

Almacénese a temperatura no mayor de 30 °C. Conservarlo en el envase original para protegerlo de la humedad. Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura para su almacenamiento.

### 14.5. Precauciones especiales para eliminación y otras manipulaciones

Ninguna en especial.

## 15.FECHA DE REVISIÓN

19 de mayo, 2020



Ecuador: Productos propiedad de AstraZeneca y distribuidos por Dyvenpro Distribución y Venta de Productos S.A.

Oficina Matriz: Urbanización Ciudad Colón, Mz 275, Solar 5, Etapa III, Edificio Corporativo 1, Guayaquil-Ecuador, tel.: 43731390.

Oficina Regional: Avenida 6 de Diciembre N31-110 y Whympet, Edificio Torres Tenerife, Piso 7

En caso de evento adverso comuníquese a través del correo electrónico [farmacovigilancia.dyvenpro@grupodifare.com](mailto:farmacovigilancia.dyvenpro@grupodifare.com), el móvil 24 horas (593)990093705, o el link <https://aereporting.astrazeneca.com> seleccionando el país.

Detalles de la política de privacidad para eventos adversos en el siguiente link: <https://www.astrazeneca.co/clausula-de-privacidad-de-eventos-adversos-en-ecuador.html>

Registros Sanitarios:

Lynparza® 150 mg Reg. San 5534-MEE-1020

Material exclusivo para el profesional de la salud. Información aplicable a Ecuador. Mayor información Departamento Médico Dyvenpro.

MAPROM EC-0156 Prep: 10-2020