

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Olaparib (Lymparza®) como tratamiento de mantenimiento en recaída platino sensible del cáncer epitelial seroso de alto grado de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario en pacientes con y sin mutación en BRCA1/2 tras respuesta al tratamiento de quimioterapia basada en platino

1. RESUMEN

El cáncer de ovario es el segundo tumor ginecológico más frecuente en la mujer, supone la principal causa de muerte por cáncer ginecológico y es la quinta causa de muerte por cáncer entre las mujeres. Se estima que en el 2017 se diagnosticaron en Estados Unidos unos 22.440 nuevos casos, produciéndose unas 14.080 muertes por su causa. En España en el 2017 se diagnosticaron 3.412 nuevos casos y fue responsable de 1.960 muertes.

La supervivencia del cáncer de ovario depende fundamentalmente del estadio al diagnóstico, del volumen de enfermedad residual tras la cirugía de citoreducción y del tipo histológico del mismo. Alrededor del 70% de los diagnósticos se realizan en estadios avanzados, lo que supone que estas pacientes, a pesar de una buena respuesta inicial al tratamiento en el momento del diagnóstico, tendrán recidivas en un porcentaje cercano al 80%, y la supervivencia global a los 5 años es del 47,5%.

El cáncer de epitelial de ovario es el subtipo histológico más frecuente, siendo en realidad una familia de entidades formada por el carcinoma seroso papilar de alto grado (tipo más frecuente), el carcinoma seroso papilar de bajo grado, el carcinoma de células claras, el carcinoma endometroide y el carcinoma mucinoso.

Los pilares del tratamiento hasta hace muy poco han sido la cirugía y la quimioterapia basada en platino, mientras que en los últimos años se han incorporado además los antiangiogénicos y los inhibidores de PARP.

La historia natural del cáncer de ovario se caracteriza por una sucesión de múltiples recaídas, las cuales al principio tienen respuestas duraderas con intervalos libres de enfermedad prolongados, que se van acortando hasta producir la muerte de la paciente. Tradicionalmente el factor pronóstico y predictivo de respuesta más importante, y prácticamente único, en la recaída del cáncer de ovario lo constituía el intervalo libre de platino (ILplatino), es decir, el tiempo transcurrido desde la administración del último ciclo de platino hasta la recidiva ó progresión de la enfermedad. Las recidivas ocurridas más allá de los 6 meses del último ciclo de platino se consideraban platino-sensibles, y las recaídas que se producen más tarde de los 12 meses del último platino son las que tienen mayor probabilidad de respuesta al tratamiento. En la actualidad sabemos que, además del ILplatino, el tipo histológico de cáncer de ovario, el estado mutacional de BRCA1/2, el tipo de recaída, los tratamientos previos recibidos por la paciente, las toxicidades residuales que presenta y las preferencias de la propia paciente son factores relevantes a la hora de fijar la estrategia de tratamiento en la recaída del cáncer de ovario.

En la actualidad se recomienda realizar la determinación del estado mutacional de BRCA1/2 en línea germinal y/o somática en todas las pacientes con cáncer de ovario de alto grado no mucinoso. Se sabe que las pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2 no sólo tienen mejor pronóstico que las pacientes sin mutación, si no que además, el déficit en la recombinación homóloga (en inglés *homologous recombination deficiency*; *HRD*) hace que sean más quimiosensibles, al no poder reparar las alteraciones que se producen en el ADN. Además, este déficit en RH supone una diana terapéutica para los inhibidores de PARP, familia de fármacos que están revolucionando la evolución del cáncer de ovario. Se estima que las mutaciones en la línea germinal ocurren hasta en el 14,5% de los casos y en un 7% adicional en la línea somática. Sin embargo, hasta casi un 50% de los cánceres serosos de alto grado tienen un déficit en RH, causado por otras alteraciones génicas adicionales a las mutaciones en BRCA. Por este motivo, es clave poder identificar a todas las pacientes con déficit en RH, con o sin mutación en BRCA.

Olaparib es un potente inhibidor de los enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1, PARP-2, y PARP-3) en humanos, y se ha demostrado que inhibe el crecimiento de líneas celulares tumorales seleccionadas in vitro y el crecimiento de tumores in vivo, ya

sea como tratamiento en monoterapia o en combinación con quimioterapias establecidas.

Olaparib (Lymparza®) fue aprobado por la FDA en diciembre de 2014 en su presentación de cápsulas de 50 mg como monoterapia en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado y mutación en BRCA1/2 que habían sido tratadas con tres o más líneas previas de quimioterapia. Posteriormente, en agosto de 2017, aprueba también el uso de olaparib en su presentación en comprimidos de 100 y 150mg como tratamiento de mantenimiento en la recaída del cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario que había presentado respuesta completa o parcial al tratamiento previo con quimioterapia basada en platino, manteniendo la aprobación para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado con mutación germinal de BRCA1/2 que había recibido 3 o más líneas de tratamiento de quimioterapia.

La EMA aprobó en diciembre 2014 el uso de olaparib en su presentación de cápsulas de 50 mg como tratamiento de mantenimiento en monoterapia en pacientes con recaída platino sensible y mutación en BRCA1/2 (germinal y/o somática) de un cáncer epitelial de alto grado de ovario, de trompa de Falopio y cáncer peritoneal primario que hubiera presentado respuesta completa o parcial al tratamiento de quimioterapia basada en platino. En febrero de 2018, a través del *Committee for Medical Products for Human Use (CHMP)*, la EMA ha emitido su opinión positiva sobre el uso de olaparib, en su presentación en comprimidos de 100 y 150 mg, como tratamiento de mantenimiento en monoterapia en la recaída platino sensible del cáncer epitelial de alto grado de ovario, de trompa de Falopio y peritoneal primario que haya presentado respuesta completa o parcial al tratamiento de quimioterapia basada en platino. En esta opinión mantiene la indicación previa de olaparib, en su presentación de cápsulas de 50 mg, en las pacientes con recaída platino sensible y mutación en BRCA1/2 (germinal y/o somática), en las mismas condiciones aprobadas en 2014. En mayo 2018 aprueba la indicación de olaparib en comprimidos de 100 y 150 mg para el tratamiento de mantenimiento en monoterapia.

El *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* establece, en su Dictamen emitido el 27 de enero de 2016, que olaparib es una opción de tratamiento en la recaída platino sensible del cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario con mutación en BRCA1 o BRCA2 y repuesta a tratamiento con quimioterapia basada en platino, aunque solo con las siguientes condiciones: que la paciente haya recibido 3

líneas previas de quimioterapia basada en platino y que el coste del tratamiento más allá de los 15 meses de duración sea asumido por la compañía farmacéutica.

Sobre estas bases, en España, olaparib en cápsulas de 50 mg, está aprobado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con recaída del cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario. Estas pacientes deben han de cumplir las siguientes características:

- Deben tener una mutación en la línea germinal y/o somática de BRCA1/2
- Deben de haber recibido al menos dos líneas previas de tratamiento con platino, siendo el intervalo libre de platino mayor de 6 meses previo al inicio de la última línea de platino
- Deben haber presentado respuesta completa o parcial al último tratamiento de quimioterapia basado en platino

Además en España, dada la reciente aprobación de olaparib en su presentación en comprimidos de 100 y 150 mg, muy pronto podremos utilizar esta nueva presentación del fármaco en monoterapia para el tratamiento de la recaída del cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario en las pacientes que cumplan las siguientes características, independientemente del estado mutacional de BRCA1/2:

- Deben de haber recibido al menos dos líneas previas de tratamiento con platino, siendo el intervalo libre de platino mayor de 6 meses previo al inicio de la última línea de platino
- Deben haber presentado respuesta completa o parcial al último tratamiento de quimioterapia basado en platino

Dos son los estudios claves que sustentan las aprobaciones: el Estudio 19 y el estudio SOLO 2/ENGOT-Ov21.

El Estudio 19 es un Fase II randomizado, doble ciego, controlado con placebo, con brazos paralelos y multicéntrico, que incluía pacientes en recaída platino sensible de cáncer seroso de alto grado de ovario, trompa Falopio y peritoneal primario, que habían recibido al menos dos líneas de quimioterapia basada en platino y que estaban en respuesta a la última línea de tratamiento con platino. El objetivo primario del estudio fue

la supervivencia libre de progresión. El conocimiento del estatus mutacional de BRCA1/2 no se requería en el momento de inclusión de la paciente, si bien se fue determinando de forma retrospectiva tanto en línea germinal como somática a lo largo del estudio en prácticamente todas las pacientes. Se realizó una randomización 1:1, y las pacientes recibían olaparib 400 mg c/12 vo (8 cápsulas de 50 mg c/12h), ó placebo, en las 8 semanas siguientes a la administración del último ciclo de platino. Se incluyeron 265 mujeres de las que 136 recibieron olaparib y 129 placebo.

El ensayo cumplió su objetivo ya que demostró que el tratamiento de mantenimiento con olaparib suponía una reducción del riesgo de recaída del 65% respecto al tratamiento con placebo. El fármaco incrementa la supervivencia libre de progresión (SLP) de 4,8 a 8,4 meses (HR 0.35 [IC95% 0.25 – 0.49] $p < 0,001$). Además los análisis exploratorios retrospectivos de subgrupos pre-especificados según el estatus mutacional de BRCA1/2 demostraron que el tratamiento de mantenimiento con olaparib en recaídas platino sensibles de cáncer de ovario supone un aumento significativo del tiempo que transcurre al siguiente primer (a) y segundo tratamiento en pacientes con mutación en BRCA1/2 (a: Mediana de tiempo: 15,6m vs 6,2m, HR 0,32 (IC95% (0,22 – 0,48) $p < 0,0001$) y también aunque en menor medida, en pacientes no mutadas (a: Mediana de tiempo 12,9 vs 6,9 HR 0,45 IC95% (0,30 – 0,66) $p < 0,0001$). También avala la utilidad de olaparib en pacientes no mutadas el hecho de que en el estudio se identifican pacientes no mutadas entre las largas respondedoras a olaparib identificadas, algunas con respuestas que alcanzan incluso los 5 y 6 años.

Aunque el estudio no tenía suficiente poder para detectar diferencias en la supervivencia global (SG), en el tercer análisis interino que se hizo con una mediana de seguimiento de 71 m y una madurez de los datos del 77%, se objetivó un incremento de 2 meses en la SG de las pacientes que recibieron olaparib y una disminución del riesgo de muerte del 27% (mediana de SG 29,8 vs 27,8m. HR 0,73 IC95% (0,55 – 0,96) $p = 0,025$), no siendo los datos estadísticamente significativos para el estudio.

Si bien es verdad que no se permitía *crossover* a olaparib durante el estudio, hasta un 23% de pacientes mutadas que habían recibido placebo recibieron más tarde olaparib tras la finalización del estudio. Este punto puede tener importancia en la ausencia de diferencia de la SG. De hecho, en un análisis posterior realizado en pacientes mutadas en el que se habían excluido a estas pacientes que hicieron *crossover* a olaparib se demostró aumento de supervivencia de 8,3 m, con una reducción del riesgo de muerte del 48% (mediana de SG 34,9 vs 26,6m. HR 0,52 IC95% [0,28 – 0,97] $p = 0,039$).

El beneficio de olaparib como tratamiento de mantenimiento se produjo con una toxicidad muy manejable. La toxicidad GIII-IV descrita consistió en cansancio en el 7% de las pacientes, anemia en un 5% y neutropenia en un 4%. Solo hubo un 4,4% de interrupciones del tratamiento por toxicidad. Los efectos secundarios más frecuentes de cualquier grado fueron náuseas (71%), cansancio (52%), vómitos (34%), diarrea (27%) y dolor abdominal (25%). No se detectaron diferencias significativas en la calidad de vida de las pacientes en ambas ramas.

El estudio SOLO 2 /ENGOT-Ov21 es un Fase III, con brazos paralelos, controlado con placebo y doble ciego, donde se incluían pacientes en recaída platino sensible de un cáncer seroso o endometroide de alto grado de ovario, trompa Falopio y peritoneal primario, con mutación germinal o somática en BRCA1/2, que habían recibido al menos dos líneas de quimioterapia basada en platino y estaban en respuesta a la última línea de tratamiento con platino. El objetivo del estudio fue la supervivencia libre de progresión. Se realizó una randomización 2:1, y las pacientes recibían olaparib 300 mg c/12 PO (2 comprimidos de 150 mg c/12h), ó placebo, en las 8 semanas siguientes a la administración del último ciclo de platino. Se incluyeron 295 mujeres de las que 196 recibieron olaparib y 99 placebo.

El ensayo cumplió su objetivo ya que demostró que el tratamiento de mantenimiento con olaparib suponía una reducción del riesgo de recaída del 70% respecto al tratamiento con placebo. Olaparib incrementó la supervivencia libre de progresión (SLP) de 5,5 a 19,1 meses (HR 0.30 [IC95% 0.22 – 0.42] $p < 0,0001$).

Los datos son aún muy inmaduros para poder determinar diferencias en SG. Sin embargo, el análisis de otras variables secundarias del estudio demostró que el tratamiento con olaparib suponía un aumento estadísticamente significativo del tiempo hasta el siguiente tratamiento o la muerte (definido como el tiempo transcurrido entre la randomización de la paciente en el estudio y el inicio de la siguiente línea de tratamiento o la muerte tras la finalización del tratamiento con olaparib) de 7,1 a 27,9 m (HR 0,28 IC95% [0,21 – 0,38] $p < 0,0001$) y también del tiempo que transcurre hasta el segundo tratamiento después del olaparib o la muerte (definido como el tiempo transcurrido desde la randomización de la paciente en el estudio hasta el inicio de la segunda línea de tratamiento o la muerte tras la finalización del tratamiento con olaparib); la mediana de ese tiempo es de 18,2 m en las pacientes que recibían placebo, mientras que no se ha alcanzado en las pacientes que tratadas con olaparib (HR 0,50 IC95% [0,34 – 0,72] $p < 0,0001$).

El beneficio que aporta olaparib como tratamiento de mantenimiento se produjo con una toxicidad muy manejable. El perfil de toxicidad del estudio SOLO 2 fue muy similar al observado en el Estudio 19. Con la formulación en comprimidos se observó una mayor incidencia de anemia GIII (19% vs 5%) que la observada con el tratamiento en cápsulas, y también fue algo mayor la frecuencia observada de neutropenia. Los efectos secundarios más frecuentes de cualquier grado fueron náuseas (71%), cansancio (52%), vómitos (34%), diarrea (27%) y dolor abdominal (25%). El tratamiento con olaparib no supuso un aumento en la incidencia de segundas neoplasias. No se detectaron diferencias significativas en la calidad de vida de las pacientes en ambas ramas.

Del análisis de los datos de estos dos estudios podemos concluir que Olaparib debe de considerarse como opción de tratamiento de mantenimiento en monoterapia en la recaída platino sensible del cáncer de ovario que ha respondido a un tratamiento previo basado en platino, tanto en las pacientes con mutación en BRCA1/2 como en las pacientes sin mutación.

2. TÍTULO:

Olaparib (Lynparza®) como tratamiento de mantenimiento en recaída platino sensible del cáncer epitelial seroso de alto grado de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario en pacientes con y sin mutación en BRCA1/2 tras respuesta al tratamiento de quimioterapia basada en platino.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Mayo 2018

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

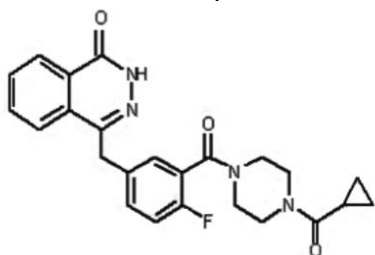
4.1.1. Nombre genérico

Olaparib

4.1.2. Nombre comercial

Lynparza

4.1.3. Estructura química



4.1.4. Indicación clínica evaluada

Olaparib está indicado, en su presentación de cápsulas de 50 mg, como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible a platino, en recaída, y que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Además, desde mayo de 2018 está indicado para el uso de su presentación de comprimidos de 100 y 150 mg, cuando estén disponibles en el mercado, como tratamiento de mantenimiento en monoterapia en la recaída platino sensible del cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario que haya presentado respuesta completa o parcial al tratamiento de quimioterapia basada en platino.

4.1.5. Laboratorio

AstraZeneca AB.

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Agente antineoplásico. Código ATC: L01XX46 (WHO)

4.1.7. Vía de administración

Vía oral

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Dispensación hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios.

Cápsula dura de 50 mg (frascos de 112 cápsulas)

Nueva presentación, no comercializada aún, en comprimidos de 150 mg y 100 mg.

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

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

Los PARP son necesarios para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN y un aspecto importante de la reparación inducida del PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, el PARP se automodifique y se disocie del ADN para facilitar el acceso de los enzimas de reparación por escisión de bases (BER). Cuando Lynparza se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. Durante la replicación celular esto produce roturas bicatenarias (DSB) del ADN cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (HRR), que requiere los genes funcionales BRCA1 y 2, es eficaz a la hora de reparar estas roturas bicatenarias del ADN. En ausencia de BRCA1 ó 2 funcionales, las DSB del ADN no se pueden reparar mediante la HRR. En su lugar, se activan vías alternativas y propensas a los errores, como la unión de extremos no homólogos (NHEJ), que ocasiona una mayor inestabilidad genómica. Tras varias rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar niveles no tolerables y dar como

resultado la muerte de las células cancerosas, ya que éstas presentan una elevada carga de daños del ADN con respecto a las células normales.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación.

FDA

La FDA aprueba el 19 de diciembre de 2014 el tratamiento con olaparib en su presentación de cápsulas de 50 mg como monoterapia en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado y mutación en BRCA1/2 que habían sido tratadas con tres o más líneas previas de quimioterapia.

El 17 de agosto de 2017 la FDA aprueba el uso de olaparib, en su presentación de comprimidos 100 y 150 mg, como tratamiento de mantenimiento en la recaída del cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario que en el que se haya obtenido una respuesta completa o parcial al tratamiento previo con quimioterapia basada en platino. Así como para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado con mutación germinal de BRCA1/2 que haya recibido 3 o más líneas de tratamiento de quimioterapia.

En enero 2018 aprueba además el uso de olaparib para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 negativo con mutación en la línea germinal de BRCA1/2 que haya recibido tratamiento de quimioterapia en la neoadyuvancia, adyuvancia o enfermedad metastásica. En caso de que los receptores hormonales sean positivos las pacientes deben haber recibido tratamiento hormonal previo o considerarse dicho tratamiento inapropiado para la paciente.

EMA

El 16 de diciembre de 2014 la EMA aprueba el uso de olaparib, en su presentación de cápsulas de 50 mg, como tratamiento de mantenimiento en monoterapia en pacientes con recaída platino sensible y mutación en BRCA1/2 (germinal y/o somática) del cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario que haya presentado respuesta completa o parcial al tratamiento de quimioterapia basada en platino.

El 22 de febrero la EMA, a través del *Committee for Medical Products for Human Use* (CHMP) da su opinión positiva para la aprobación del uso de olaparib, en su presentación de comprimidos de 100 y 150 mg, como tratamiento de mantenimiento en

monoterapia en la recaída platino sensible del cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario que haya presentado respuesta completa o parcial al tratamiento de quimioterapia basada en platino.

El 8 de mayo 2018 se aprueba esta indicación para los comprimidos de 100 y 150 mg. Se especifica, además, que la indicación de olaparib en su presentación de cápsulas de 50 mg se mantiene como tratamiento de mantenimiento en monoterapia en pacientes con recaída platino sensible y mutación en BRCA1/2 (germinal y/o somática) del cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario que haya presentado respuesta completa o parcial al tratamiento de quimioterapia basada en platino.

NICE

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) establece en su Dictamen emitido el 27 de enero de 2016 que olaparib es una opción de tratamiento en la recaída platino sensible del cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario con mutación en BRCA1 o BRCA2 y repuesta a tratamiento con quimioterapia basada en platino solo si:

- Las pacientes han recibido 3 líneas previas de quimioterapia basada en platino.
- El coste del tratamiento más allá de los 15 meses de duración es asumido por la compañía farmacéutica.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

El tratamiento con Olaparib se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos. En la presentación actualmente aprobada (cápsulas de 50 mg), la dosis recomendada de Lynparza es de 400 mg (ocho cápsulas) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 800 mg, todos los días, al menos una hora después de las comidas, y absteniéndose de comer preferiblemente hasta dos horas más tarde.

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

En caso de requerir reducción de dosis, la primera reducción de dosis recomendada es a 200 mg dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 400 mg. Si se requiere una reducción adicional se podría considerar una reducción a 100 mg dos

veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 200 mg.

En su presentación en comprimidos de 150 mg o 100 mg, pendiente de comercialización, la dosis recomendada según los datos del ensayo SOLO 2 es de 300 mg c/12h PO de forma continua, equivalente a una dosis total diaria de 600mg.

En caso de requerir reducción de dosis la presentación en comprimidos, la primera reducción de dosis recomendada es a 250 mg (un comprimido de 150 y uno de 100 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 500 mg. En caso de requerir una segunda reducción se recomienda reducir a 200mg (2 comprimidos de 100mg) c/12h, equivalente a una dosis total diaria de 400mg.

4.2.4. Farmacocinética

La farmacocinética de olaparib, a la dosis de 400 mg dos veces al día en cápsulas, se caracteriza por un aclaramiento plasmático aparente de ~8,6 L/h, un volumen de distribución aparente de ~167 L y una semivida terminal de 11,9 horas.

4.2.4.1. Absorción

Tras la administración oral de olaparib mediante la formulación en cápsula, la absorción es rápida alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas normalmente entre 1 a 3 horas después de la dosis. Si se administran varias dosis no hay acumulación marcada, alcanzándose exposiciones de estado estacionario dentro de los ~3 a 4 ,días.

La administración concomitante con alimentos ralentizó la tasa ($t_{m\acute{a}x}$ retrasada 2 horas) y aumentó marginalmente la extensión de la absorción de olaparib (AUC aumentó aproximadamente un 20%). Por tanto, se recomienda que las pacientes tomen Lynparza al menos una hora después de las comidas, y se abstengan de comer preferiblemente hasta dos horas más tarde.

4.2.4.2. Distribución

La unión a proteínas in vitro de olaparib a concentraciones plasmáticas alcanzadas tras la dosificación de 400 mg dos veces al día, es de ~82%. Olaparib se une moderadamente a ASH (Albúmina Sérica Humana) de forma no saturable (55% aproximadamente) y débilmente (35% aproximadamente) a AAG (Ácido Alfa-1 Glicoproteína).

4.2.4.3. Metabolismo

In vitro, CYP3A4 ha mostrado ser el principal enzima responsable del metabolismo de

olaparib.

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

In vitro, olaparib produjo poca ó nula inhibición de los CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ó 2E1 y no se espera que sea un inhibidor clínicamente significativo dependiente del tiempo de ninguno de estas enzimas P450. Los datos in vitro han demostrado, también, que olaparib no es un sustrato para OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP o MRP2, ni un inhibidor de OATP1B3, OAT1 o MRP2.

4.2.4.4. Eliminación

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

Diferencias entre las dos formulaciones de olaparib

No se han encontrado diferencias ni en la efectividad ni en la toxicidad producida por las cápsulas o los comprimidos. Sin embargo, el Estudio 24 que comparaba ambas formulaciones puso de manifiesto la existencia de diferencias en la biodisponibilidad de las dos presentaciones de olaparib. Se enumeran en el siguiente gráfico (Figura 0). Por este motivo se desaconseja totalmente intercambiar ambas presentaciones. En el uso de cada formulación se deben seguir estrictamente las especificaciones concretas de cada una.

Figura 0. Diferencias en la farmacocinética y biodisponibilidad de las cápsulas y comprimidos de olaparib. Estudio 24. **Moore The Oncologist 2018**

Table 1. Comparison of olaparib capsule and tablet pharmacokinetics and bioavailability during the dose-expansion phase

Characteristic	300 mg BID tablet (n = 17), mean (range)	400 mg BID tablet n = 10), mean (range)	400 mg BID capsule (n = 17), mean (range)
C _{max,ss} µg/mL	9.37 (2.28–14.7)	12.0 (8.45–16.9)	6.36 (3.88–13.3)
AUC _{0–12,ss} µg × h/mL	58.4 (23.1–96.0)	72.8 (44.8–106)	41.5 (18.7–147)
C _{min,ss} µg/mL	1.84 (0.34–3.83)	2.01 (0.76–3.61)	1.04 (0.23–8.49)

Only patients remaining on the starting dose at day 29 were included in the summary statistics. All data are expressed as geometric mean (range).
Abbreviations: AUC_{0–12,ss} area under the concentration-time curve from 0 to 12 hours at steady state; BID, twice daily; C_{max,ss} maximum concentration at steady state; C_{min,ss} minimum concentration at steady state.
Data represent Group 6 from Mateo et al., 2016 [28].

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras.

4.3.1.1 Estudio 19.

La eficacia de olaparib como tratamiento de mantenimiento en monoterapia frente a placebo se evaluó en un estudio internacional fase II randomizado, doble ciego, controlado con placebo, con brazos paralelos y multicéntrico realizado en mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario seroso de alto grado en recaída platino sensible, definida como respuesta objetiva de más de 6 meses de duración a la penúltima línea de tratamiento con platino. Las pacientes debían haber recibido al menos dos líneas previas de tratamiento de quimioterapia basada en platino, y presentar respuesta objetiva a la última línea de tratamiento con platino inmediata a la inclusión del estudio.

Un total de 265 mujeres fueron aleatorizadas en proporción 1:1 a recibir olaparib 400 mg c/12h (8 cápsulas de 50 mg c/12h) por vía oral de forma continua, o placebo.

Las pacientes eran elegibles si en el último tratamiento inmediato con platino antes de la inclusión en el ensayo se había objetivado respuesta al mismo. Se definió la respuesta como la mejoría radiológica evaluada por los criterios RECIST versión 1.0 o por el descenso de la cifra de marcador serológico CA 125 según los criterios de respuesta del Gynecological Cancer Intergroup.

Las pacientes se incluían en las 8 primeras semanas tras la administración del último ciclo de quimioterapia basada en platino. Las cifras de CA 125 debían de ser normales en el momento de la inclusión en el ensayo. En caso de que no lo fuesen, se permitía la inclusión de las pacientes si el CA125 se mantenía estable (incremento menor a un 15%

del valor previo en una segunda determinación a los 7 días de la determinación basal). No era necesario conocer el estatus mutacional de BRCA de las pacientes para ser incluidas en el estudio.

Las pacientes se estratificaron según los siguientes criterios:

1. El intervalo libre de platino (ILplatino), contado como el tiempo transcurrido desde la finalización del penúltimo tratamiento con platino hasta el inicio del primer ciclo de la última línea de tratamiento de quimioterapia recibida por la paciente antes de la inclusión en el ensayo. Dicha estratificación fue ILplatino 6 - 12 meses vs ILplatino mayor de 12 meses).
2. Tipo de respuesta al último tratamiento de quimioterapia: Respuesta completa vs respuesta parcial.
- 3 Ascendencia judía o no, medida que intentaba equilibrar la frecuencia de pacientes con mutación germinal en BRCA1/2 en cada rama.

El tratamiento asignado se continuaba hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable (toxicidad grado 3-4 no resuelta en 4 semanas ó interrupciones de tratamiento por toxicidad en los dos ciclos anteriores), muerte o revocación del consentimiento, lo que ocurriera primero. No se permitió el cruce entre los grupos durante el tratamiento. Se permitían reducciones de dosis de primer nivel a 200 mg /12h ó de segundo nivel a 100 mg /12h.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador y definida por el tiempo transcurrido desde la randomización en el ensayo hasta la progresión de enfermedad según criterios RECIST1.0 o muerte, lo que ocurriera primero. Se realizaron evaluaciones radiológicas con TAC cada 12 semanas. Los análisis de apoyo para la SLP se basaron en revisión radiológica central independiente.

Las variables secundarias incluían tiempo a la progresión (según criterios RECIST o respuesta CA 125, lo que ocurriera antes), tasa de respuesta objetiva (según criterios RECIST o combinación de criterios RECIST y respuesta CA 125), tasa de control de enfermedad definida como el porcentaje de pacientes con respuesta completa, parcial y estabilización según criterios RECIST durante 23 semanas), porcentaje de cambio en la medida basal de la lesión diana en la semana 12 y 24 del tratamiento, supervivencia

global (SG), medición de síntomas relacionados con la enfermedad, calidad de vida y seguridad medida según los efectos adversos, datos de laboratorio y exploración física.

Para la determinación de la SLP se estimó que eran necesarios 137 eventos de progresión de la enfermedad o muerte para que el estudio tuviera un poder estadístico del 80% para detectar un riesgo relativo de 0,75 (que representa un 33% de aumento en la mediana de supervivencia libre de progresión de la enfermedad en la rama de olaparib frente placebo [12 meses frente a 9 meses]), a un nivel alfa unilateral menor de 0,2. Los análisis de factores predictivos y pronósticos que se planearon en subgrupos pre-especificados al inicio del estudio fueron: según el estatus mutacional de BRCA1/2, la edad, la ascendencia judía, tipo de respuesta al último platino y el ILplatino en el momento de la inclusión del estudio.

Para la determinación y análisis de la SG se planteó un análisis intermedio de SG en el momento que hubieran ocurrido 101 muertes. El análisis final de SG se planteó con un 60% de madurez del estudio (en el momento de que ocurrieran 60% de las muertes).

Para el estudio de subgrupos según el estatus de la mutación en BRCA1/2 se utilizaron los datos disponibles por determinación local de la mutación en el momento de la inclusión (aunque este dato no era mandatorio para la randomización de la paciente), o bien los datos realizados de forma retrospectiva. Se realizó retrospectivamente la determinación de la mutación en línea germinal mediante el test de *Myriad Genetics BRCA*, mediante la extracción de DNA de las muestras de sangre de las pacientes obtenidas previas a la randomización del estudio. La determinación de mutación somática se realizó mediante de la extracción de DNA en muestras de tumor fijadas en parafina mediante secuenciación masiva con la plataforma *Foundation Medicine*. Las pacientes en las que no se encontró variación, o la variación encontrada era de variante desconocido, se incluyeron en el grupo de pacientes no mutadas para el análisis.

Además se realizaron en este estudio análisis retrospectivos exploratorios no pre-especificados, según los autores con el objetivo de incrementar la solidez de los datos de SLP. Así se determinó el tiempo hasta el siguiente primer tratamiento o la muerte, medido como el tiempo transcurrido desde la randomización hasta el inicio del primer tratamiento subsiguiente y que pretendía determinar el beneficio del tratamiento más allá de la progresión. El tiempo al subsiguiente segundo tratamiento o la muerte, se definió como el tiempo transcurrido desde la randomización hasta el primero de estos dos eventos. Se analizaron todas las pacientes que habían recibido al menos una dosis de tratamiento.

4.3.1.2 Estudio SOLO 2/ENGOT-Ov21.

La eficacia de olaparib como tratamiento de mantenimiento en monoterapia frente a placebo se evaluó también en un estudio internacional fase III randomizado, doble ciego, controlado con placebo, con brazos paralelos y multicéntrico realizado en mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario, carcinomatosis peritoneal o cáncer de trompa de Falopio con histología de seroso o endometroide de alto grado con mutación germinal o somática en BRCA1/2 y en recaída platino sensible, definida como respuesta objetiva de más de 6 meses de duración a la penúltima línea de tratamiento con platino. Las pacientes debían haber recibido al menos dos líneas previas de tratamiento de quimioterapia basada en platino, y presentar respuesta objetiva a la última línea de tratamiento con platino inmediata a la inclusión del estudio.

Un total de 295 mujeres fueron aleatorizadas en proporción 2:1 a recibir olaparib 300mg c/12h (2 comprimidos de 150 mg c/12h) vía oral de forma continua o placebo.

Las pacientes eran elegibles si tenían mutación germinal o somática en BRCA1/2, y se requería confirmación centralizada de la mutación germinal BRCA1/2 mediante el test *Myriad Genetics BRCA*. Además, debían presentar repuesta objetiva en el último tratamiento inmediato con platino antes de la inclusión en el ensayo. Se definió respuesta como la respuesta radiológica evaluada por los criterios RECIST versión 1.1 o la respuesta por el marcador serológico CA 125 según los criterios de respuesta del Gynecological Cancer Intergroup.

Las pacientes se incluían en las 8 primeras semanas tras la administración del último ciclo de quimioterapia basada en platino.

Las pacientes se estratificaron según:

1. El intervalo libre de platino (ILplatino) desde la finalización del penúltimo tratamiento con platino al inicio del primer ciclo de la última línea de tratamiento de quimioterapia recibida por la pacientes antes de la inclusión en el ensayo. Dicha estratificación fue ILplatino 6 -12 meses vs ILplatino mayor 12 meses).
2. Tipo de respuesta al último tratamiento de quimioterapia: Respuesta completa vs respuesta parcial).

El tratamiento asignado se continuaba hasta la progresión de la enfermedad, la ausencia de beneficio añadido por la continuación del tratamiento a juicio del médico, la toxicidad inaceptable, la muerte o la revocación del consentimiento, lo que ocurriera

primero. Las pacientes tras la progresión eran seguidas c/12 semanas para determinación de segunda progresión y supervivencia. No se permitió el cruce entre los grupos de tratamiento.

Se permitían todas las interrupciones necesarias del fármaco con un máximo de 14 días cada interrupción. Se permitían reducciones de dosis de primer nivel a 250 mg c/12h ó segundo nivel a 200 mg c/12h.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad (SLP) evaluada por el investigador y definida por el tiempo transcurrido desde la randomización en el ensayo hasta la progresión de enfermedad según criterios RECIST1.1 o muerte, lo que ocurriera primero. Se realizaron evaluaciones radiológicas con TAC o RMN cada 12 semanas hasta la semana 72, a partir de este momento cada 24 semanas. Los análisis de apoyo de la SLP se basaron en revisión radiológica central independiente. Las variables secundarias eran: el tiempo desde la randomización hasta el inicio del siguiente primer tratamiento o la muerte; el tiempo desde la randomización hasta el siguiente segundo tratamiento o la muerte; el tiempo hasta la segunda progresión (por criterios RECIST, o aumento CA125 o criterios clínicos), el tiempo hasta la progresión precoz (por criterios RECIST o Ca 125), el tiempo hasta la muerte, la supervivencia global, la seguridad y tolerabilidad, la calidad de vida (cambios en los niveles basales de TOI en el score FACT-O), y la eficacia de olaparib según las variantes genéticas BRCA1/2.

Para la determinación de la SLP y del tiempo hasta la segunda progresión se estimó que eran necesarios 192 eventos de progresión de la enfermedad o muerte (lo que suponía una madurez cercana al 65%) ; con esto el estudio tenía un poder estadístico del 90% para detectar superioridad de olaparib frente a placebo con un nivel alfa unilateral menor de 0,05 para SLP, del 0,0125 para el tiempo a la segunda progresión y del 0,0001 para la supervivencia global. Los análisis de factores pronósticos se planificaron en subgrupos pre-especificados al inicio del estudio según el tratamiento previo con bevacizumab y la confirmación centralizada de la mutación germinal de BRCA.

4.3.2. Resultados de los ensayos clínicos

4.3.2.1 Estudio 19

En un período de unos 17 meses se aleatorizaron 265 pacientes (136 recibieron olaparib y 129 placebo).

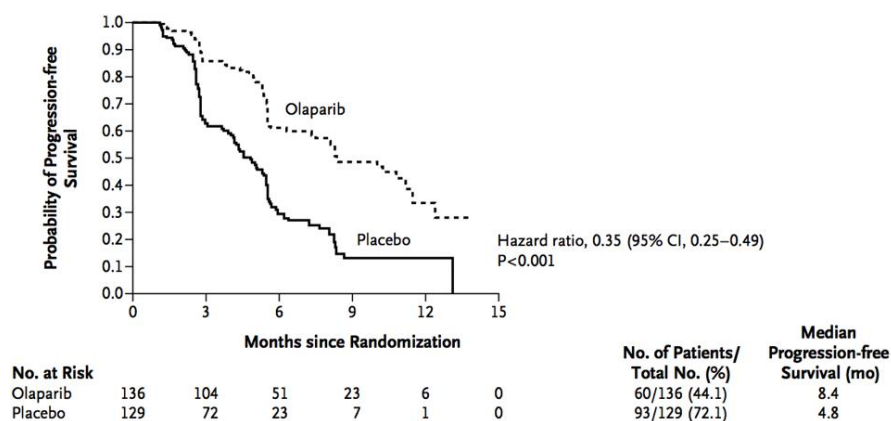
Las características basales de las pacientes estaban bien equilibradas entre los 2 brazos de tratamiento. La edad media de las pacientes fue de 58 años (intervalo 21-89). El 85% de las pacientes que recibieron olaparib no eran judías y presentaban muy buena situación clínica (80,9% PS 0 y 16,9 % PS 1). Además, el 61% de las pacientes tenían ILplatino mayor de 12 meses y habían presentado respuesta completa a la última línea de tratamiento con esquemas basados en platino en el 41,9% de los casos, mientras que 58,1% de las pacientes habían obtenido respuestas parciales. La mediana de líneas previas de tratamiento era de 3 (intervalo 0-11), y de líneas de tratamiento que incluían platino era de 2 (intervalo 0-7). En el 64% de las pacientes se desconocía el estado mutacional de BRCA en el momento de la inclusión, el 22,8% tenían mutación germinal BRCA1/2 (18,4% BRCA1 y 4,4 BRCA2) y el 13,2% de las pacientes no tenían ninguna mutación en la línea germinal.

Datos de efectividad en todas las pacientes incluidas en el Estudio 19.

Los primeros análisis comunicados por Ledermann y cols (N Engl J Med 2012;366:1382-92) se realizaron con corte de datos el 30 de junio 2010 y una mediana de seguimiento de 5,6 m (4,5 – 8,7). En este momento el 50% de las pacientes en la rama de olaparib recibían el tratamiento, frente al 16% de las randomizadas a placebo. El estudio alcanzó su objetivo principal al demostrar que el tratamiento de mantenimiento con olaparib suponía un aumento de la mediana de SLP respecto al (8,4m [olaparib] vs 4,8 m [placebo]) HR 0,35 (IC95% 0.25-0.49); $p < 0,001$. Dicho análisis se realizó tras haberse producidos 153 eventos (es decir, en el 57,7% de los pacientes) (fig.1).

Figura 1. Análisis de Supervivencia libre de progresión. Estudio 19.

Lederman N Engl J Med 2012;366:1382-92



El análisis por los subgrupos pre-especificados para la SLP demostró que olaparib disminuía de forma significativa el riesgo de progresión en todos los subgrupos el tratamiento (fig. 2)

Figura 2. Análisis de Supervivencia libre de progresión por subgrupos. Estudio 19.

Lederman N Engl J Med 2012;366:1382-92

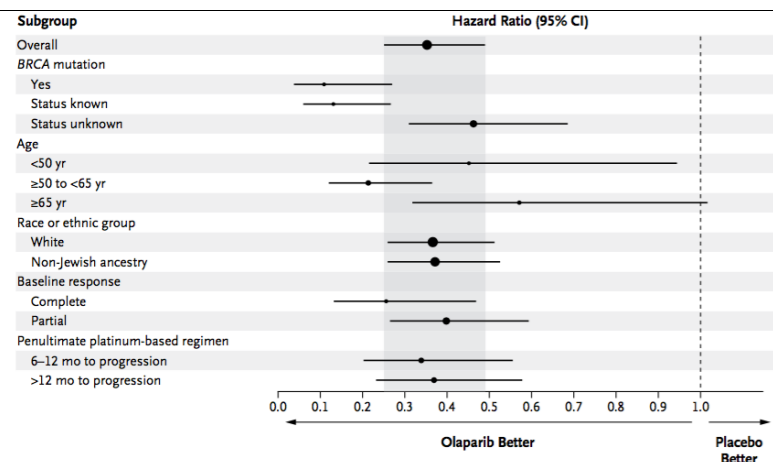


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates and Subgroup Analysis of Progression-free Survival.

Panel A shows Kaplan–Meier curves for progression-free survival in the randomized population. Progression events were observed in 60 patients (44.1%) in the olaparib group and 93 (72.1%) in the placebo group. Panel B shows a subgroup analysis of progression-free survival in the randomized population. The size of the circles is proportional to the number of events. The gray band represents 95% confidence intervals for the overall population. The subgroups of patients who did not have the *BRCA* mutation or who were Jewish were not included in the subgroup analysis because there were fewer than 20 events in those subgroups.

En la tabla 1 se muestra el resumen de los datos de eficacia de este estudio.

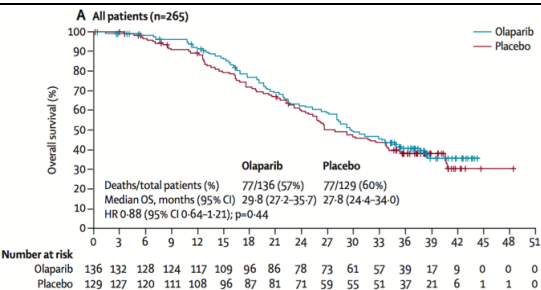
Un primer análisis para supervivencia global se realizó con un seguimiento de 21 meses (16 meses después del primer punto de corte de datos), cuando se habían producido las 101 muertes que se requerían (52 en el grupo de olaparib y 49 en el grupo placebo), y no mostró diferencias en SG (tabla 1). En ese momento 29 pacientes continuaban tratamiento con olaparib y solo 4 con placebo.

Un segundo análisis interino de la SG realizado con una madurez de los datos del 58% y una mediana de seguimiento de 37,3 meses tampoco mostró diferencias en la supervivencia global (Lederman. Lancet Oncol 2014;15:852-61) (tabla 1) (fig. 3).

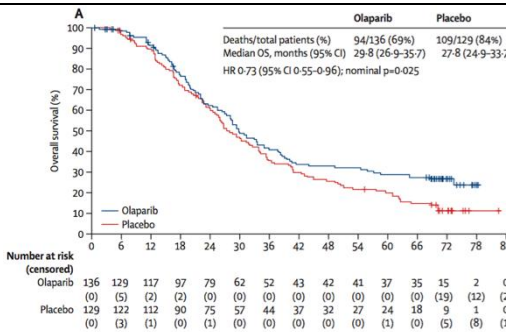
El tercer análisis interino para SG fue publicado en 2016 (Lederman. Lancet Oncol 2016;17:1579-89), tenía una mediana de seguimiento 71 m (67,8 – 72,9 m) y una madurez de los datos del 77%. Debido a la falta de potencia del estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0095$) en la SG, pero sí un incremento de 2 meses en la SG de las pacientes que recibieron olaparib respecto a las que recibieron placebo (29,8 vs 27,8m. HR 0,73; [IC95% 0,55 – 0,96] $p = 0,025$). (tabla 1, fig 3).

Figura 3 Supervivencia global. Estudio 19.

2º análisis interino SG. Lancet Oncol 2014;15:852-61



3º análisis interino. SG Lancet Oncol 2016;17:1579-89



El 13% de las pacientes incluidas en el estudio (18 de 136 pacientes) fueron largas respondedoras, y recibieron tratamiento de mantenimiento con olaparib al menos durante 5 años.

Tabla 1. Resultados de eficacia para todas las pacientes. Estudio 19

Lederman N Engl J Med 2012;366:1382-92

Variable	Olaparib	Placebo	p	HR
Variable principal: Supervivencia libre de enfermedad				
Evaluación del investigador (153 eventos)	8,4m	4,8m	<0,001	0,35 IC95% (0,25 – 0,49)
Evaluación del investigador (137 eventos)			<0,001	0,37 IC95% (0,26 – 0,51)
Evaluación centralizada			<0,001	0,39 IC95% (0,27 – 0,55)
Variables secundarias				
Tiempo a la progresión	8,3m	3,7m	<0,001	0,35 IC95% (0,25 – 0,47)
Tasa de respuesta objetiva según criterios RECIST (40% de las pacientes incluidas)	12% N 57	4% N 48	0,12	3,36 IC95% (0,75 – 23,72)
Tasa de respuesta objetiva según criterios RECIST y CA 125	13,1% N 61	5,7% N 53	0,81	2,47 IC95% (0,67 – 11,81)
Supervivencia global Análisis interino (101 eventos) 38% madurez de datos	29,7m N 52	29,9m N 49	0,75	0,94 IC95% (0,63 – 1,39)
Supervivencia global 58% madurez de datos Análisis interino mediana de seguimiento 37,3m	29,8	27,8	0,44	0,88 IC95% (0,64 – 1,21)
Supervivencia global 77% madurez de datos Análisis interino mediana seguimiento 71,0m**	29,8	27,8	0,025	0,73 IC95% (0,55 – 0,96)
Tasa de control de enfermedad (RC+RP+estabilizaciones) 23 sem	53% N 136	25% N 129		
Cambio de la medida basal de la lesión diana a las 12 semanas	+2,5%	+29%	0,0057	
Cambio de la medida basal de la lesión diana a las 24 semanas	0%	+33,5%	0,012	

* Lederman Lancet Oncology 2014;15:852-61 **Lederman Lancet Oncology 2016;17:1579-89

En el estudio realizado de calidad de vida no se encontraron diferencias significativas entre ambas ramas, ni tampoco en cuanto a los síntomas relacionados con la enfermedad, la mejoría de la calidad de vida con el tratamiento o el tiempo hasta el empeoramiento clínico.

Datos de efectividad según el estatus mutacional BRCA1/2 de las pacientes incluidas en el Estudio 19.

1. Datos de supervivencia libre de enfermedad

El Dr Lederman (Lancet Oncol 2014;15:852-61) comunicó los datos del análisis retrospectivo y pre-especificado de supervivencia libre de progresión de las pacientes según el estatus mutacional BRCA1/2 a los 2 años de haber publicado los primeros datos del Estudio 19.

En el momento de la inclusión, tan sólo el 37% de las pacientes tenían un estatus mutacional de BRCA1/2 conocido. En un 60% del total de las pacientes se realizó la determinación de mutación BRCA en la línea germinal de forma retrospectiva (57% en el grupo de olaparib y 64% en el grupo de placebo). Además, se realizó la determinación en tumor de la mutación somática en el 79% de las pacientes, y su distribución estaba bien equilibrada en ambas ramas de tratamiento. De esta forma, se conocían los datos de mutación en la línea germinal y somática en el 59% de las pacientes de la rama de olaparib y en el 66% de las pacientes que recibieron placebo.

El estatus mutacional era finalmente conocido en el 96% de las pacientes que fueron randomizadas a tratamiento de mantenimiento con olaparib y en el 95% de las pacientes de la rama de placebo. El 56% de las pacientes que fueron randomizadas a tratamiento de mantenimiento con olaparib presentaban alguna mutación en BRCA (65 en BRCA1 y 35% en BRCA2) frente al 50% de las pacientes del grupo placebo (71 en BRCA1 y 27% en BRCA2, respectivamente). Una paciente del grupo de placebo tenía mutación en BRCA1 y 2.

Además, la proporción de mutaciones estaba bien equilibrada según las características de las pacientes incluidas en el estudio (fig. 4).

Figura 4. Características de las pacientes según el estatus mutacional de BRCA1/2. Estudio 19. **Lederman. Lancet Oncol 2014;15:852-61; Lancet Oncol 2016;17:1579-89**

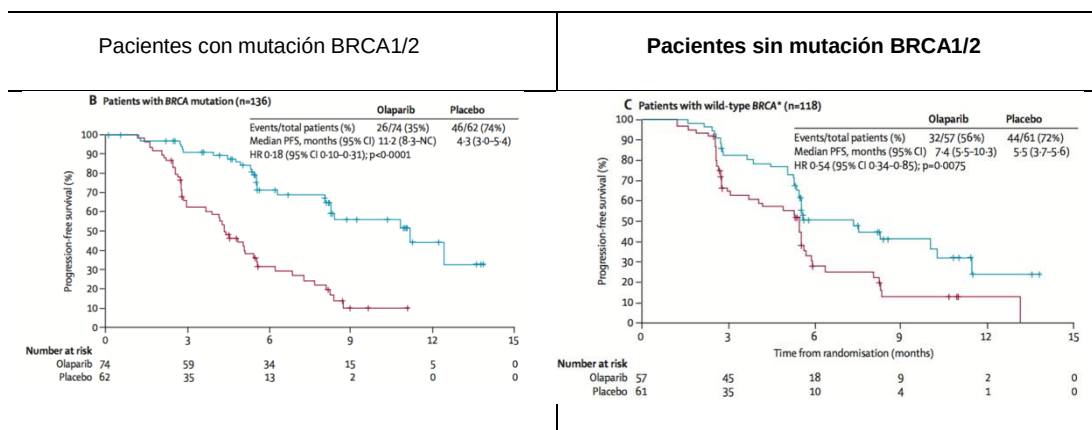
	Patients with BRCA mutation		Patients with wild-type BRCA	
	Olaparib (n=74)	Placebo (n=62)	Olaparib (n=57)	Placebo (n=61)
Age, years	57.5 (38–89)	55.0 (33–84)	62.0 (21–80)	63.0 (49–79)
Age group				
<50 years	19 (26%)	16 (26%)	10 (18%)	1 (2%)
≥50 to <65 years	38 (51%)	35 (56%)	20 (35%)	37 (61%)
≥65 years	17 (23%)	11 (18%)	27 (47%)	23 (38%)
Ancestry*				
Non-Jewish	60 (81%)	48 (77%)	51 (89%)	58 (95%)
Jewish	14 (19%)	14 (23%)	6 (11%)	3 (5%)
ECOG performance status				
0	62 (84%)	45 (73%)	45 (79%)	45 (74%)
1	11 (15%)	15 (24%)	10 (18%)	14 (23%)
2	0	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
Unknown	1 (1%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
Primary tumour location				
Ovary	65 (88%)	54 (87%)	50 (88%)	49 (80%)
Fallopian tube or primary peritoneal	9 (12%)	8 (13%)	7 (12%)	12 (20%)
Time to progression after completion of penultimate platinum-based regimen				
>6 to ≤12 months	28 (38%)	26 (42%)	23 (40%)	24 (39%)
>12 months	46 (62%)	36 (58%)	34 (60%)	37 (61%)
Objective response to most recent platinum-based regimen				
Complete response	36 (49%)	34 (55%)	20 (35%)	25 (41%)
Partial response	38 (51%)	28 (45%)	37 (65%)	36 (59%)
Data are median (range) or number (%). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. *Ancestry was self-reported.				

	Overall study population (n=265)		Patients with BRCAm (n=136)†		Patients with BRCAwt‡ (n=118)†	
	Olaparib (n=136)	Placebo (n=129)	Olaparib (n=74)	Placebo (n=62)	Olaparib (n=57)	Placebo (n=61)
Number of previous lines of chemotherapy						
2	59 (43%)	63 (49%)	26 (35%)	28 (45%)	32 (56%)	35 (57%)
3	43 (32%)	34 (26%)	28 (38%)	18 (29%)	14 (25%)	14 (23%)
4	18 (13%)	19 (15%)	9 (12%)	10 (16%)	6 (11%)	9 (15%)
≥5	16 (12%)	13 (10%)	11 (15%)	6 (10%)	5 (9%)	3 (5%)

Las pacientes con alguna mutación en BRCA que recibieron olaparib presentaron una reducción del riesgo de progresión del 82%. La mediana de seguimiento era de 5,6 m (4,5-8,7m) y este análisis mostró un incremento de la SLP en las pacientes que habían recibido olaparib (mediana de SLP: 11,2 m [8,3 – no alcanzado] vs 4,3 m [3,0-5,4] en el grupo placebo; HR 0,18; IC95% [0,10-0,31] p <0,0001).

Además, en este primer análisis se demostró que las pacientes sin ninguna mutación en BRCA también se beneficiaban del tratamiento con olaparib en términos de SLP (7,4m (5,5–10,3) vs 5.5m (3,7–5,6); HR 0,54 (0,34–0,85); p=0,0075), aunque en menor medida que las pacientes mutadas (fig. 5).

Figura 5. Supervivencia libre de progresión según el estatus mutacional de BRCA1/2. Estudio 19. Lederman. Lancet Oncol 2014;15:852-61



Un análisis exploratorio retrospectivo realizado con una mediana de seguimiento de 37 m constató que el tratamiento con olaparib como tratamiento de mantenimiento suponía un incremento en el tiempo al subsiguiente primer y segundo tratamiento tanto para pacientes mutadas como no mutadas. Estos beneficios se mantenían en la actualización, con una mediana de seguimiento de 70 m. (tabla 2; figs. 6 y 7).

Tabla 2. Resultados de eficacia según el estatus mutacional BRCA1/2. Estudio 19 Lederman. Lancet Oncol 2014; 15:852-61. Lancet Oncol 2016; 17:1579-89

Variable	Olaparib	Placebo	p	HR
Variable principal:				
Supervivencia libre de progresión				
Evaluación del investigador Todas las pacientes (153 eventos) Mediana seguimiento 5,6m	8,4m	4,8m	<0,001	0,35 IC95% (0,25 – 0,49)
Evaluación del investigador BRCA mutadas (153 eventos) Mediana seguimiento 5,6m	11,2m	4,3m	<0,0001	0,18 IC95% (0,10 – 0,31)
Evaluación del investigador BRCA no mutadas (137 eventos) Mediana seguimiento 5,6m	7,4m	5,5m	<0,0075	0,54 IC95% (0,34 – 0,85)
Evaluación centralizada ciega BRCA mutadas			<0,0001	0,22 IC95% (0,12 – 0,40)
Evaluación centralizada independiente BRCA mutadas			<0,0001	0,18 IC95% (0,13 – 0,25)
Variables secundarias				
Tiempo al subsiguiente primer tratamiento Todas las pacientes	13,4m	6,7m	<0,0001	0,40 IC95% (0,30 – 0,52)

Tiempo al subsiguiente primer tratamiento BRCA mutadas	15,6m	6,2m	<0,0001	0,33 IC95% (0,22 – 0,50)
Tiempo al subsiguiente primer tratamiento BRCA no mutadas	12,9m	6,9m	<0,0001	0,45 IC95% (0,30 – 0,67)
Tiempo al subsiguiente primer tratamiento Todas las pacientes Update Mediana seguimiento 70,8	13,4m	6,7m	<0,0001	0,39 IC95% (0,29 – 0,51)
Tiempo al subsiguiente primer tratamiento BRCA mutadas Update Mediana seguimiento 70,8	15,6m	6,2m	<0,0001	0,32 IC95% (0,22 – 0,48)
Tiempo al subsiguiente primer tratamiento BRCA no mutadas Update Mediana seguimiento 70,8	12,9m	6,9m	<0,0001	0,45 IC95% (0,30 – 0,66)
Tiempo al subsiguiente segundo tratamiento Todas las pacientes Mediana seguimiento	19,1m	14,8m	<0,0001	0,53 IC95% (0,40 – 0,71)
Tiempo al subsiguiente segundo tratamiento BRCA mutadas Mediana seguimiento	23,8m	15,2m	0,00013	0,44 IC95% (0,29 – 0,67)
Tiempo al subsiguiente segundo tratamiento BRCA no mutadas Mediana seguimiento	17,1m	14,7m	0,033	0,64 IC95% (0,42 – 0,96)
Tiempo al subsiguiente segundo tratamiento Todas las pacientes Update. Mediana seguimiento 70,5m	19,1m	14,8m	<0,0001	0,52 IC95% (0,39 – 0,68)
Tiempo al subsiguiente segundo tratamiento BRCA mutadas Update.	22m	15,3m	<0,0001	0,41 IC95% (0,28 – 0,62)
Tiempo al subsiguiente segundo tratamiento BRCA no mutadas Update.	17,0m	14,7m	0,023	0,63 IC95% (0,43 – 0,94)
Supervivencia global 2° Análisis interino 58% madurez datos Mediana seguimiento 37,3m	29,8	27,8	0,44	0,88 IC95% (0,64 – 1,21)
Supervivencia global BRCA mutadas 2° Análisis interino datos 52% maduros	34,9	31,9	0,19	0,73 IC95% (0,45 – 1,17)
Supervivencia global BRCA no mutadas 2 °Análisis interino datos 63% maduros	24,5	26,2	0,96	0,99 IC95% (0,63 – 1,55)
Supervivencia global 3° Análisis interino 77% madurez datos	29,8	27,8	0,025	0,73 IC95% (0,55 – 0,96)
Supervivencia global BRCA mutadas 3° Análisis interino datos 70% maduros	34,9	30,2	0,025	0,62 IC95% (0,41 – 0,94)
Supervivencia global BRCA no mutadas 3° Análisis interino datos 84% maduros	24,5	26,6	0,37	0,83 IC95% (0,55 – 1,24)

Figura 6. Análisis exploratorio. Tiempo al subsiguiente primer tratamiento según el estatus mutacional de BRCA1/2. Estudio 19. Lederman. Lancet Oncol 2014;15:852-61. Lancet Oncol 2016;17:1579-89

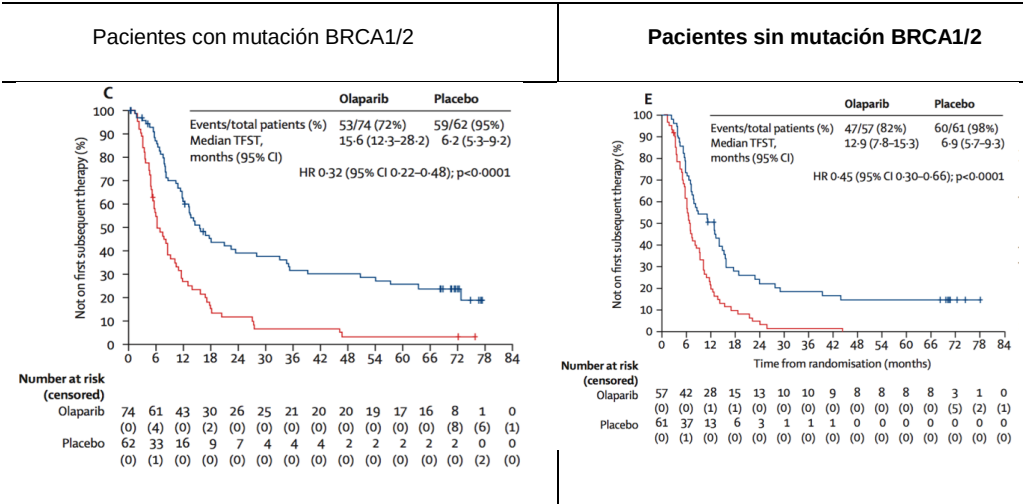
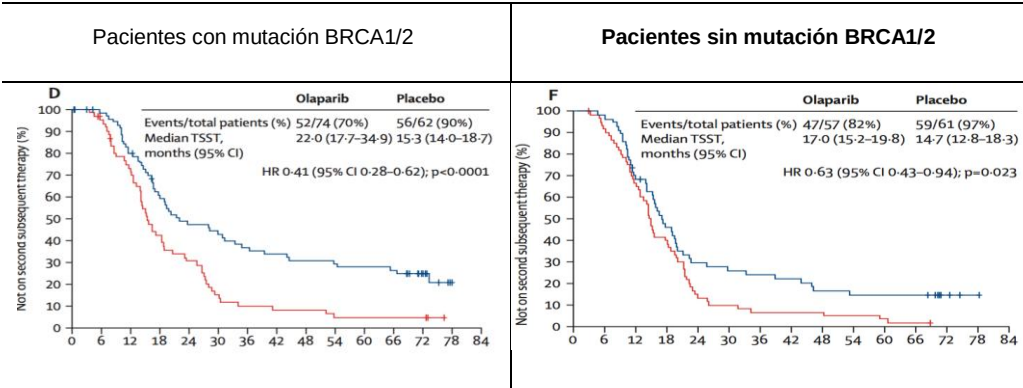


Figura 7. Análisis exploratorio. Tiempo al subsiguiente segundo tratamiento según el estatus mutacional de BRCA1/2. Estudio 19. Lederman. Lancet Oncology 2014;15:852-61. Lancet Oncology 2016;17:1579-89

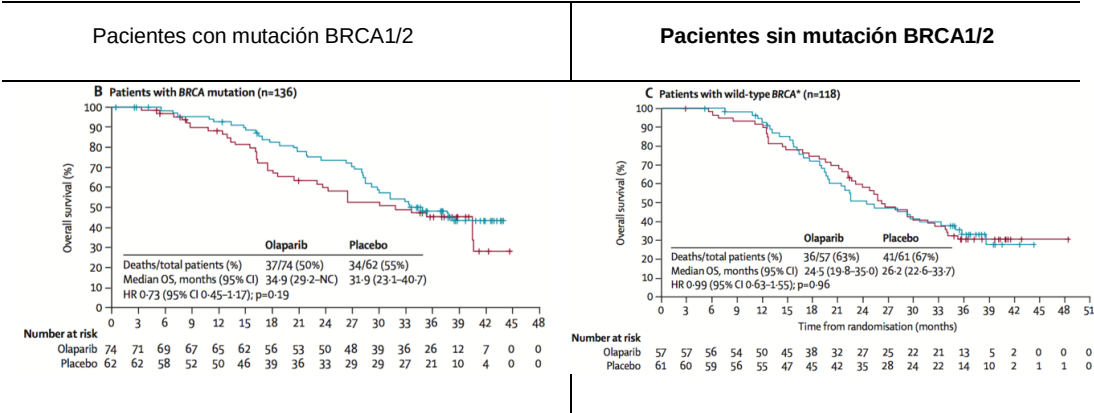


2. Datos de supervivencia global

En el segundo análisis interino de supervivencia global realizado con una mediana de seguimiento 37,3m y una madurez de los datos del 58% se analizó también la SG según el estatus mutacional de BRCA1/2. Dicho análisis no mostró diferencias significativas ni

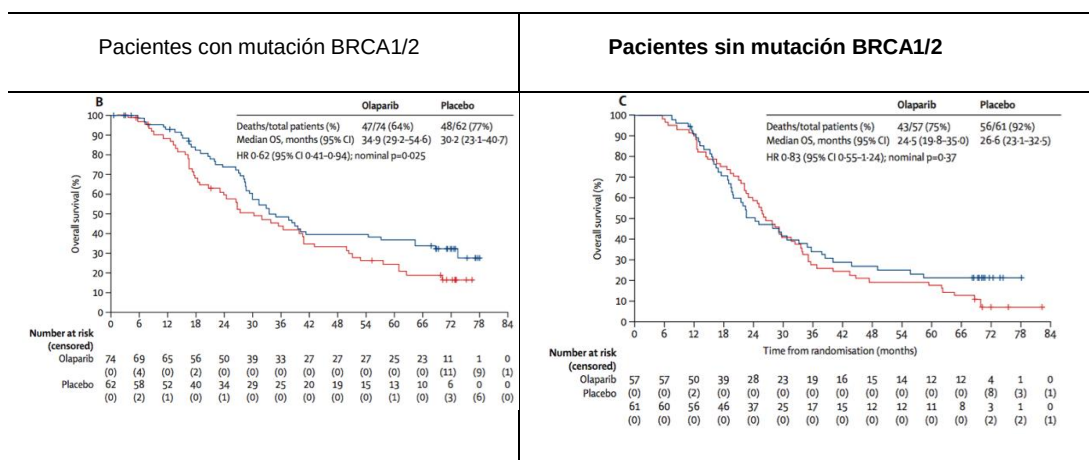
en las pacientes mutadas ni en las que no eran portadoras de ninguna mutación. (fig. 8, Tabla 2). En ese momento el 55% de las pacientes con mutación en BRCA randomizadas al brazo de olaparib ya habían recibido tratamientos subsiguientes tras salir del estudio frente al 84% de las paciente mutadas incluidas en el grupo placebo. Además, el 25% de pacientes mutadas que recibieron placebo recibieron un inhibidor de PARP a la progresión fuera del ensayo.

Figura 8. Supervivencia global según el estatus mutacional de BRCA1/2. Datos del segundo análisis interino. Estudio 19. Lederman. Lancet Oncol 2014;15:852-61



En el 2016 fue publicada la actualización de datos de supervivencia de las pacientes del Estudio 19 según el estatus mutacional, con un seguimiento mayor a 5 años (mediana de seguimiento de 70 m) y una madurez de los datos del 77% (Lancet Oncolo 2016; 17:1579-89) (fig 9, tabla 2). En el análisis realizado en pacientes con mutación en BRCA1/2 se observó un incremento de 4,7 meses en la SG en las que habían recibido olaparib respecto al grupo de placebo. En ese momento continuaban el tratamiento con olaparib el 11% de las pacientes incluidas en el estudio (15 de 136 pacientes iniciales). De todas las pacientes que continuaban tratamiento de olaparib el 53,3% (8 de 15 pacientes) tenían alguna mutación en BRCA, en comparación con una sola paciente que presentaba mutación en la rama de placebo. En ese momento del estudio (mediana de seguimiento de 70 m) el 40% de las pacientes en tratamiento lo continuaban con una reducción de dosis de primer nivel debido a la toxicidad que presentaron.

Figura 9. Supervivencia global según el estatus mutacional de BRCA1/2. Datos del tercer análisis interino. Estudio 19. Lancet Oncology 2016;17:1579-89

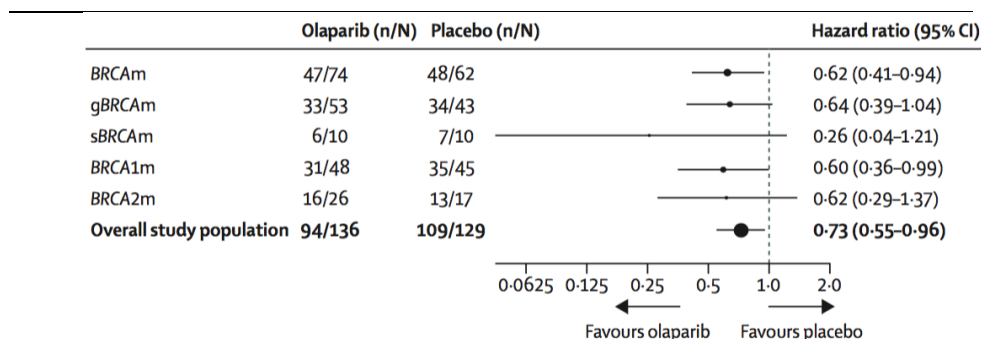


Aunque el *cruce del tratamiento* a olaparib no estaba permitido durante el tratamiento, hasta el 23% de las pacientes mutadas que habían recibido placebo durante el estudio recibieron olaparib tras su finalización, lo que constituir un factor de confusión en cuanto a la SG. De hecho, en un análisis posterior realizado en pacientes mutadas en el que se excluyó estas pacientes que habían cruzado a olaparib se demostró un aumento de supervivencia de 8,3 m, con una reducción del riesgo de muerte del 48% (mediana de SG 34,9 vs 26,6 m. HR 0,52; IC95% (0,28 – 0,97) p=0,039). (Matulonis et al. Cancer 2016).

3. Datos de supervivencia según el tipo de mutación

Los únicos datos publicados sobre el impacto del tipo de mutación en línea germinal o somática y el impacto del tipo de mutación en BRCA1 vs 2 de este estudio se resumen en la figura 10. Probablemente el pequeño número de mutaciones somáticas limiten las conclusiones de este análisis exploratorio.

Figura 10. Supervivencia global según el estatus mutacional de BRCA1/2 en línea germinal o somática. Datos del tercer análisis interino. Estudio 19. **Lancet Oncology 2016;17:1579-89**



4. Datos de supervivencia a largo plazo.

Los primeros datos que hacían referencia a largas respondedoras fueron publicados por Lederman en Lancet Oncol 2014. Aquí ya se mencionaba que en enero del 2014 (periodo de reclutamiento agosto 2008 a febrero 2010) quedaban 20 pacientes en tratamiento, y solo una de ellas en la rama de placebo, de las 265 pacientes incluidas en el estudio.

Por otro lado, del 18% del total de las pacientes incluidas habían recibido olaparib durante un tiempo superior a 3 años, el 67% eran portadoras de una mutación en BRCA1/2, el 8% tenía una variante de significado desconocido y en el 25% se desconocía el estatus de BRCA.

En la figura 11 se muestran datos adicionales sobre las largas respondedoras a olaparib publicados en la actualización con una mediana de seguimiento de 70 m. Es interesante observar cómo las pacientes que recibieron tratamiento con olaparib están mucho más tiempo en tratamiento que las que recibieron placebo. Además, el porcentaje de pacientes que recibe tratamiento durante más de 3, 4 y 5 años es muy similar en la totalidad de las pacientes del estudio a la del subgrupo de pacientes mutadas, lo que constituye un signo indirecto de largas respondedoras entre las pacientes sin mutación detectada en BRCA1/2.

Figura 11. Estudio de largas respondedoras según el estatus mutacional de BRCA1/2. Datos del tercer análisis interino. Estudio 19. Lancet Oncol 2016;17:1579-89

	Overall study population (n=264)		Patients with BRCAm (n=136)	
	Olaparib (n=136)	Placebo (n=128)	Olaparib (n=74)	Placebo (n=62)
≥1 year	54 (40%)	14 (11%)	34 (46%)	8 (13%)
≥2 years	32 (24%)	5 (4%)	21 (28%)	5 (8%)
≥3 years	24 (18%)	3 (2%)	16 (22%)	3 (5%)
≥4 years	20 (15%)	1 (1%)	12 (16%)	1 (2%)
≥5 years	18 (13%)	1 (1%)	11 (15%)	1 (2%)
≥6 years	7 (5%)	1 (1%)	4 (5%)	1 (2%)

En esta actualización se analizaron también las características basales de las pacientes que habían recibido al menos 5 años de olaparib según el estatus mutacional de BRCA (fig 12).

Figura 12. Estudio de las características de respondedoras a olaparib durante al menos 5 años según el estatus mutacional de BRCA1/2. Datos del tercer análisis interino. Estudio 19. Lancet Oncol 2016; 17:1579-89

	Overall study population (n=19)		Patients with BRCAm (n=12)		Patients with BRCAwt (n=7)	
	Olaparib (n=18)	Placebo (n=1)	Olaparib (n=11)	Placebo (n=1)	Olaparib (n=7)	Placebo (n=0)
Number of previous lines of chemotherapy						
2	7 (39%)	1 (100%)	4 (36%)	1 (100%)	3 (43%)	0
3	7 (39%)	0	4 (36%)	0	3 (43%)	0
4	2 (11%)	0	2 (18%)	0	0	0
≥5	2 (11%)	0	1 (9%)	0	1 (14%)	0
Platinum-free interval						
6–12 months	5 (28%)	0	2 (18%)	0	3 (43%)	0
>12 months	13 (72%)	1 (100%)	9 (82%)	1 (100%)	4 (57%)	0
Objective response to most recent platinum-based regimen						
Complete response	10 (56%)	1 (100%)	5 (45%)	1 (100%)	5 (71%)	0
Partial response	8 (44%)	0	6 (55%)	0	2 (29%)	0

La explicación de que entre las largas respondedoras a tratamiento con olaparib haya pacientes con mutación en BRCA1/2 y no mutadas la encontramos en un análisis

adicional llevado a cabo por Lheureux. En este análisis se definió como larga respondedora a la paciente en respuesta durante más de 2 años. Se identificaron 37 pacientes de todas las incluidas en el ensayo. De ellas el 14% habían sido randomizadas a la rama de placebo y todas ellas presentaba una mutación en BRCA1/2. El 86% de las largas respondedoras habían sido randomizadas a tratamiento con olaparib como tratamiento de mantenimiento.

Los autores de este análisis, entre otras cosas, intentaron caracterizar las alteraciones moleculares que tenían las largas respondedoras al tratamiento con olaparib. Encontraron mutación en línea germinal BRCA en un 69% de los casos, y un 20% de mutaciones en la línea somática. Además, es muy relevante observar cómo un 31% de estas pacientes no presentaban mutación en BRCA1/2, reflejo del beneficio del tratamiento de olaparib en pacientes no mutadas.

Si bien es verdad que aún se debe profundizar y optimizar la valoración de la deficiencia en HR, el hecho de que el 96% de las pacientes largas respondedoras a olaparib presentaban deficiencia en HR (definida como alto HRD score (>42) y/o mutación en BRCA1/2) nos indica que pacientes en las que el déficit en HR se ha producido por mecanismo diferente a la mutación en BRCA no deben de descartarse para tratamiento con olaparib.

4.3.2.2 Estudio SOLO 2/ENGOT-Ov21

En un período de unos 14 meses se aleatorizaron 295 pacientes (196 recibieron olaparib y 99 placebo).

Este estudio fue diseñado para confirmar de forma prospectiva los hallazgos del Estudio 19, cambiando la formulación del tratamiento de 8 cápsulas c/12 h (400 mg c/12 h) a la presentación más asequible para las pacientes de 2 comprimidos c/12 h (300 mg c/12 h). Previamente se había explorado la biodisponibilidad de esta nueva formulación en un Fase I con diseño adaptativo, el Estudio 24. Los datos de este estudio demostraron una exposición a olaparib incluso mayor que con la vieja formulación de 8 cápsulas, por lo que constituyen la justificación para usar esta nueva presentación de comprimidos de 150 mg y 100 mg. Las características basales de las pacientes estaban bien equilibradas entre los 2 brazos de tratamiento. La edad media fue de 56 años (51-63). Los detalles se muestran en la figura 13.

Figura 13. Características de las pacientes incluidas en el estudio SOLO2. Pujade-Lauraine. Lancet Oncol 2017;18(9):1274-84.

	Olaparib (n=196)	Placebo (n=99)		Olaparib (n=196)	Placebo (n=99)
Age (years)	56 (51-63)	56 (49-63)	Confirmed germline BRCA mutation		
ECOG performance status*			BRCA1	132 (67%)	61 (62%)
0	162 (83%)	77 (78%)	BRCA2	58 (30%)	35 (35%)
1	32 (16%)	22 (22%)	Both	0	0
Missing	2 (1%)	0	Missing†	6 (3%)	3 (3%)
Primary tumour location			Response to previous platinum therapy		
Ovary	164 (84%)	86 (87%)	Complete	91 (46%)	47 (47%)
Fallopian tubes or primary peritoneal	31 (16%)	13 (13%)	Partial	105 (54%)	52 (53%)
Missing	1 (1%)	0	Number of previous platinum-based regimens‡		
Histology type			Two	110 (56%)	62 (63%)
Serous	183 (93%)	86 (87%)	Three	60 (31%)	20 (20%)
Endometrioid	9 (5%)	8 (8%)	Four	18 (9%)	12 (12%)
Mixed	3 (2%)	5 (5%)	Five or more	7 (4%)	5 (5%)
Missing	1 (1%)	0	Platinum-free interval		
Patients with >2 cm target lesions at baseline	30 (15%)	18 (18%)	>6-12 months	79 (40%)	40 (40%)
			>12 months	117 (60%)	59 (60%)

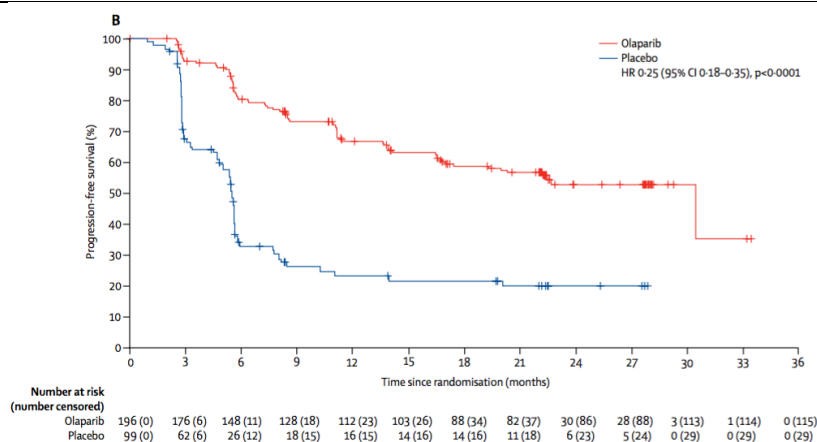
Es importante destacar que la frecuencia de mutación BRCA1 fue del 67% en la rama de olaparib y del 62% en la rama de placebo. La distribución de mutación en BRCA2 fue de 30% y 35% respectivamente. Hay que señalar que el 17% de las pacientes que recibieron olaparib como tratamiento de mantenimiento y el 20% de las pacientes con placebo había recibido tratamiento con bevacizumab antes de la última línea de tratamiento con platino previa a la inclusión en el estudio.

Datos de efectividad de las pacientes incluidas en el estudio

Los primeros análisis fueron comunicados por Pujade-Lauraine y col (Lancet Oncol 2017;18(9):1274-84) y se realizaron con el corte de datos el 19 de Septiembre de 2016, cuando se había producido 187 eventos de progresión o muerte (3 eventos menos de lo planificado al inicio del estudio). En este momento para el análisis de SLP la mediana de seguimiento era de 22,1 m, y había una madurez de los datos del 63%, habiéndose producido los eventos en el 55% de las pacientes en el grupo de olaparib y en el 81% en el grupo placebo. Además, es importante resaltar que el 43% de las pacientes randomizadas a tratamiento con olaparib seguían en tratamiento, frente al 13% de las pacientes aleatorizadas a placebo.

El estudio alcanzó su objetivo principal, al demostrar que el tratamiento de mantenimiento con olaparib producía un aumento de la SLP respecto al grupo control de 19,1 m (16,3 – 25,7) vs 5,5 m (5,2 – 5,8 m) (HR 0,30, IC95% [0.22-0.41]; p unilateral <0,0001) (datos del investigador). Todo ello significa que la monoterapia de mantenimiento con olaparib tras quimioterapia basada en platino, en las pacientes con mutación en BRCA1/2 y recaída platino sensible, disminuye del riesgo de recidiva en un 70% (tabla 3). En la figura 14 se muestran los datos de la revisión centralizada.

Figura 14 Supervivencia libre de enfermedad. Evaluación centralizada. Estudio SOLO2. Pujade-Lauraine. Lancet Oncology 2017;18(9):1274-84.



El análisis por subgrupos pre-especificados para SLP demostró que las pacientes en tratamiento con olaparib que habían recibido bevacizumab previo a la última línea con platino presentaban una SLP mayor que las pacientes randomizadas a la rama placebo. (17 m (10,8 – no alcanzado) vs 5,1 m (2,9 vs 5,4) HR 0,14 IC95% (0,07 – 0,28) $p<0,0001$) (tabla 3).

El análisis de las variables secundarias también demostró un beneficio estadísticamente significativo en las pacientes que recibieron tratamiento con olaparib frente a las que recibieron placebo, en términos de incremento significativo del tiempo hasta siguiente primer tratamiento: mediana de 27,9 m (22,6 – no alcanzado) vs 7,1 m (6,3 – 8,3) (HR 0,28 IC95% (0,21 – 0,38) $p<0,0001$), incremento significativo del tiempo a la segunda progresión: mediana no alcanzada (24,1- no alcanzada) vs 18,4 m (15,4 – 22,8) (HR

0,50 IC95% (0,34 – 0,72) $p<0,0001$) e incremento significativo del tiempo hasta el siguiente segundo tratamiento: mediana no alcanzada (no calculable) vs 18,2 m (15,0 – 20,5) (HR 0,37 IC95% (0,26 – 0,53) $p<0,0001$) (tabla 3; figuras 15 y 16).

Figura 15. Análisis de Tiempo al subsiguiente primer tratamiento. Estudio SOLO2. Pujade-Lauraine. Lancet Oncol 2017;18(9):1274-84.

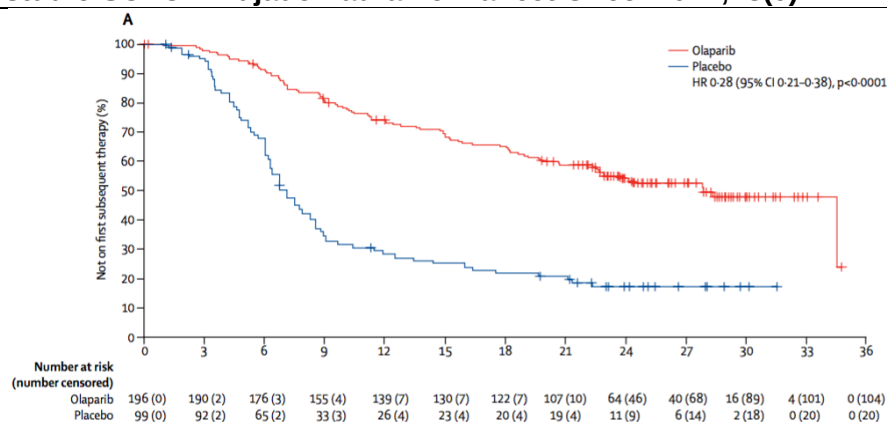
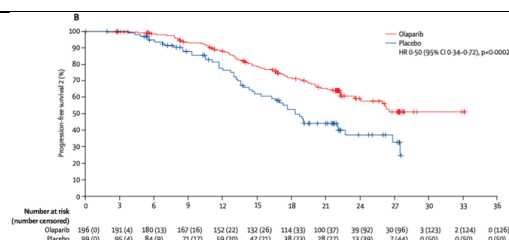
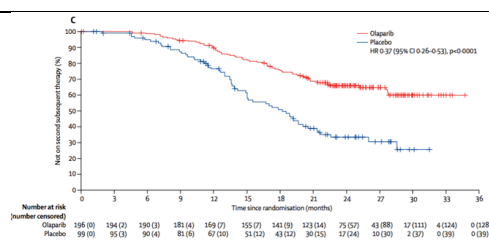


Figura 16. Análisis de Tiempo a la siguiente segunda progresión y tratamiento. Estudio SOLO2. Pujade-Lauraine. Lancet Oncol 2017;18(9):1274-84.

Tiempo a la subsiguiente segunda progresión.



Tiempo al subsiguiente segundo tratamiento.



En la tabla 3 se muestra el resumen de los datos de eficacia de este estudio.

Tabla 3. Resultados de eficacia para todas las pacientes. Estudio SOLO2. Pujade-Lauraine. Lancet Oncol 2017;18(9):1274-84.

<i>Variable</i>	<i>Olaparib</i>	<i>Placebo</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>
Variable principal: Supervivencia libre de progresión				
<i>Evaluación del investigador (187 eventos) 63% madurez datos</i>	19,1m	5,5m	<0,0001	0,30 IC95% (0,22 – 0,41)
<i>SLP a 12 meses (IC95%)</i>	65% (57,8 – 71,4)	21% (13,3 – 29,6)	<0,001	0,37 IC95% (0,26 – 0,51)
<i>SLP a 24 meses (IC95%)</i>	43% (35,5 – 50,4)	15% (8,6 – 23,2)		
<i>Evaluación centralizada (151 eventos) 51% madurez datos</i>	30,2m	5,5m	<0,0001	0,25 IC95% (0,18 – 0,35)
Variables secundarias				
<i>Tiempo al subsiguiente primer tratamiento (mediana) (171 eventos) 58% madurez datos</i>	27,9m 47% pacientes	7,1m 80%pacientes	<0,0001	0,28 IC95% (0,21 – 0,38)
<i>Tiempo a la subsiguiente segunda progresión (mediana) (119 eventos) 40% madurez datos</i>	49,0m 36% pacientes	18,4m 50%pacientes	<0,0001	0,50 IC95% (0,34 – 0,72)
<i>Tiempo al subsiguiente segundo tratamiento (mediana) (128 eventos) 43% madurez datos</i>	No alcanzada 35% pacientes	18,2m 61%pacientes	<0,0001	0,37 IC95% (0,26 – 0,53)
<i>Supervivencia global (72 eventos) 24% madurez datos</i>	No alcanzada 23% pacientes	No alcanzada 27%pacientes	0,43	0,80 IC95% (0,50 – 1,31)
Análisis adicionales pre-especificados				
<i>SLP en pacientes que recibieron bevacizumab previo a platino N=53</i>	17m	5,1m	<0,0001	0,14 IC95% (0,07 – 0,28)
<i>SLP en pacientes con confirmación de mutación en BRCA N 286 (97% pacientes)</i>	19,3m N=190	5,5m N=96	<0,0001	0,33 IC95% (0,24 – 0,44)

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

El tratamiento de mantenimiento con olaparib en pacientes con cáncer epitelial de ovario, cáncer de trompa de Falopio o primario peritoneal en recaída platino sensible y en repuesta al tratamiento con platino ha demostrado beneficio frente a placebo al producir un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de progresión de las pacientes que recibieron el tratamiento. Este beneficio se ha demostrado en los 2 estudios analizados: el Estudio 19 (fase II randomizado) y el estudio SOLO 2 /ENGOT – Ov21 (estudio Fase III). En ambos ensayos los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados y no había objeciones mayores a su diseño global.

Los dos estudios alcanzaron su objetivo primario, demostrando beneficio en SLP independientemente del estatus mutacional de BRCA1/2 en el Estudio 19 (8,4 m vs 4,8 m; HR 0.35 (IC95% 0.25 – 0.49) $p < 0,001$) y de forma específica en pacientes con alguna mutación BRCA en el estudio SOLO 2 (19,1 m vs 5,5 m; HR 0.30 (IC95% 0.22 – 0.42) $p < 0,0001$). Ambos estudios demuestran, además, cómo este beneficio se mantiene independientemente del tipo de repuesta alcanzada con la última quimioterapia basada en platino previa al inicio de tratamiento con olaparib y del ILplatino (6-12 meses vs 12 meses) que las pacientes presentaban antes de iniciar la última quimioterapia previa al tratamiento con olaparib.

Los datos de supervivencia global son aún muy inmaduros en el estudio SOLO 2. En el Estudio 19, el tercer análisis interino realizado con una mediana de seguimiento de 70,5m y una madurez de los datos del 77% muestran que el olaparib incrementa 2 meses la SG de las pacientes y 4 meses la SG de las pacientes con alguna mutación en BRCA1/2, aunque estadísticamente no es significativo. Los autores comentan que el estudio carece de suficiente poder estadístico para poder demostrarlo. En un análisis posterior realizado en pacientes mutadas se excluyeron el 23% con mutación en BRCA y randomizadas a placebo que habían cruzado a tratamiento con olaparib a la salida del ensayo. En este análisis se demostró que el olaparib aumentaba la supervivencia en 8,3 m, con una reducción del riesgo de muerte del 48% (mediana de SG 34,9 vs 26,6m. HR 0,52 IC95% (0,28 – 0,97) $p=0,039$).

Los análisis exploratorios de subgrupos pre-especificados y realizados de forma retrospectiva en el Estudio 19 según el estatus mutacional de BRCA1/2 demuestran que el tratamiento de mantenimiento con olaparib en recaídas platino sensible de cáncer de ovario supone un aumento significativo del tiempo hasta los siguientes primer y segundo tratamientos tanto en pacientes con mutación en BRCA1/2 como en las pacientes no mutadas. Si bien es verdad que el beneficio es mayor en pacientes mutadas: Tiempos subsiguiente al primer tratamiento: A. En pacientes con mutación en BRCA 15,6 vs 6,2, HR 0,32 (IC95% (0,22 – 0,48) $p < 0,0001$. B. En pacientes no mutadas: 12,9 vs 6,9 HR 0,45 IC95% (0,30 – 0,66) $p < 0,0001$.

En el estudio SOLO 2 se confirman estos datos para las pacientes con mutación en BRCA1/2 (única población a estudio), siendo este análisis un objetivo secundario del ensayo. Tiempos hasta el siguiente primer tratamiento: 27,9 vs 7,1 m, HR 0,28 (IC95% (0,21 – 0,38) $p < 0,0001$. Además, ha quedado demostrado que hay pacientes largas respondedoras a olaparib, con respuestas que alcanzan incluso los 5 y 6 años, y que algunas de ellas no tienen mutación en BRCA1/2.

Con todos estos datos, el uso de olaparib es correcto no sólo en pacientes con mutación en BRCA1/2 (primera indicación), sino también en pacientes no mutadas (indicación con reciente aprobación) lo que hace que se puedan beneficiar un mayor número de pacientes del aumento del tiempo hasta los siguientes tratamientos, lo que en definitiva, aparte de incrementar la SLP, supone una mejoría clara de la calidad de vida de estas pacientes, dado que no tienen que volver a recibir tratamiento de quimioterapia de forma tan continuada.

Aunque la evidencia aportada confirma el beneficio en pacientes mutadas y no mutadas, hay que tener en cuenta que la magnitud del beneficio del tratamiento es superior en pacientes con mutaciones de BRCA que en las pacientes que no son portadoras de la mutación.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Hasta la fecha sólo hay una revisión sistemática publicada en 2015:

Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 20;(5):CD007929. doi: 10.1002/14651858.CD007929.pub3. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. Wiggans AJ1, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J.

Se trata de una revisión de todos los inhibidores de PARP en cáncer de ovario, no sólo de olaparib. Por la fecha de su publicación no podemos considerarla actualizada, dados los relevantes resultados que se han publicado en 2016 y 2017 en relación con el tratamiento de olaparib como tratamiento de mantenimiento en el cáncer de ovario.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

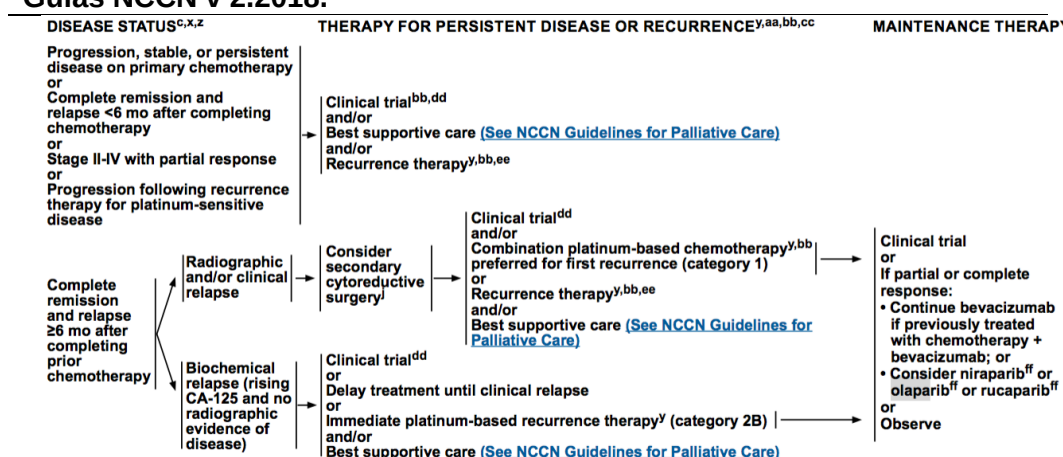
NCCN Guidelines Version 2.2018. Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer.

La guía NCCN considera el Olaparib, junto con el Niraparib y el Rucaparib, como una opción de tratamiento de mantenimiento, tras respuesta parcial o completa a quimioterapia basada en platino, en las recaídas ocurridas con intervalo libre de platino mayor de 6 meses en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario y que han recibido 2 ó mas líneas de tratamiento de quimioterapia

basada en platino. Además, ante el diagnóstico de la recaída considera la cirugía de citorreducción como opción de tratamiento inicial previo a la administración de quimioterapia. (Recomendación de nivel 2A) (fig 17).

También hace referencia a que no se debería de sustituir el tratamiento con la nueva formulación en comprimidos por las cápsulas debido a las diferencias en la dosis y en la biodisponibilidad de cada presentación.

Figura 18. Algoritmo de tratamiento en la recaída del cáncer de ovario. Guías NCCN v 2.2018.



Guías Clínicas SEOM en Cáncer de Ovario.

A Santaballa, P Barretina, A Casado, Y García, A González-Martín, E Guerra, N Laínez, J Martínez, A Redondo, I Romero. Clin Transl Oncol (2016) 18: 1206-1212.

En esta guía se hace referencia a la necesidad de conocer el estatus mutacional de BRCA1/2 en el momento de la recaída para poder valorar a las pacientes candidatas a tratamiento con Olaparib. De forma que recomienda considerar tratamiento con olaparib en aquellas pacientes con mutación en BRCA1/2 que hayan tenido una recaída de la enfermedad con un intervalo libre de platino mayor de 6 meses y hayan respondido a tratamiento de quimioterapia basada en platino. Hay que tener en cuenta que esta recomendación se realizó en el año 2016, previa a la comunicación de los últimos datos relevantes (fig 18).

Figura 18. Algoritmo de tratamiento en la recaída del cáncer de ovario. Guías Clínicas SEOM. Santaballa. Clin Transl Oncol (2016) 18: 1206-1212.

Table 5 Treatment options in relapsed ovarian cancer

TFIp > 6 months		TFIp < 6 months
BRCA-mutated	Non-BRCA-mutated	
Non-previous bevacizumab		
Platinum combination and maintenance with olaparib (IA)	Carbo-gem and bevacizumab (IA)	Single-agent (weekly paclitaxel, PLD or topotecan) + bevacizumab (IA)
Carbo-gem and bevacizumab (IA)	Platinum combination (IA)	Single-agent (weekly paclitaxel, PLD or topotecan, gemcitabine) (IA)
Platinum combination (IA)	PLD + trabectedin* (IB)	
PLD + trabectedin* (IB)		
Previous bevacizumab		
Platinum combination and maintenance with olaparib (IA)	Platinum combination (IA)	Single-agent (weekly paclitaxel, PLD or topotecan, and gemcitabine) (IA)
Platinum combination (IA)	PLD + trabectedin* (IB)	
PLD + trabectedin* (IB)		

* If platinum is not an option

NICE. Dictamen 2016

El *National Institute for Health and Care Excellence* estable en su Dictamen emitido el 27 de enero de 2016 que olaparib es una opción de tratamiento en la recaída platino sensible del cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario, con mutación en BRCA1 o BRCA2 y repuesta a tratamiento con quimioterapia basada en platino solamente si:

- Las pacientes han recibido 3 líneas previas de quimioterapia basada en platino.
- El coste del tratamiento más allá de los 15 meses de duración es asumido por la compañía farmacéutica.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Tabla 4. Comparación con otros medicamentos similares con aprobación por la EMA

Nombre	Olaparib	Niraparib	Rucaparib	Bevacizumab
Presentación	Cápsula 50 mg Comprimidos : 150 mg y 100mg	Comprimidos de 150mg	Comprimidos 200, 250 y 300mg	Vial iv
Posología	400mg c/12h vo (8 cápsulas c/12h) 300mg c/12h vo (2 comprimidos c/12h) 1hora después de la comida. Se recomienda no comer en las 2 horas siguientes a la medicación.	300mg c/24h vo 3 comprimidos c/24h Independiente de la comida En pacientes con peso inferior a 58 kg se recomienda dosis inicial 200mg c/24h	600mg c/12h 3 comprimidos c/12h Independiente de la comida	15mg/kg iv c/21d
Características diferenciales	Tratamiento de mantenimiento en monoterapia en recaída platino sensible en respuesta a tratamiento con platino Implica al menos 2 líneas de tratamiento	Tratamiento de mantenimiento en monoterapia en recaída platino sensible en respuesta a tratamiento con platino. Implica al menos 2 líneas de tratamiento	Tratamiento en monoterapia en recaída platino sensible de pacientes con mutación en BRCA1/2 que han sido tratadas con 2 o más líneas de tratamiento y que no pueden tolerar más tratamiento con platino.	Tratamiento de mantenimiento en monoterapia tras tratamiento combinado con QT en primera línea en estadio II- IV Tratamiento de mantenimiento en monoterapia en recaída platino sensible y resistente, tras tratamiento combinado con QT
BRCA	Primera Indicación: En pacientes con mutación en BRCA Indicación reciente: para pacientes no mutadas,	Independiente del estatus mutacional de BRCA	En pacientes con mutación en BRCA.	Independiente del estatus mutacional de BRCA
Respuesta a platino previo al inicio de tratamiento	Requerida	Requerida	No requerida	No requerida
Tratamiento previo con Bvacizumab	Se puede pautar	Se puede pautar	Se puede pautar	No se puede pautar
Toxicidad no hematológica GIII-IV	Cansancio 4% Nauseas 3% Vómitos 3%	Cansancio 8,2% HTA 8,2%	Cansancio 11% Hepatotoxicidad 13% Nauseas 5% Vómitos 4%	HTA 15% Proteinuria 10%
Toxicidad hematológica GIII-IV	Cápsulas: Anemia 5% Neutropenia 4%			

Trombopenia	Anemia 25%	Anemia 23%
<u>Comprimidos:</u>	Neutropenia 21%	Neutropenia 10%
Anemia	Trombopenia 34%	Trombopenia 6%
18%		
Neutropenia		
4%		
Trombopenia		
1%		

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

La Food & Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) han evaluado la eficacia y seguridad clínica de olaparib.

- La FDA en diciembre de 2014 aprobó Olaparib (Lymparza®), en su presentación de cápsulas de 50 mg, como monoterapia en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado y mutación en BRCA1/2 que habían sido tratadas con tres o más líneas previas de quimioterapia. Posteriormente, en agosto de 2017, aprueba el uso de olaparib en su presentación de comprimidos de 100 y 150 mg como tratamiento de mantenimiento en la recaída del cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario, que había presentado respuesta completa o parcial al tratamiento previo con quimioterapia basada en platino. Así como para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado con mutación germinal de BRCA1/2 que había recibido 3 o más líneas de tratamiento de quimioterapia.
- La EMA aprobó en diciembre 2014 el uso de olaparib en su presentación de cápsulas de 50 mg como tratamiento de mantenimiento en monoterapia en pacientes con recaída platino sensible y mutación en BRCA1/2 (germinal y/o somática) del cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario que hayan presentado respuesta completa o parcial al tratamiento de quimioterapia basada en platino. Además, tras emitir en febrero 2018 a través del “Committe for Medical Products for Human Use” (CHMP) su opinión positiva para la aprobación, en mayo 2018 se aprueba el uso de olaparib, en su presentación de comprimidos de 100 y 150 mg, como tratamiento

de mantenimiento en monoterapia en la recaída platino sensible del cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario que haya presentado respuesta completa o parcial al tratamiento de quimioterapia basada en platino. Se señala, además, que la indicación de olaparib en su presentación de cápsulas de 50 mg se mantiene como tratamiento de mantenimiento en monoterapia en pacientes con recaída platino sensible y mutación en BRCA1/2 (germinal y/o somática) del cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario que hayan presentado respuesta completa o parcial al tratamiento de quimioterapia basada en platino.

No recomiendan ni sugieren limitaciones de la población que puede beneficiarse del tratamiento.

4.6.2. Categorización

Se recomienda el uso de olaparib en cápsulas de 50 mg como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con recaída del cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario. Estas pacientes deben han de cumplir las siguientes características:

- Deben tener una mutación en la línea germinal y/o somática de BRCA1/2
- Deben de haber recibido al menos dos líneas previas de tratamiento con platino, siendo el intervalo libre de platino mayor de 6 meses previo al inicio de la última línea de platino
- Deben haber presentado respuesta completa o parcial al último tratamiento de quimioterapia basado en platino

Se recomienda el uso de olaparib en su presentación en comprimidos de 100 y 150 mg, cuando dispongamos de esta nueva presentación del fármaco, en monoterapia para el tratamiento de la recaída del cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario en pacientes que cumplan las siguientes características de forma independiente al estatus mutacional de BRCA1/2:

- Deben de haber recibido al menos dos líneas previas de tratamiento con platino, siendo el intervalo libre de platino mayor de 6 meses previo al inicio de la última línea de platino
- Deben haber presentado respuesta completa o parcial al último tratamiento de quimioterapia basado en platino

4.6.3. Innovación

Olaparib ha sido el primer inhibidor de PARP que ha demostrado aumento de la SLP en pacientes con recaída de cáncer de ovario. Este impacto en la SLP es mayor en pacientes con mutación en BRCA1/2, pero también se produce en pacientes no mutadas. La toxicidad es muy manejable y el impacto en la calidad de vida de las pacientes es muy discreto.

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Si bien es verdad que la existencia de una mutación en BRCA1/2 se asocia a mayor respuesta e impacto en SLP, la ausencia de este biomarcador predictivo de respuesta no excluye la misma.

Esto no implica que podamos prescindir de determinar el estatus mutacional de BRCA1/2 en nuestras pacientes, ya que aparte de sus implicaciones familiares, tiene implicaciones pronósticas relevantes en la enfermedad. Las pacientes con mutación en BRCA1/2 tienen mejor pronóstico que las no mutadas y responden mejor al tratamiento con quimioterapia basada en platino. Además, es un biomarcador asociado a gran beneficio con el tratamiento de olaparib y otros inhibidores de PARP.

4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatas a tratamiento

Se estima que en España se diagnosticaron unos 3.412 casos de cáncer de ovario en el año 2017. Lo que lo convierte en el quinto cáncer en frecuencia diagnosticado en mujeres, después del cáncer de mama, de colon, de útero y de pulmón. El cáncer de ovario fue responsable de 1.960 muertes en el año 2016 (datos recogidos del informe SEOM: "Las cifras del Cáncer en España 2018").

Si se estima que el cáncer de ovario se diagnostica en estadios avanzados en el 75% de los casos, y que hasta el 80% de los mismos presentaran una recaída, eso quiere decir que unas 1900 pacientes de los casos nuevos diagnosticados cada año presentaran una recaída. En torno a un 60% de las recaídas son platino sensibles (unas 1140), de las que más de un 60% de las mismas responderán inicialmente a tratamiento con platino. Esto nos lleva a pensar que de cada 3400 diagnósticos nuevos anuales, unas 700 pacientes presentarán recaída platino sensible de su enfermedad que potencialmente presentará respuesta a tratamiento de platino y podrían beneficiarse de

tratamiento con olaparib en la primera recaída. A esta cifra debemos sumarle las pacientes diagnosticadas en años anteriores que aún no han recaído y que no han recibido tratamiento con olaparib.

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben”)

Las pacientes que no reciben tratamiento con olaparib en la indicación del fármaco son privadas de intervalos libre de enfermedad largos y mantenidos con el tratamiento de mantenimiento, prácticamente sin toxicidad y con buena calidad de vida. Al presentar unos tiempos más cortos hasta los dos siguientes tratamientos, la necesidad de un mayor número de diferentes líneas de quimioterapia, con sus efectos secundarios, producen una merma importante de la calidad de vida de estas pacientes. Por otro lado, en estas enfermas politratadas se puede observar un aumento de la toxicidad de la quimioterapia que puede generar ingresos hospitalarios, empeorando más aún su calidad de vida.

4.7. Evaluación de la seguridad y la tolerancia

4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Olaparib en monoterapia se ha asociado con reacciones adversas generalmente leves o moderadas (CTCAE grado 1 ó 2), y que por lo general no requieren interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos con pacientes que recibieron olaparib en monoterapia las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) fueron náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, fatiga, cefalea, disgeusia, disminución del apetito, mareo, anemia, neutropenia, linfopenia, elevación del volumen corpuscular medio y aumento en la creatinina.

Toxicidad hematológica. Se ha notificado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con olaparib, incluyendo el diagnóstico clínico y/o los hallazgos de laboratorio de anemia generalmente leve o moderada (CTCAE grado 1 ó 2), neutropenia, trombocitopenia y linfopenia. Las pacientes no deben iniciar el tratamiento con Olaparib hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por la terapia antineoplásica previa (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos deben estar dentro del rango normal o CTCAE grado 1). Se recomienda realizar pruebas al inicio,

seguidas de una monitorización mensual, del recuento sanguíneo completo durante los primeros 12 meses de tratamiento y de forma periódica a partir de este momento, para monitorizar los cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

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

Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda. En un pequeño número de pacientes que recibieron olaparib, solo o en combinación con otro medicamento antineoplásico, se han notificado casos de Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda (SMD/LMA); siendo la mayoría de los casos mortales. La duración de la terapia con olaparib en pacientes que desarrollaron SMD/LMA osciló entre los 6 meses y los 2 años. Los casos fueron típicos de SDM secundario/LMA relacionada con la terapia para el cáncer. Todas las pacientes presentaban factores potenciales que contribuían al desarrollo de SDM/LMA; la mayoría de los casos aparecieron en portadoras de la mutación gBRCA y algunas de las pacientes tenían antecedentes previos de cáncer o displasia de médula ósea. Todas habían recibido regímenes previos de quimioterapia basada en platino y muchas habían recibido también otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. Si durante el tratamiento con olaparib, se confirma SDM y/o LMA, es recomendable que se trate a la paciente adecuadamente. Si se recomienda una terapia antineoplásica adicional, se debe interrumpir el tratamiento con olaparib y no administrarse en combinación con dicha terapia antineoplásica.

Neumonitis. En un pequeño número de pacientes que estaban recibiendo olaparib se ha notificado neumonitis, y algunas de ellas han sido mortales. Los informes de neumonitis carecían de un patrón clínico coherente y se confundían con varios factores de predisposición (cáncer y/o metástasis en pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, antecedentes de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previas). Si las pacientes presentan síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de los mismos tales como disnea, tos y fiebre, o se produce una anomalía radiológica, se debe interrumpir el tratamiento con olaparib e iniciar una rápida investigación. Si se confirma neumonitis, se debe interrumpir el tratamiento con olaparib y tratar a la paciente adecuadamente.

Toxicidad embriofetal. Según su mecanismo de acción (inhibición de PARP), olaparib

podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos en la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes, a exposiciones por debajo de las esperadas a la dosis recomendada para humanos de 400 mg dos veces al día.

Embarazo/anticoncepción. Olaparib no se debe usar durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos fiables durante la terapia y durante 1 mes después de recibir la última dosis de olaparib (ver sección 4.6).

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Los datos de toxicidad del Estudio 19 revelan que las pacientes que recibieron tratamiento con olaparib presentaban un 10% más de toxicidad consistente en náuseas, vomitos, cansancio y anemia que las que recibieron placebo. La toxicidad GIII-IV apareció hasta en un 35% de las pacientes en tratamiento con olaparib, y en un 20% de las pacientes que recibieron placebo. Solo 7 pacientes de las 136 que fueron randomizadas a tratamiento con olaparib presentaron algún efecto secundario G IV (aumento de creatinina, obstrucción de intestino delgado, anemia, dolor abdominal, cansancio, aumento de niveles de amilasa, tromboembolismo pulmonar). En la figura 19 se resume la toxicidad presentada en el estudio.

El 27,9% de las pacientes en tratamiento con olaparib requirieron interrupción de dosis en comparación con el 8,6% de las pacientes que recibieron tratamiento con placebo. De igual forma la tasa de reducción de dosis fue mayor en las pacientes que recibieron tratamiento con olaparib (22,8 vs 4,7%).

Figura 19. Toxicidad en el Estudio 19. Lederman. N Engl J Med 2012;366:1382-92

Event	Olaparib (N=136)				Placebo (N=128)			
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>							
Any	130 (95.6)	NA	NA	48 (35.3)	116 (90.6)	NA	NA	26 (20.3)
Nausea	93 (68.4)	71 (52.2)	19 (14.0)	3 (2.2)	45 (35.2)	35 (27.3)	10 (7.8)	0
Fatigue	66 (48.5)	32 (23.5)	25 (18.4)	9 (6.6)	48 (37.5)	36 (28.1)	8 (6.3)	4 (3.1)†
Vomiting	43 (31.6)	27 (19.9)	13 (9.6)	3 (2.2)	18 (14.1)	12 (9.4)	5 (3.9)	1 (0.8)
Diarrhea	31 (22.8)	23 (16.9)	5 (3.7)	3 (2.2)	29 (22.7)	21 (16.4)	5 (3.9)	3 (2.3)
Headache	25 (18.4)	16 (11.8)	9 (6.6)	0	15 (11.7)	13 (10.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
Decreased appetite	25 (18.4)	17 (12.5)	8 (5.9)	0	17 (13.3)	13 (10.2)	4 (3.1)	0
Abdominal pain	24 (17.6)	11 (8.1)	11 (8.1)	2 (1.5)	33 (25.8)	26 (20.3)	3 (2.3)	4 (3.1)
Anemia	23 (16.9)	3 (2.2)	13 (9.6)	7 (5.1)	6 (4.7)	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (0.8)
Dyspepsia	22 (16.2)	19 (14.0)	3 (2.2)	0	11 (8.6)	9 (7.0)	2 (1.6)	0
Dysgeusia	19 (14.0)	17 (12.5)	2 (1.5)	0	8 (6.3)	8 (6.3)	0	0
Cough	18 (13.2)	14 (10.3)	4 (2.9)	0	12 (9.4)	11 (8.6)	1 (0.8)	0
Upper abdominal pain	18 (13.2)	12 (8.8)	6 (4.4)	0	10 (7.8)	6 (4.7)	3 (2.3)	1 (0.8)
Arthralgia	16 (11.8)	10 (7.4)	6 (4.4)	0	17 (13.3)	14 (10.9)	3 (2.3)	0
Nasopharyngitis	17 (12.5)	12 (8.8)	5 (3.7)	0	14 (10.9)	11 (8.6)	3 (2.3)	0
Constipation	17 (12.5)	12 (8.8)	5 (3.7)	0	13 (10.2)	11 (8.6)	2 (1.6)	0
Dizziness	17 (12.5)	14 (10.3)	3 (2.2)	0	9 (7.0)	9 (7.0)	0	0
Asthenia	16 (11.8)	10 (7.4)	5 (3.7)	1 (0.7)	12 (9.4)	11 (8.6)	1 (0.8)	0
Back pain	16 (11.8)	9 (6.6)	4 (2.9)	3 (2.2)	10 (7.8)	8 (6.3)	2 (1.6)	0
Hot flush	5 (3.7)	4 (2.9)	1 (0.7)	0	15 (11.7)	13 (10.2)	2 (1.6)	0
Abdominal distention	14 (10.3)	13 (9.6)	1 (0.7)	0	11 (8.6)	10 (7.8)	1 (0.8)	0

* Adverse events reported here occurred in at least 10% of patients in either study group. Adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0. NA denotes not available.

† One patient in the placebo group inadvertently received olaparib at a dose of 400 mg twice daily for approximately 2 weeks between days 29 and 84. The exact dates and duration are unknown. It is not known whether the patient was receiving olaparib or placebo when the adverse event occurred on day 56. This adverse event was counted in the safety analysis for placebo, but the possibility that it was attributable to olaparib cannot be excluded.

El perfil de toxicidad del estudio SOLO 2 fue muy similar al observado en el Estudio 19. Con la formulación en comprimidos se observó una mayor incidencia de anemia GIII 19% vs 5% observado con el tratamiento en cápsulas, siendo también algo mayor la neutropenia observada. Es interesante el hecho de que en este estudio la incidencia de las algunas de las toxicidades GIII habituales en otros estudios (incidencia cercana 10%) se presenta en una tasa inapreciable 1% (trombopenia, taquicardia y alteración de transaminasas). En este estudio el olaparib no supuso un incremento en la aparición de segundas neoplasias en comparación con placebo.

Figura 20. Toxicidad en el estudio SOLO 2. Pujade-Lauraine. *Lancet Oncology* 2017;18(9):1274-84.

	Olaparib (n=195)			Placebo (n=99)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	120 (62%)	63 (32%)	8 (4%)	76 (77%)	15 (15%)	3 (3%)
Non-haematological						
Nausea	143 (73%)	5 (3%)	0	33 (33%)	0	0
Fatigue or asthenia*	120 (62%)	8 (4%)	0	37 (37%)	2 (2%)	0
Vomiting	68 (35%)	5 (3%)	0	18 (18%)	1 (1%)	0
Diarrhoea	62 (32%)	2 (1%)	0	20 (20%)	0	0
Dysgeusia	52 (27%)	0	0	7 (7%)	0	0
Headache	48 (25%)	1 (1%)	0	13 (13%)	0	0
Abdominal pain	42 (22%)	5 (3%)	0	28 (28%)	3 (3%)	0
Decreased appetite	43 (22%)	0	0	11 (11%)	0	0
Constipation	40 (21%)	0	0	20 (20%)	3 (3%)	0
Cough	32 (16%)	1 (1%)	0	5 (5%)	0	0
Arthralgia	29 (15%)	0	0	15 (15%)	0	0
Pyrexia	26 (13%)	0	0	6 (6%)	0	0
Dizziness	25 (13%)	1 (1%)	0	5 (5%)	0	0
Dyspnoea	21 (11%)	2 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Back pain	22 (11%)	0	0	11 (11%)	2 (2%)	0
Dyspepsia	22 (11%)	0	0	8 (8%)	0	0
Abdominal pain upper	21 (11%)	0	0	12 (12%)	0	0
Nasopharyngitis	21 (11%)	0	0	11 (11%)	0	0
Urinary tract infection	17 (9%)	1 (1%)	0	10 (10%)	0	0
Haematological						
Anaemia†	47 (24%)	36 (18%)	2 (1%)	6 (6%)	2 (2%)	0
Neutropenia‡	28 (14%)	8 (4%)	2 (1%)	2 (2%)	3 (3%)	1 (1%)
Thrombocytopenia§	25 (13%)	2 (1%)	0	2 (2%)	1 (1%)	0
Hypomagnesaemia	28 (14%)	0	0	10 (10%)	0	0
Blood creatinine increased	21 (11%)	0	0	1 (1%)	0	0
Leucopenia	17 (9%)	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0	0

4.7.3. Poblaciones especiales

Insuficiencia renal. ¹¹¹En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min), el AUC incrementó un 24% y la C_{max} un 15% comparado con las pacientes con función renal normal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min), el AUC incrementó un 44% y la $C_{\max}$ un 26% comparado con las pacientes con función renal normal. Se recomienda ajustar la dosis de olaparib en pacientes con insuficiencia renal moderada a 300 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total de 600 mg al día) (ver sección 5.2).

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

Insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 15% y la $C_{\max}$ un 13% comparado con pacientes con función hepática normal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Pacientes de edad avanzada. Se dispone de datos clínicos limitados en pacientes de 75 años y mayores. Un análisis de población de los datos disponibles no ha encontrado ninguna relación entre las concentraciones plasmáticas de olaparib y la edad de la paciente.

Peso. No existen datos en pacientes obesas ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) o en pacientes con peso inferior al normal ($IMC < 18 \text{ kg/m}^2$). Un análisis de población de los datos disponibles no ha encontrado evidencias de que el peso de la paciente afecte a las concentraciones plasmáticas de olaparib.

Ajustes de dosis para la administración concomitante con inhibidores del CYP3A. No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes ni moderados del CYP3A y se deben considerar agentes alternativos. Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente o moderado del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de olaparib a 150 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) con un inhibidor potente del CYP3A o a 200 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg) con un inhibidor moderado de CYP3A (ver secciones 4.4 y 4.5).

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

Pacientes con estado funcional de 2 a 4. Existen datos clínicos muy limitados en estas pacientes.

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

5. CONCLUSIONES

Olaparib debe de considerarse como opción de tratamiento de mantenimiento en monoterapia en la recaída platino sensible del cáncer de ovario que ha respondido a tratamiento previo de quimioterapia basada en platino, tanto en pacientes con mutación en BRCA1/2 como en pacientes sin mutación.

El nivel de evidencia para la aprobación en pacientes sin mutación de BRCA 1/2 se sustenta en los resultados del Estudio 19 (fase II). La evidencia que sustenta su aprobación en pacientes con mutación e BRCA 1/2 son el estudio 19 y el estudio SOLO 2 (Fase III) . En pacientes en recaída platino sensible el tratamiento de mantenimiento con olaparib ha demostrado una disminución del riesgo de recaída subsiguiente del 65% de forma independiente al estatus mutacional de BRCA1/2 y una disminución del riesgo de recaída del 70% en pacientes con alguna mutación de BRCA1/2. El tratamiento de mantenimiento con olaparib en este contexto supone un aumento significativo del tiempo al subsiguiente primer (a) y segundo tratamientos en pacientes con mutación en BRCA1/2 (a: Mediana de tiempo: 15,6 m vs 6,2 m, HR 0,32 (IC95% (0,22 – 0,48) $p < 0,0001$) y también aunque en menor medida, en pacientes no mutadas (a: Mediana de tiempo 12,9 vs 6,9 HR 0,45 IC95% (0,30 – 0,66) $p < 0,0001$). Además, se han identificado pacientes largas respondedoras a olaparib, con respuestas que alcanzan incluso los 5 y 6 años en pacientes mutadas y no mutadas.

La mutación en BRCA1/2 es un marcador de buen pronóstico en estas pacientes, al margen de las implicaciones familiares que también tiene. Constituye además un biomarcador predictivo de respuesta a platino y de excelente respuesta a tratamiento con olaparib, por lo que debe seguir formando parte del estudio de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario.

En general la toxicidad del fármaco es muy manejable y la nueva presentación en comprimidos de 150 mg/m², testada en el estudio SOLO 2, supone una ventaja muy importante en la calidad de las pacientes que pasarían de tomar 8 cápsulas c/12h a 2 nc/12h.

Los resultados son por sí mismos un gran avance terapéutico que debería confirmarse con los datos de supervivencia global.

6. RECOMENDACIONES FINALES

Aprobación del uso de olaparib como opción de tratamiento de mantenimiento en la recaída platino sensible del cáncer de ovario que ha respondido a tratamiento previo de quimioterapia basado en platino, tanto en pacientes con alguna mutación en BRCA1/2, como en pacientes sin mutación.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Banerjee, S. & Kaye, S. B. New Strategies in the Treatment of Ovarian Cancer: Current Clinical Perspectives and Future Potential. Clin. Cancer Res 2013; 19:961–968.
- Ana Oaknin, Rosa Guarch, Pilar Barretina, David Hardisson, ^{SEP}Antonio González-Martín, Xavier Matías-Guiu, Alejandro Pérez-Fidalgo, Begoña Vieites, Ignacio Romero y José Palacios. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en cáncer de ovario epitelial. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. Revista Española Patología 2018; 51(2):84-96.
- S. Pignata, S. C. Cecere, A. Du Bois, P. Harter & F. Heitz. Treatment of recurrent ovarian cancer . Annals of Oncology 28 (Supplement 8): viii51–viii56, 2017
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012;366:1382-92.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014;15:852-61.
- Jonathan A Ledermann, Philipp Harter, Charlie Gourley, Michael Friedlander, Ignace Vergote, Gordon Rustin, Clare Scott, Werner Meier, Ronnie Shapira-Frommer, Tamar Safra, Daniela Matei, Anitra Fielding, Stuart Spencer, Philip Rowe, Elizabeth Lowe, Darren Hodgson, Mika A Sovak, Ursula Matulonis. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncology 2016;17:1579-89.
- Matulonis UA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Parry D,

- Grinsted L, Ledermann JA. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer*. 2016 Jun 15;122(12):1844-52.
- Stephanie Lheureux, Zhongwu Lai, Brian A Dougherty, Sarah Runswick, Darren R Hodgson, Kirsten M Timms, Jerry S Lanchbury, Stan Kaye, Charlie Gourley, David Bowtell, Elise C Kohn, Claire Scott, Ursula Matulonis, Tony Panzarella, Katherine Karakasis, Julia V Burnier, C Blake Gilks, Mark J O'Connor, Jane D Robertson, Jonathan Ledermann, J Carl Barrett, Tony W Ho, Amit M Oza. Long-term responders on olaparib maintenance in high-grade serous ovarian cancer: Clinical and molecular characterization. *Clin Cancer Res* August 2017;23: (15) 4086-94
 - J. Mateo & V. Moreno & A. Gupta & S. B. Kaye & E. Dean & M. R. Middleton & M. Friedlander & C. Gourley & R. Plummer & G. Rustin & C. Sessa & K. Leunen & J. Ledermann & H. Swaisland & A. Fielding & W. Bannister & S. Nicum & ^[1]~~SEF~~ L. R. Molife · An Adaptive Study to Determine the Optimal Dose of the Tablet Formulation of the PARP Inhibitor Olaparib. *Targeted Oncology* (2016) 11:401–415.
 - Kathleen Moore, Michael Birrer. Administration of the Tablet Formulation of Olaparib in Patients with Ovarian Cancer: Practical Guidance and Expectations. *The Oncologist* 2018, 23:1-7
 - Eric Pujade-Lauraine, Jonathan Ledermann, Frederic Selle et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1274-1284.
 - Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 20;(5):CD007929. doi: 10.1002/14651858.CD007929.pub3. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. Wiggins AJ1, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J.
 - NCCN Guidelines Version 2.2018. Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer.
 - A Santaballa, P Barretina, A Casado, Y García, A González-Martín, E Guerra, N Laínez, J Martínez, A Redondo, I Romero. Guías Clínicas SEOM. *Clin Transl Oncol* (2016) 18: 1206-1212.
 - Carol Aghajanian, Stephanie V. Blank, Barbara A. Goff et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-2045

- Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):779-791
- M.R. Mirza, B.J. Monk, J. Herrstedt, et al Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.
- Gottfried E. Konecny, Amit M. Oza, Anna V. Tinker, Robert L. Coleman, David M. O'Malley, Lara Maloney, Kenton Wride, Lindsey Rolfe, ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100} Rain McNeish, Elizabeth M. Swisher. Rucaparib in Patients with Relapsed, Primary Platinum-Sensitive High-Grade Ovarian Carcinoma with Germline or Somatic *BRCA* Mutations: Integrated Summary of Efficacy and Safety from the Phase 2 Study ARIEL2 (NCT01891344). Annual Meeting on Women's cancer 2017
- Robert T Coleman MD, Prof Amit M Oza, MD, Domenica Lorusso, MD, Carol Aghajanian, MD, Ana Oaknin, MD, Andrew Dean, MD, Prof Nicoletta Colombo, PhD, Johanne I Weberpals, MD, Andrew Clamp, PhD, Prof Giovanni Scambia, MD, Alexandra Leary, MD, Robert W Holloway, MD, Margarita Amenedo Gancedo, MD, Peter C Fong, FRACP, Jeffrey C Goh, FRACP, David M O'Malley, MD, Prof Deborah K Armstrong, MD, Jesus Garcia-Donas, MD, Prof Elizabeth M Swisher. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2017, 390 28 October 1949-61.
- Dictamen 2016 NICE. Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy (TA381).

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado como consultor para Roche.

Ha participado como ponente en reuniones organizadas por Roche, Pharmamar, Celgene, Novartis.