

**INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE OLAPARIB (LYNPARZA™)  
PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LA RECAÍDA PLATINO  
SENSIBLE DEL CÁNCER DE OVARIO, TROMPA DE FALOPIO O PRIMARIO  
PERITONEAL ASOCIADO A MUTACIÓN DE BRCA**

**Enero de 2015**

**1. RESUMEN**

Olaparib (Lynparza™) ha sido recientemente aprobado por la E.M.A. y F.D.A. para el tratamiento de la recaída del cáncer de ovario asociada a una mutación de BRCA. La aprobación de la E.M.A. se restringe a la terapia de mantenimiento de la recaída platino sensible tras obtención de una respuesta a una quimioterapia con platino, mientras que la F.D.A. especifica que Olaparib puede administrarse en monoterapia en enfermas que hayan recibido tres o más líneas de quimioterapia previas.

Los cánceres de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal son tres localizaciones tumorales que se engloban dentro de una misma entidad por su idéntico comportamiento clínico y biológico, a la que con frecuencia nos referimos exclusivamente como cáncer de ovario. El cáncer de ovario es el tumor ginecológico que ocasiona una mayor mortalidad, debido a que en el 70% de los casos la enfermedad se diagnostica en una fase avanzada. Aunque se considera un tumor quimiosensible, la mayoría de las pacientes con enfermedad avanzada tratadas con cirugía y quimioterapia sufrirá una recaída, y de éstas, aproximadamente un 70% tendrá una recaída con un intervalo libre de platino (intervalo desde el fin de la quimioterapia con platino inicial hasta la recaída) superior a 6 meses, lo que se denomina, recaída platino-sensible. Esta situación se considera incurable para la práctica totalidad de las enfermas, y actualmente el tratamiento suele consistir en una quimioterapia que incluya platino, aunque en ciertos casos pueden contemplarse otras opciones. Cuando se alcanza una respuesta (parcial o completa) la quimioterapia habitualmente se suspende tras un número de ciclos (en torno a 6), quedando la enferma en observación, sin tratamiento, hasta que se produzca la siguiente progresión tumoral. La mediana de supervivencia de las pacientes con una recaída platino-sensible oscila entre 2 y 3 años.

Según el estudio Atlas, el cáncer de ovario se asocia a una mutación germinal de BRCA en un 14% de los casos, y en un 6% adicional se detecta una mutación

somática (en el tumor). Por ello, en principio no más del 20% de las pacientes con una recaída de cáncer de ovario serían susceptibles de ser tratadas con Olaparib. La indicación de Olaparib aprobada por la E.M.A. se fundamenta en los resultados del Estudio 19, ensayo fase II randomizado que comparaba el tratamiento de mantenimiento con Olaparib frente a placebo tras la obtención de una respuesta a una quimioterapia con platino en pacientes con recaída platino-sensible de un cáncer de ovario. Los resultados del estudio observados en el total de la población mostraron un incremento de la supervivencia libre de progresión (SLP) a favor de Olaparib [HR 0.35 (IC95% 0.25-0.49,  $p < 0.001$ ), mediana de 8.4 vs 4.8 meses]. Un análisis posterior realizado en las pacientes que tenían una mutación (germinal o somática) de BRCA mostró que en esta población el aumento de SLP de Olaparib frente a placebo era más significativo y clínicamente mucho más relevante [HR 0.18 (IC95%: 0.1-0.31),  $p < 0.0001$ , mediana 11.2 meses vs 4.3 meses]. En este estudio no se observó impacto estadísticamente significativo en la supervivencia global (SG), aunque habrá que esperar a un seguimiento más prolongado para su adecuada evaluación. El fármaco fue bien tolerado, con una baja incidencia de eventos adversos grado 3-4.

Otro ensayo fase II, el Estudio 41, fue realizado también en recaída platino-sensible, randomizándose a la administración de Olaparib desde el inicio de la quimioterapia y manteniéndose tras el fin de ésta hasta progresión, frente a quimioterapia sin Olaparib. De nuevo, la administración de Olaparib mostró un aumento significativo de la SLP [HR 0.51 (IC95%: 0.34-0.77),  $p = 0.0012$ ], con medianas de 12.2 meses versus 9.6 meses, y una vez más el beneficio fue más relevante en las pacientes con mutación en BRCA [HR 0.21 (IC95%: 0.08-0.55),  $p = 0.0015$ ].

Otro estudio recientemente publicado, el Estudio 42 (fase II de un solo brazo en el que se administraba Olaparib a pacientes con diversos tumores asociados a mutación en BRCA), mostró una tasa de respuestas del 31% y una tasa de estabilización  $>$  de 8 semanas del 40% en la cohorte de pacientes con cáncer de ovario platino-resistente politratadas. La mediana de duración de las respuestas fue superior a 7 meses. Sin embargo, en el Estudio 12 (fase II randomizado entre dos dosis de Olaparib y doxorubicina liposomal pegilada en recaída platino-resistente y mutación de BRCA) no se habían observado diferencias estadísticamente significativas en el objetivo primario (SLP).

Ante la relevancia clínica de estos resultados, y a pesar de que los ensayos clínicos publicados hasta la fecha son fases II, la E.M.A. y la F.D.A han aprobado Olaparib para la recaída del cáncer de ovario, en las indicaciones previamente descritas, a la espera de que los ensayos fase III actualmente en marcha (Estudios Solo-2 y Solo-3) confirmen definitivamente la eficacia en esta población.

## 2. TÍTULO:

Olaparib como tratamiento de mantenimiento tras respuesta a quimioterapia basada en platino en la recaída platino-sensible del cáncer de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal asociado a mutación en BRCA.

## 3. AUTOR Y FECHA DE EVALUACIÓN:

Sociedad Española de Oncología Médica. Enero 2015 2014

## 4. CONTENIDO:

### 4.1. Identificación y descripción del fármaco

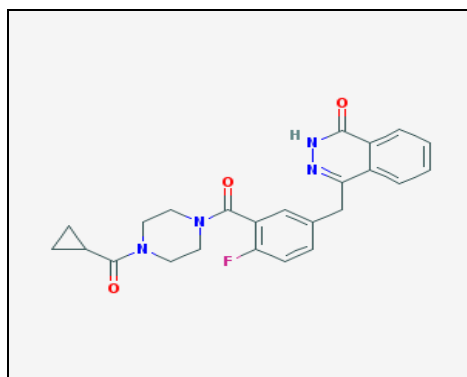
#### 4.1.1. Nombre genérico

Olaparib

#### 4.1.2. Nombre comercial

Lynparza™

#### 4.1.3. Estructura química



#### 4.1.4. Indicación clínica evaluada

Olaparib en 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, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

#### **4.1.5. Laboratorio**

AstraZeneca Farmacéutica Spain S.A.

#### **4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC**

Agente antineoplásico. Pendiente de subgrupo terapéutico y asignación de código ATC.

#### **4.1.7. Vía de administración**

Oral

#### **4.1.8. Tipo de dispensación**

Hospitalaria

#### **4.1.9. Presentaciones y precios**

Cápsulas de 50 mg. Aún no tiene precio.

### **4.2. Área de acción farmacológica**

#### **4.2.1. Mecanismo de acción**

Olaparib pertenece a una nueva familia de fármacos antineoplásicos que actúan mediante la inhibición de la enzima poliADPribosa polimerasa (PARP). Esta enzima interviene en la reparación de roturas de cadena única (SSB) del ADN, por lo que su inhibición impedirá la reparación del daño del ADN realizado por la quimioterapia y, por tanto, facilitará la muerte de la célula tumoral. Esta acción es especialmente importante en las células que tienen un déficit de recombinación homóloga (DRH) (otro sistema de reparación de roturas de ADN, en este caso de doble cadena), hallazgo que está presente en los tumores que se desarrollan en los portadores de mutaciones en los genes BRCA. Por tanto, los tumores con

mutaciones en BRCA son especialmente sensibles a los inhibidores de PARP (1,2).

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

Olaparib ha sido aprobado por la E.M.A. el 18-12-2014 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, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino (3).

Olaparib ha sido aprobado por la F.D.A., mediante procedimiento acelerado, el 19-12-2014 para el tratamiento en monoterapia de pacientes con mutación germinal de BRCA deletérea (o sospechosa de ser deletérea) y cáncer de ovario avanzado que han sido tratadas con tres o más líneas previas de quimioterapia. La aprobación de Olaparib por la FDA ha sido simultánea a la aprobación del test diagnóstico de determinación de mutaciones en BRCA (4).

#### **4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración**

La dosis inicialmente aprobada es 400 mg, en cápsulas de 50 mg (8 cápsulas) cada 12 horas, por vía oral, de manera continua. El fármaco Olaparib está suspendido en el excipiente semisólido lauroil macrogol-32 glicérido (LMG) dentro de una cápsula blanca, opaca, e hipromelosa. Las cápsulas de 50 mg han sido utilizadas en los ensayos fase I y en los primeros ensayos fase II (3).

No precisa premedicación.

#### **4.2.4. Farmacocinética**

##### **4.2.4.1. Absorción**

Después de una dosis única por vía oral Olaparib se absorbe rápidamente (T<sub>max</sub> típicamente 1-3 horas).

La administración de Olaparib junto con alimentos ralentiza e incrementa (en aproximadamente un 20%) la absorción del mismo. Por tanto, se recomienda que los pacientes tomen Olaparib al menos una hora después de la comida y abstenerse de comer durante las 2 horas siguientes (5,6).

##### **4.2.4.2. Distribución**

A una dosis de 400 mg, el volumen de distribución fue de 167 L. No hay evidencia de que se produzca una acumulación importante tras la administración múltiple. El fármaco inalterado representa aproximadamente el 70% del material que circula en el plasma, el resto son metabolitos.

La exposición al fármaco con las diferentes dosis es muy variable en cada paciente, aumentando proporcionalmente hasta la dosis de 100 mg dos veces al día, pero menos proporcionalmente a partir de entonces (5,6).

#### 4.2.4.3. Metabolismo

In vitro, el metabolismo de Olaparib se produce predominantemente por oxidación, a través de CYP3A. Datos provisionales muestran que Olaparib incrementó la media de C<sub>max</sub> y AUC en 1,5 y 3 veces, respectivamente, cuando se administró conjuntamente con itraconazol; mientras que disminuyó la media de C<sub>max</sub> y AUC aproximadamente un 60% y el 80%, respectivamente, cuando se administraba conjuntamente con rifampicina. Se recomienda que los pacientes que requieren tratamiento con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 no sean tratados con Olaparib (5,6).

Los metabolitos de Olaparib representan el 30% de los derivados del fármaco circulantes en plasma, y su actividad farmacológica se desconoce.

#### 4.2.4.4. Eliminación

El aclaramiento fue de 8,64 L/h, y la vida media de eliminación fue de 11,9 horas. Se elimina principalmente a través de heces y orina, sobre todo en forma de metabolitos (5,6).

Los estudios clínicos han incluido pocos pacientes con alteración en la función hepática o renal. Hasta que haya disponible datos al respecto no se recomienda la utilización de olaparib en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o severa.

### 4.3. Evaluación de la eficacia

Los cánceres de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal son tres localizaciones tumorales que se engloban dentro de una misma entidad por su idéntico comportamiento clínico y biológico, a la que con frecuencia nos referimos exclusivamente como cáncer de ovario. En España se diagnostican aproximadamente 3.300 casos de cáncer de ovario cada año. Es el tumor ginecológico que ocasiona una mayor mortalidad, debido a que en el 70% de los casos la enfermedad se diagnostica en una fase avanzada. Inicialmente, la

mayoría de estas pacientes serán tratadas con una cirugía citorreductora y una quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, a lo que podrá asociarse bevacizumab en aquellas con enfermedad residual tras la cirugía.

Aunque se considera un tumor quimiosensible, la mayoría de las pacientes con enfermedad avanzada sufrirá una recaída, y, de éstas, aproximadamente un 70% tendrá una recaída con un intervalo libre de platino (intervalo desde el fin de la quimioterapia con platino inicial hasta la recaída) superior a 6 meses, lo que se denomina, recaída platino-sensible. Esta situación se considera incurable para la práctica totalidad de las enfermas, por lo que el objetivo de las nuevas terapias debe ser prolongar tanto la SLP como la SG, y mejorar o mantener la calidad de vida. Actualmente el tratamiento de la recaída platino-sensible suele consistir en una quimioterapia que incluya platino, que en ciertos casos puede ir precedida de una cirugía de rescate o pueden contemplarse otras opciones. Cuando se alcanza una respuesta (parcial o completa) la quimioterapia habitualmente se suspende tras un número de ciclos (en torno a 6), quedando la enferma en observación, sin tratamiento, hasta que se produzca la siguiente progresión tumoral. La mediana de supervivencia de las pacientes con una recaída platino-sensible oscila entre 2 y 3 años.

Según el estudio Atlas, el cáncer de ovario se asocia a una mutación germinal de BRCA en un 14% de los casos, y en un 6% adicional se detecta una mutación somática (en el tumor) (7). Por ello, en principio no más del 20% de las pacientes con una recaída de cáncer de ovario serían susceptibles de ser tratadas con Olaparib.

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

- Estudio 19 (Ledermann et al) (8):

Es el principal estudio en el que se ha basado la aprobación de Olaparib por parte de la EMA.

Se trata de un ensayo clínico en fase II randomizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, para evaluar el tratamiento de mantenimiento con Olaparib en pacientes con recaída platino-sensible del cáncer seroso de alto grado de ovario que habían respondido a la última quimioterapia basada en platino.

Se incluyeron 265 pacientes con una recaída platino-sensible de un carcinoma seroso de alto grado (2 o 3) de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario con alto grado. Fueron aleatorizados a tratamiento con Olaparib, a una dosis de 400 mg por vía oral dos veces al día (n=136) o placebo en la misma pauta (n=129).

El objetivo primario fue la SLP (tiempo desde la aleatorización hasta progresión de la enfermedad de acuerdo con la versión RECIST 1.0 o muerte por cualquier

causa). Los objetivos secundarios y los principales criterios de inclusión se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Resumen del diseño del estudio: Estudio 19**  
**Referencia: Ledermann et al. N Engl J Med 2012 (7)**

**Resumen del ensayo:**

Tipo de ensayo clínico: fase II randomizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo

Nº de pacientes: 265

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control: olaparib vs placebo

Duración del tratamiento: mantenimiento hasta progresión

- **Objetivos:**

- objetivo principal: Supervivencia libre de progresión (SLP)
- objetivos secundarios:
  - Tiempo hasta la progresión (TTP, según RECIST o CA-125).
  - Tasa de respuestas (ORR, respuestas completas + respuestas parciales).
  - Tasa de control de la enfermedad (DCR, respuestas completas + respuestas parciales + estabilización de la enfermedad + no evidencia de enfermedad durante al menos 23 semanas).
  - Porcentaje de cambio en el tamaño de la lesión diana desde el inicio a las semanas 12 y 24.
  - Supervivencia global.
  - Evaluación de toxicidad, mediante criterios de CTCAE, versión 3.0.
  - Evaluación de calidad de vida y síntomas relacionados con la enfermedad

- **Principales criterios de inclusión y de exclusión:**

- Carcinoma seroso de alto grado (2 o 3) de ovario, trompa Falopio o primario peritoneal
- Recaída platino sensible (intervalo libre de platino > 6 meses)
- Al menos dos líneas de platino previas
- Respuesta a la última línea de platino, radiológica según RECIST 1.0, o bioquímica (CA 125) según criterios GCIg.
- CA 125 normal o descartar incremento en una 2ª determinación si estuviera por encima de lo normal.
- No era necesario conocer status de BRCA, pero se diseñó un análisis exploratorio pre-especificado de eficacia en función de un análisis de BRCA de los casos en los que no era conocido

- **Estudio 42 (Kaufman et al) (9):**

Los resultados del Estudio 19 fueron insuficientes para la aprobación por parte de la FDA, y ésta se produjo tras aportarse los datos de eficacia y seguridad del Estudio 42.

Se trata de un estudio fase II de un solo brazo realizado en pacientes con diversos tumores asociados a mutaciones en BRCA, en el que se utilizó Olaparib a dosis de 400 mg dos veces al día.

298 pacientes con enfermedad medible o evaluable fueron incluidas, de las cuales 197 tenían un cáncer de ovario. Éstas debían tener una recaída platino resistente (o no ser subsidiarias a recibir tratamiento con platino), y haber recibido un mínimo de 3 líneas de quimioterapia previas.



El objetivo primario fue la tasa de respuestas. Los objetivos secundarios fueron: tasa objetiva de respuestas (incluyendo sólo los pacientes con enfermedad medible), duración de la respuesta, SLP, seguridad y tolerabilidad.

#### Otros ensayos clínicos

- Fase I (Fong et al): fue realizado en pacientes con diversos tumores asociados a mutación en BRCA (o historia familiar sugestiva de dicha mutación). El 35% eran carcinomas de ovario. Se realizó una cohorte de expansión sólo en portadores de mutación en BRCA (5).

- Fase II (Audeh et al): realizado en pacientes con cáncer de ovario y mutación en BRCA (10).

- Fase II (Gelmon et al): realizado en pacientes con cáncer de mama y cáncer de ovario, con dos cohortes: una con mutación en BRCA y otra no (11).

- Estudio 12 (Kaye et al): fase II randomizado en pacientes con recaída de cáncer de ovario e intervalo libre de platino entre 0 y 12 meses, asociado a mutación en BRCA. Se compararon dos dosis diferentes de olaparib (200 mg y 400 mg dos veces al día) y doxorubicina liposomal pegilada (DLP) (12).

- Estudio 41 (Oza et al): fase II randomizado en pacientes con recaída platino-sensible de carcinoma seroso de alto grado de ovario. Se comparaba la combinación de quimioterapia carboplatino-paclitaxel con o sin olaparib durante la misma y como mantenimiento hasta la progresión (13).

En este informe se analizarán los resultados de los ensayos randomizados (el Estudio 19 de forma detallada, y los estudios 41 y 12 de manera resumida), así como los resultados del Estudio 42.

Recientemente han sido publicados los informes de evaluación de la EMA (3) y de la FDA (4).

#### **4.3.2. Resultados de ensayos clínicos**

- *Estudio 19: fase II randomizado, olaparib vs placebo, como mantenimiento tras respuesta a quimioterapia en la recaída platino sensible del carcinoma seroso de alto grado (Ledermann et al, N Engl J Med 2012) (8)*

Las características basales de las pacientes fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 58 y 59 años en los grupos de Olaparib y placebo, respectivamente. El 81% y 73% de las pacientes en los grupos de Olaparib y placebo, tenían un ECOG 0 al inicio del estudio. El 39% de pacientes

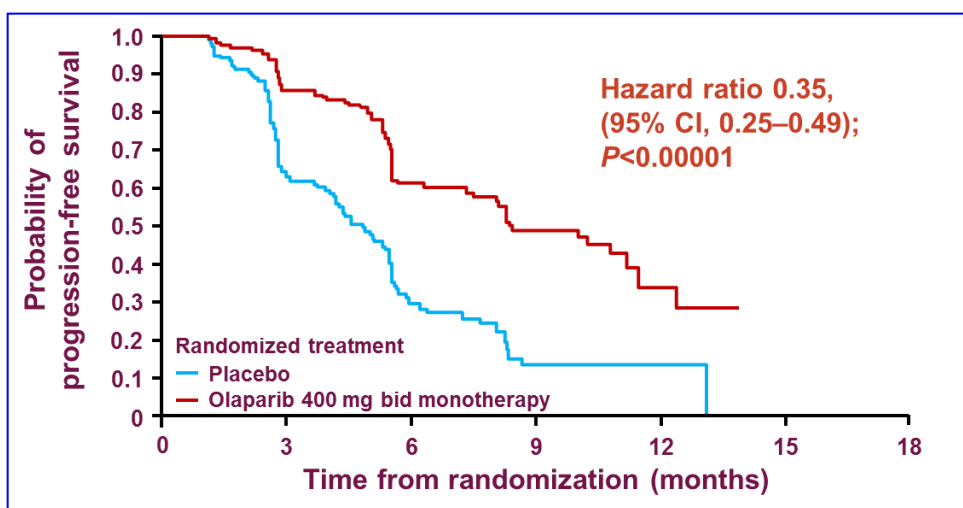
del grupo de Olaparib y el 42% del grupo de placebo habían tenido un intervalo libre de platino de 6 a 12 meses, mientras en el resto fue superior a 12 meses. El 42% y el 49%, respectivamente, presentaban una respuesta completa a la quimioterapia al inicio del estudio.

En la Tabla 2 se resume el status de BRCA de las pacientes al inicio del estudio.

**Tabla 2. Status de BRCA al inicio del Estudio 19**

<i>BRCA</i> Status, %	Olaparib (n=136)	Placebo (n=129)
<i>BRCA1</i> Positive	18.4	15.5
<i>BRCA2</i> Positive	4.4	5.4
Both <i>BRCA1/BRCA2</i> Positive	0	0.8
<i>BRCA</i> Negative	13.2	15.5
Unknown <i>BRCA</i> Status	64.0	62.8

En el corte de datos que se realizó en junio de 2010, realizado tras 153 eventos (57.7% de las pacientes), se observó que el estudio alcanzaba su objetivo principal, de manera que el mantenimiento con Olaparib aumentaba la SLP comparado con placebo: HR 0.35 (IC95% 0.25-0.49,  $p < 0.001$ ), mediana de 8.4 vs 4.8 meses (ver Figura 1).



**Figura 1. Supervivencia libre de progresión en el global de pacientes del Estudio 19.**

En el primer corte de datos el 50% de las pacientes del brazo de Olaparib continuaban recibiendo el tratamiento, frente a solo el 16% de las pacientes con placebo. El tiempo a la progresión (TTP) también fue favorable a olaparib, y había una tendencia a una mayor tasa de respuestas en las pacientes que tenían enfermedad medible (sólo el 40% de las incluidas), como puede observarse en la Tabla 3. No se observaron diferencias en la SG, si bien los datos no estaban maduros para su evaluación (sólo un 38% de eventos).

<b>Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio: Estudio 19</b>				
<b>Referencia: Ledermann et al. N Engl J Med 2012 (8)</b>				
<b>Variable</b>	<b>Fármaco/Régimen en investigación OLAPARIB (Mediana superv.)</b>	<b>Fármaco/Régimen control PLACEBO (Mediana superv.)</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>
<b>Variable principal</b> Supervivencia libre de progresión	8.4 meses	4.8 meses	<i>P</i> <0.001	HR=0.35 IC95%= 0.25-0.49
<b>Variabes secundarias</b> Tiempo a la progresión	8.3 meses	3.7 meses	<i>P</i> <0.001	HR=0.35 IC95%= 0.25-0.47
Supervivencia global	29.7 meses	29.9 meses	n.s.	--
Tasa respuestas (evaluada sólo en el 40% de pacientes, que tenía enfermedad medible)	12%	4%	0.12	

La tasa de control de la enfermedad (DCR) fue del 53% y del 25% en los grupos de Olaparib y placebo, respectivamente. Hubo un menor porcentaje de crecimiento tumoral a las 12 y a las 24 semanas en el grupo de olaparib (+2.5% y 0% versus +29% y +33.5%).

El beneficio de Olaparib se observó en todos los subgrupos, independientemente del status de BRCA, edad, raza, respuesta a la quimioterapia previa (completa o parcial) e intervalo libre de platino (6-12 y > 12 meses), como se muestra en la Figura 2.

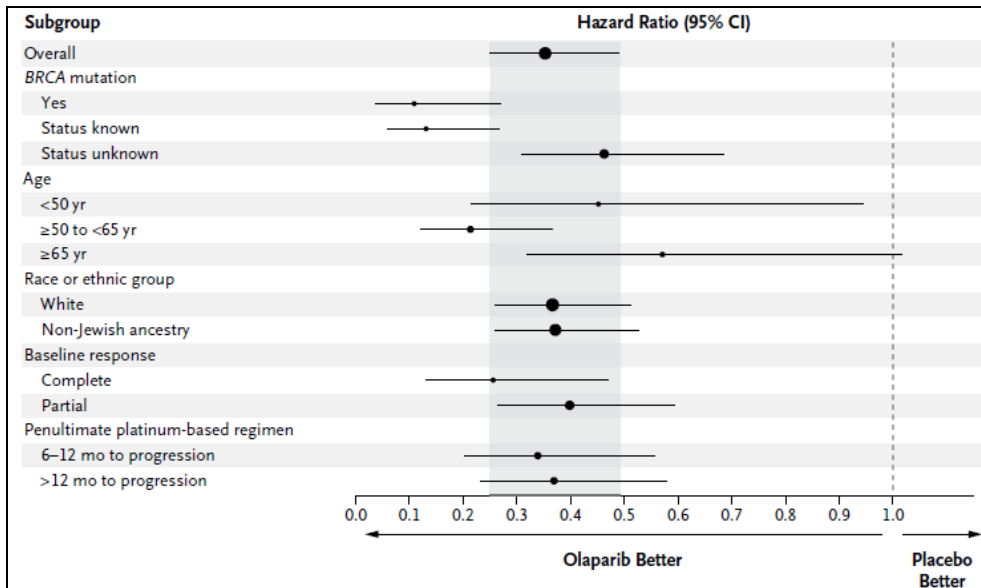


Figura 2. Primer análisis de subgrupos del Estudio 19 (8).

Se realizó evaluación de la calidad de vida mediante los cuestionarios *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Ovarian*, el *FACT-National Comprehensive Cancer Network Ovarian Symptom Index* y el *Trial Outcome Index*. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de Olaparib y el grupo de placebo.

- *Estudio 19: Análisis de eficacia en función del status de BRCA (Ledermann et al. Lancet Oncol 2014) (14)*

Recientemente ha sido publicado un análisis de eficacia pre-planificado del Estudio 19, tras realizarse una determinación retrospectiva del status de BRCA, tanto germinal (en sangre) como somática (en el tumor) en todas las pacientes. Las pacientes con mutaciones en BRCA, tanto germinales como somáticas, se incluyeron en el grupo BRCA-mutado. Las pacientes con mutación no reportada o con variantes de significado desconocido fueron incluidas en el grupo BRCA-wild type.

El status de BRCA se pudo conocer en el 96% de las pacientes incluidas en el estudio. En el 51% de las mismas se identificó una mutación deletérea en BRCA (germinal y/o somática), en el 56% de las incluidas en el brazo de Olaparib y en el 50% de las incluidas en el brazo de placebo.

En las pacientes con BRCA-mutado Olaparib aumentó la SLP de manera estadísticamente significativa y clínicamente muy relevante frente a placebo: HR 0.18 (IC95%: 0.1-0.31),  $p < 0.0001$ , mediana 11.2 meses vs 4.3 meses.

En las pacientes con BRCA-wild type olaparib también incrementó la SLP, aunque con una menor relevancia clínica (ver Figura 3 y Tabla 4).

En ambos casos no hubo diferencias en la SG, análisis que se realizó con un 58% de eventos (52% en la población BRCA-mutado).

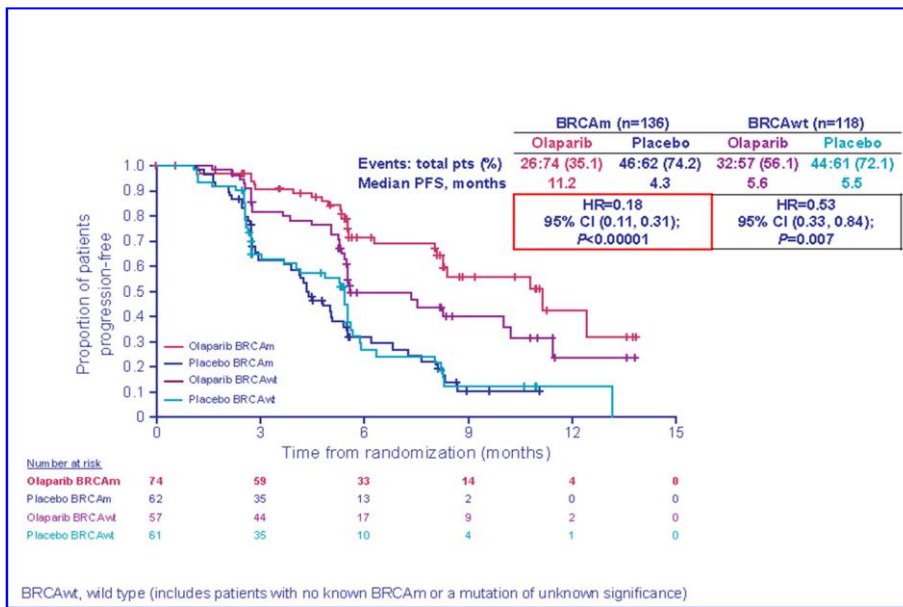


Figura 3. Supervivencia libre de progresión en función del status de BRCA. Estudio 19 (14)

Tabla 4. Resultados de eficacia: Estudio 19. Análisis por subgrupos				
Referencia: Ledermann et al. Lancet Oncol 2014 (14)				
Variable	Olaparib (Mediana superv.)	Placebo (Mediana superv.)	p	HR
<b>BRCA mutado</b> <b>Supervivencia libre de progresión</b>	11.2 meses	4.3 meses	$P < 0.00001$	<b>HR=0.18</b> <b>IC95%=0.11-0.31</b>
BRCA mutado Supervivencia global	34.9 meses	31.9 meses	$P = 0.192$	<b>HR=0.73</b> <b>IC95%=0.45-1.17</b>
<b>BRCA wild type</b> <b>Supervivencia libre de progresión</b>	5.6 meses	5.5 meses	$P = 0.007$	<b>HR=0.53</b> <b>IC95%=0.33-0.84</b>
BRCA wild type Supervivencia global	24.5 meses	26.2 meses	$P = 0.96$	<b>HR=0.99</b>

- Estudio 41: fase II randomizado, carboplatino-paclitaxel +/- olaparib durante la quimioterapia y como mantenimiento posterior, en la recaída platino sensible del carcinoma seroso de alto grado (Oza et al. Lancet Oncol 2014) (13)

En este estudio recientemente publicado se incluyeron 162 pacientes con recaída platino sensible de un carcinoma seroso, que debían tener enfermedad medible y un máximo de 3 líneas de quimioterapia previas. El status de BRCA fue conocido en 107 pacientes, de las que el 38% tenía una mutación deletérea.

Fueron randomizadas 1:1 a recibir 4-6 ciclos de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel con o sin Olaparib concomitante y como mantenimiento posterior hasta progresión tumoral. El brazo control no recibió placebo. Olaparib fue administrado a dosis de 200 mg dos veces al día durante la quimioterapia y 400 mg dos veces al día durante la fase de mantenimiento.

El objetivo principal fue la SLP, el estudio no estaba potenciado para obtener diferencias en SG.

El estudio fue positivo, observándose en el brazo de Olaparib un aumento significativo de la SLP: HR 0.51 (IC95%: 0.34-0.77),  $p=0.0012$ , con medianas de 12.2 meses versus 9.6 meses. El beneficio fue nuevamente más relevante en las pacientes con mutación en BRCA: HR 0.21 (IC95%: 0.08–0.55),  $p=0.0015$ .

En las curvas de Kaplan-Meier puede observarse cómo éstas empiezan a separarse aproximadamente a partir de los 6 meses, es decir, al final la quimioterapia y cuando comienza el mantenimiento con Olaparib (Figura 4).

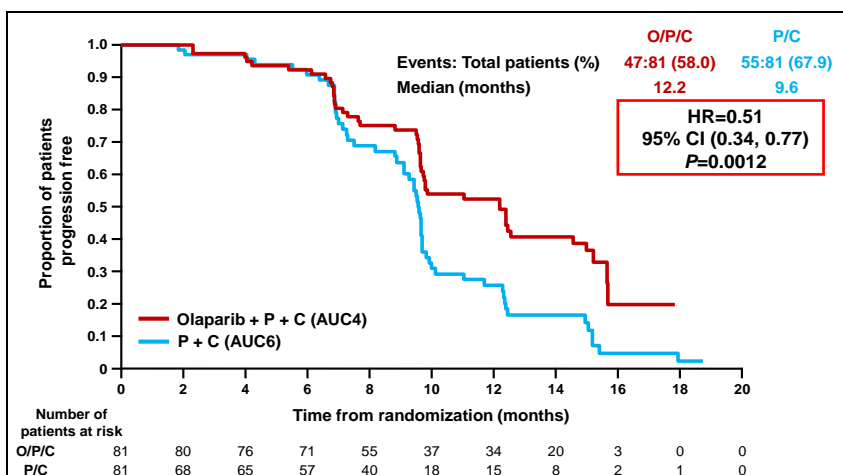


Figura 4. Supervivencia libre de progresión del Estudio 41.

- Estudio 12: fase II randomizado, olaparib versus doxorubicina liposomal pegilada (DLP), en la recaída del carcinoma de ovario asociado a mutación en BRCA y con intervalo libre de platino inferior a 12 meses (Kaye et al. J Clin Oncol 2012) (12)

En este estudio fueron incluidas 97 pacientes con mutación confirmada en BRCA1 o BRCA2 y con una recaída de un carcinoma de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que se hubiera producido en los 12 meses siguientes a la última quimioterapia con platino.

Fueron randomizadas 1:1:1 a Olaparib 200 mg dos veces al día (n=32), Olaparib 400 mg dos veces al día (n=32), o DLP 50 mg/m<sup>2</sup> cada 28 días (n=33). El objetivo principal fue la SLP.

Las características de las pacientes estaban equilibradas entre los tres brazos del estudio. Más de la mitad de las pacientes había recibido 3 o más líneas previas de quimioterapia.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP entre los tres brazos (mediana de 6.5 meses con Olaparib 200 mg, 8.8 meses con Olaparib 400 mg, y 7.1 meses con DLP), ni en la tasa de respuestas RECIST (25%, 31% y 18%, respectivamente). Sin embargo, cuando la respuesta por CA 125 (utilizando los criterios del Gynecologic Cancer Intergroup) fue mayor en el brazo de Olaparib 400 mg (56%) que en los otros dos (34% con olaparib 200 mg y 33% con DLP), HR 3.26 (IC95% 1.15-9.76), p=0.025. Estos datos deben ser interpretados con precaución al ser objetivos secundarios y no haberse realizado una corrección para análisis múltiples. No hubo diferencias en la SG.

- Estudio 42: fase II, un solo brazo, olaparib en la recaída de diversos tumores asociados a mutación en BRCA (Kaufman et al. J Clin Oncol 2015) (9)

La tasa de respuestas global, en el total de enfermos, fue del 26.2%. En las pacientes con recaída del cáncer de ovario fue del 31.1% (60 of 193; IC 95%: 24.6-38.1). Además otro 40% (IC 95%: 33.4-47.7) de las pacientes con cáncer de ovario tuvo una estabilización superior a 8 semanas. La mediana de duración de la respuesta fue de 225 días. No hubo diferencias en la tasa de respuestas entre pacientes con mutación en BRCA1 versus BRCA2.

#### **4.3.3. Evaluación de la validez de los ensayos y utilidad práctica de los resultados**

Olaparib, como tratamiento de mantenimiento tras finalizar la quimioterapia de la recaída platino-sensible en pacientes con mutación en BRCA, ha mostrado un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente muy relevante, incrementándose la SLP en un ensayo clínico fase II randomizado (Estudio 19), que ha sido corroborado en otro ensayo fase II randomizado (Estudio 41). De momento, no se ha observado impacto en la SG, aunque los resultados de estos estudios no están aún maduros y habrá que esperar a un tener un seguimiento más prolongado, aunque, por otro lado, el tamaño muestral del subanálisis de la población con mutación en BRCA del Estudio 19 parece demasiado pequeño para mostrar diferencias significativas en SG.

El estudio 42 es un ensayo clínico fase II de un solo brazo. La validez de un ensayo de este tipo por sí sólo es reducida, pero dado que el número de pacientes con recaída de cáncer de ovario fue importante, y mostró una tasa de respuestas significativas y de larga duración en un grupo de enfermas politratadas, aporta más evidencia acerca de la eficacia de Olaparib en pacientes con cáncer de ovario y mutación en BRCA.

A pesar de existir aún datos de ensayos fase III, estos resultados han supuesto una aprobación acelerada del fármaco por la EMA y FDA a la espera de que sean confirmados en ensayos fase III actualmente en marcha. La aprobación de la EMA está condicionada a que los resultados en el Estudio Solo-2 sean positivos, y la de la FDA a que tanto los resultados del Estudio Solo-2 como del Estudio Solo-3 sean positivos.

El estudio Solo-2 es un ensayo fase III, que recientemente ha finalizado su reclutamiento, realizado en pacientes con mutación en BRCA y recaída platino-sensible que están en respuesta a una quimioterapia con platino, con una randomización 2:1 entre Olaparib y placebo, como tratamiento de mantenimiento hasta progresión, con el objetivo primario de demostrar un incremento en SLP. El estudio Solo-3 es otro ensayo fase III, pendiente de iniciarse, que se llevará a cabo en pacientes con mutación en BRCA y recaída platino-sensible, que hayan recibido al menos dos líneas de platino previas, con una randomización 2:1 entre Olaparib y una quimioterapia elegida por el investigador, con el objetivo primario de demostrar un incremento en SLP.

La utilización de Olaparib como terapia de mantenimiento, tras conseguir una respuesta parcial o completa a la quimioterapia administrada en la recaída platino-sensible, mejorará sustancialmente la supervivencia libre de progresión de las enfermas con cáncer de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, asociado a mutación en BRCA. Los ensayos actualmente en marcha permitirán confirmar los resultados como terapia de mantenimiento, evaluar un posible beneficio en



supervivencia global, e investigar la posible superioridad de Olaparib frente a las terapias actualmente disponibles en enfermas politratadas con recaída platino-sensible. Su aceptable perfil de toxicidad permite la realización de un tratamiento de mantenimiento prolongado, lo que podría suponer un beneficio clínico muy importante para las pacientes con este subtipo de cáncer.

Hasta la fecha estas pacientes no tenían ninguna alternativa terapéutica una vez finalizada la quimioterapia de la recaída, y permanecían en seguimiento periódico hasta la detección de una nueva progresión tumoral.

#### **4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones**

No se han realizado meta-análisis ni revisiones sistemáticas sobre olaparib hasta la fecha.

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

Debido a la reciente aprobación del fármaco, aún no se incluyen recomendaciones al respecto en las guías de práctica clínica.

#### **4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación**

En cáncer de ovario no existen medicamentos aprobados como tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia en la recaída platino-sensible, ni tratamientos aprobados para pacientes que han recibido un mínimo de tres líneas previas.

Bevacizumab ha sido recientemente aprobado en la recaída platino sensible del cáncer de ovario, pero para ser utilizado junto con la quimioterapia y manteniéndolo hasta progresión, no exclusivamente como mantenimiento. Por este motivo, los resultados de SLP y SG no son comparables a los de Olaparib, ya que los del estudio de bevacizumab se analizan desde el inicio de la quimioterapia de la recaída.

#### **4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica**

##### **4.5.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales**

El posicionamiento de Olaparib en las dos principales agencias reguladoras internacionales (EMA y FDA) es diferente.

En la EMA ha sido aprobado como tratamiento de mantenimiento de la recaída platino-sensible del cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario, asociado a mutación en BRCA (germinal o somática), que se encuentre en respuesta parcial o completa tras concluir la quimioterapia basada en platino, especificándose que el tumor debe ser un carcinoma seroso (subtipo histológico que supone la gran mayoría de los asociados a mutación en BRCA).

En la indicación de la FDA, sin embargo, no se especifica que tenga que ser tratamiento de mantenimiento, aunque sí que las pacientes hayan recibido al menos tres líneas previas de quimioterapia (con la indicación de la EMA bastarían dos: la inicial y la de la recaída). No limita a ningún subtipo histológico, pero sólo incluye las mutaciones germinales de BRCA, que son las que actualmente se determinan en la mayoría de hospitales. La aprobación de Olaparib por la FDA ha sido simultánea a la aprobación del test diagnóstico de determinación de mutaciones en BRCA.

#### **4.5.2. Categorización**

Olaparib es un agente antineoplásico, que pertenece a un nuevo grupo terapéutico: inhibidores de la enzima PARP.

Está indicado por la EMA como tratamiento de mantenimiento de la recaída del cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, limitado a las siguientes condiciones:

- Recaída platino-sensible, es decir, que se haya producido con un intervalo libre de platino superior a 6 meses.
- Respuesta parcial o completa tras el reciente tratamiento con platino.
- Existencia de mutación BRCA (germinal y/o somática).

#### **4.5.3. Innovación**

Olaparib supone un gran avance innovador, ya que representa el primer fármaco de un nuevo grupo terapéutico, los inhibidores de la enzima PARP. Estos fármacos, como ya se ha explicado, actúan impidiendo uno de los mecanismos de reparación del ADN, y son especialmente eficaces en tumores que tienen alterada otra vía de reparación del ADN (la recombinación homóloga: DRH). El DRH ocurre en los pacientes portadores de mutaciones en BRCA, pero actualmente se conocen otras mutaciones o alteraciones moleculares que también ocasionan el DRH, lo que justifica que estos fármacos puedan ser útiles en algunos pacientes que no tienen mutación en BRCA.

Hasta la fecha, estos fármacos se han investigado principalmente en el cáncer de ovario y cáncer de mama, que son los tumores más frecuentemente asociados al

síndrome hereditario de mama y ovario, pero también se han comenzado a publicar estudios en otros tumores (próstata, páncreas, sarcoma de Ewing, etc).

#### **4.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado**

Olaparib tiene biomarcadores claramente definidos: la presencia de una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2. Actualmente, en la mayoría de los hospitales sólo se realiza la determinación de mutaciones de BRCA en línea germinal (en sangre periférica), pero según los resultados del Estudio 19 y la indicación aprobada por la EMA, también podría utilizarse Olaparib en pacientes en los que se haya identificado una mutación somática de BRCA (en el tumor).

Aunque el Estudio 19 muestra que el fármaco podría ser útil en pacientes con cáncer de ovario BRCA-*wild type*, de momento se ha decidido desarrollar el fármaco sólo en pacientes con BRCA-mutado, en las que el beneficio es mucho más relevante desde el punto de vista clínico. De hecho, el estudio confirmatorio Solo-2 y los estudios Solo-1 (que evalúa el mantenimiento con Olaparib vs placebo durante 2 años tras el fin de la primera línea de quimioterapia) y Solo-3 se están realizando sólo en pacientes con BRCA-mutado.

#### **4.5.5. Impacto desde el punto de vista médico**

Según los resultados del Estudio 19, el impacto que consigue Olaparib desde un punto de vista médico es muy importante, ya que pasa a cubrir un espacio terapéutico vacío hasta la fecha. Cuando se produce una recaída de un cáncer de ovario la curación no es posible. Actualmente el tratamiento consiste en una sucesión de líneas de quimioterapia con el objetivo de controlar la enfermedad y prolongar la supervivencia. En el momento que se consigue una respuesta a una quimioterapia, ésta suele suspenderse tras una serie de ciclos, ya que la mayoría de las enfermas no aguanta un tratamiento prolongado por la toxicidad acumulada (ni hay estudios que soporten esta indicación con la evidencia suficiente).

Por ello, la llegada de un fármaco como terapia de mantenimiento que consigue prolongar de manera sustancial la respuesta obtenida con la quimioterapia, sin deteriorar la calidad de vida, supondrá un cambio radical en la evolución y pronóstico de las enfermas con recaída de un cáncer de ovario asociado a mutación en BRCA.

El Estudio 42 nos indica que aproximadamente un 70% (31% de respuestas y 40% de estabilizaciones) de las pacientes con BRCA mutado y recaída politratada de un cáncer de ovario conseguirá un control de la enfermedad con Olaparib, lo que añade relevancia clínica a este fármaco.

Los ensayos fase III actualmente en marcha (Solo-1, Solo-2 y Solo-3) terminarán de posicionar (o no) el fármaco en pacientes con cáncer de ovario asociado a

mutación en BRCA, como terapia de mantenimiento tras primera línea o tras terapia de recaída platino-sensible, y/o como tratamiento de la recaída platino-sensible politratada.

#### 4.5.6. Coste oportunidad desde una vertiente clínica

Dado que las pacientes con recaída platino-sensible que han finalizado la quimioterapia no tienen otra alternativa terapéutica en esta situación, la no utilización de Olaparib podría suponer un detrimento sustancial en la evolución y probablemente en la supervivencia de las mismas. El resultado del Estudio 19, que mostró una reducción del riesgo relativo de progresión en un 82%, es de uno de los más relevantes desde el punto de vista clínico que se han observado en ensayos clínicos oncológicos.

#### 4.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia

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

Olaparib es un fármaco bien tolerado en general. La mayoría de los efectos adversos que se observaron en el Estudio 19 fueron grado 1-2. En la Tabla 5 se describe la toxicidad más frecuente, y la incidencia de toxicidad grave (grado 3-4). En los ensayos que se ha administrado concomitante a la quimioterapia, como en el Estudio 41, se ha observado que la toxicidad hematológica se incrementa, pero la indicación aprobada y su utilización será en monoterapia.

**Tabla 5. Toxicidad de Olaparib descrita en el Estudio 19**

	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Astenia</b>	48	6
<b>Anemia</b>	18	5
<b>Náuseas</b>	68	2
<b>Vómitos</b>	31	2
<b>Diarrea</b>	23	2
<b>Dolor abdominal</b>	18	1
<b>Cefalea</b>	18	0

En la Tabla 6 se muestran los efectos adversos graves (grado 3-4) obtenidos de todos los ensayos clínicos en los que se ha utilizado Olaparib a dosis de 400 mg cada 12 horas en monoterapia (3).

**Tabla 6. Toxicidad grado 3-4 de Olaparib en monoterapia en el conjunto de estudios**

	Total pacientes (%) N=735	Ca Ovario BRCA+ (%) N=397
<b>Toxicidad hematológica</b>	15.8	16.6
Anemia	11.4	12.8
Leucopenia	2.7	3.5
Neutropenia	2.9	3.3
Trombocitopenia	2.2	2.3
<b>Toxicidad GI</b>	14.3	16.1
Dolor abdominal	3.3	4
Obstrucción intest.	2	3.3
Nauseas	2.7	2.3
Vómitos	3.3	4
<b>Astenia</b>	7.1	7.3
<b>Disnea</b>	2.2	2.8

Existen dos eventos adversos poco frecuentes, pero que es importante señalar por su gravedad: el síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) y la neumonitis.

La incidencia de SMD/LMA en todos los pacientes que han recibido Olaparib es de un 0.73% (21 casos en 2866 pacientes), mientras que la incidencia dentro de los estudios randomizados es de un 0.4%. En los ensayo clínicos randomizados en cáncer de ovario con mutación en BRCA la incidencia es de 1.1% (6 casos en 546 pacientes) en las pacientes que recibieron Olaparib frente a un 0.6% en las que no lo recibieron (3)

La incidencia de neumonitis fue de 0.5% (10 casos), de los que 5 fallecieron por progresión de la enfermedad y 1 fue considerado como evento no grave (3).

#### 4.6.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

A continuación se describe la toxicidad del estudio 12, en el que se compararon dos dosis de Olaparib (200 mg y 400 mg 2 veces al día) con DLP.

<i>Toxicidad grado 3-4</i>	<i>Fármaco en investigación Olaparib 200 mg/12 h N (%)</i>	<i>Fármaco en investigación Olaparib 400 mg/12 h N (%)</i>	<i>Brazo control DLP 50 mg/M2 cada 28 días N (%)</i>
<b>HEMATOLÓGICA</b>			
- <b>Anemia</b>	2 (6%)	4 (13%)	0
- <b>Neutropenia</b>	0	0	0
- <b>Neutropenia febril</b>	0	0	0
- <b>Trombopenia</b>	0	0	0
<b>NO HEMATOLÓGICA</b>			
- <b>Astenia</b>	1 (3%)	3 (9%)	3 (9%)
- <b>Náuseas</b>	1 (3%)	2 (6%)	2 (6%)
- <b>Vómitos</b>	0	1 (3%)	1 (3%)
- <b>Diarrea</b>	0	0	2 (6%)
- <b>Dolor abdominal</b>	2 (6%)	0	2 (6%)
- <b>EPP</b>	0	0	12 (38%)
- <b>Estomatitis</b>	0	0	2 (6%)
- <b>Rash</b>	0	0	3 (9%)

#### 4.6.3. Poblaciones especiales

Olaparib todavía no ha sido evaluado adecuadamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por lo que no se recomienda su utilización si existen en grado moderado o severo (3).

## 5. CONCLUSIONES

La recaída del cáncer de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal supone una situación de incurabilidad, en la que el objetivo es prolongar la supervivencia de las enfermas, el intervalo libre de progresión tumoral y mejorar su calidad de vida. Actualmente los tratamientos disponibles consisten en diversas líneas de quimioterapia, que se van pautando en los diferentes momentos que se identifica una progresión tumoral.

Hasta la fecha no hay ninguna terapia exclusivamente de mantenimiento que haya demostrado eficacia en esta situación.

Olaparib es el primer fármaco de una nueva familia terapéutica, los inhibidores de PARP, que llega a la clínica. Ha demostrado un beneficio clínico estadísticamente significativo y clínicamente muy relevante (reducción del riesgo de progresión en un 82% e incremento de la mediana de SLP en casi 7 meses) en las pacientes con recaída platino-sensible de un cáncer de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que se encuentran en respuesta parcial o completa tras completar la quimioterapia con platino, y que presentan una mutación germinal o somática en BRCA. Estos resultados proceden de un ensayo fase II randomizado, y actualmente existe un ensayo fase III en marcha para confirmarlos, aunque por su relevancia han supuesto una aprobación acelerada del fármaco por la EMA para la citada población de enfermas.

Los resultados del Estudio 19 junto a los resultados del Estudio 42 han supuesto una aprobación acelerada por la FDA pero para una indicación diferente a la solicitada y a la aprobada por EMA: como tratamiento en monoterapia de la recaída del cáncer de ovario asociado a mutación en BRCA y que haya recibido un mínimo de tres líneas de tratamiento previas.

## 6. RECOMENDACIONES FINALES

En base a los datos que han sido detallados previamente, Olaparib debería ser autorizado para el tratamiento de las pacientes con una recaída de un cáncer de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que cumplan las siguientes condiciones:

- Intervalo libre de platino en la última recaída superior a 6 meses
- Respuesta parcial o completa a la terapia con platino pautada en la última recaída
- Existencia de una mutación de BRCA1 o BRCA 2 (germinal o somática)

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Farmer H1, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917-21.
2. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005;434:913-7.
- 3.[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003726/WC500180154.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003726/WC500180154.pdf)
- 4.[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/206162Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206162Orig1s000SumR.pdf)
5. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123-34.
6. Bundred N, Gardovskis J, Jaskiewicz J, et al. Evaluation of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the PARP inhibitor olaparib: a phase I multicentre trial in patients scheduled for elective breast cancer surgery. *Invest New Drugs* 2013;31:949-58.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609-15.
8. 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.
9. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250.
10. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010; 376:245-51.
11. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011;12:852-61.
12. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:372-9.
13. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014 Dec 3. pii: S1470-2045(14)71135-0. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71135-0. [Epub ahead of print].



14. 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.

#### **8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES**

El autor de este informe ha recibido remuneración de AstraZeneca Farmacéutica Spain S.A. por su participación en *advisory board* y *symposium*.

#### **9. ALEGACIONES**

#### **10. ANEXOS**