

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lynparza 100 mg comprimate filmate

Lynparza 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

Lynparza 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține olaparib 100 mg.

Lynparza 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține olaparib 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 0,24 mg de sodiu în fiecare comprimat de 100 mg și 0,35 mg de sodiu în fiecare comprimat de 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate).

Lynparza 100 mg comprimate filmate

Comprimate ovale, bi-convexe, de culoare galbenă până la galben închis, gravate cu 'OP100' pe o parte și netede pe cealaltă parte.

Lynparza 150 mg comprimate filmate

Comprimate ovale, bi-convexe, de culoare verde până la verde/gri, gravate cu 'OP150' pe o parte și netede pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carcinom ovarian

Lynparza este indicat în monoterapie ca:

- tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară în stadiu avansat (stadiile FIGO III și IV) cu mutație *BRCA1/2* (germinală și/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie.
- tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt recidivat, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

Lynparza în asociere cu bevacizumab este indicat:

- ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt în stadiu avansat (stadiile III și IV FIGO), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea primei linii de tratament cu chimioterapie pe bază de platină în combinație cu bevacizumab și tumori cu status pozitiv

pentru deficitul de recombinare omologă (DRO), definit fie ca mutație *BRCA1/2* și/sau instabilitate genomică (vezi pct. 5.1).

Neoplasm mamar

Lynparza este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu mutații germinale ale genei *BRCA1/2*, cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ. Pacienții trebuiau să fi fost tratați anterior cu antraciclina și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente (vezi pct. 5.1).

Pacienții cu neoplasm mamar cu receptori hormonali (RH) prezenți trebuie, de asemenea, să fi prezentat progresie în timpul sau după un tratament endocrin anterior sau să nu aibă indicație pentru tratament endocrin.

Adenocarcinom pancreatic

Lynparza este indicat în monoterapie ca tratament de întreținere la pacienții adulți cu adenocarcinom pancreatic metastatic care prezintă mutații *BRCA1/2* germinale și care nu a progresat după minim 16 săptămâni de regim de chimioterapie de prima linie pe bază de platină.

Cancer de prostată

Lynparza este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic și mutație *BRCA1/2* (germinală și/sau somatică), care prezintă progresie după tratamentul anterior care a inclus un agent hormonal nou.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lynparza trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în administrarea tratamentului antineoplazic.

Selecția pacienților

Tratament de întreținere de primă linie în carcinomul ovarian avansat cu mutație BRCA:

Înainte de inițierea tratamentului cu Lynparza ca tratament de întreținere de primă linie la pacienți cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, trebuie să existe confirmarea prezenței unei mutații patogene sau potențial patogene germinale și/sau somatice a genei pentru susceptibilitate la neoplasmul mamar (*BRCA*) 1 sau 2, utilizând o metodă validată de testare.

Tratament de întreținere în carcinomul ovarian recidivat, sensibil la medicamente pe bază de platină:

Nu este necesară testarea *BRCA1/2* înainte de inițierea Lynparza în monoterapie, ca tratament de întreținere la pacienții cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt recidivat, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată care prezintă răspuns complet sau parțial la terapia cu medicamente pe bază de platină.

Prima linie de tratament de întreținere în combinație cu bevacizumab în cancerul ovarian în stadiu avansat cu status DRO pozitiv:

Înainte de inițierea tratamentului cu Lynparza în asociere cu bevacizumab ca tratament de întreținere de primă linie la pacienți cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, trebuie să existe confirmarea statusului DRO pozitiv, definit fie prin mutație patogenă sau potențial patogenă *BRCA1/2* și/sau instabilitate genomică, utilizând o metodă validată de testare (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu neoplasm mamar în stadiu metastatic, cu mutație gBRCA1/2, HER2 negativ:

Înainte de inițierea tratamentului cu Lynparza, la pacienții cu neoplasm mamar local avansat sau în stadiu metastatic cu mutație germinală a genei pentru susceptibilitate la neoplasmul mamar (*gBRCA1/2*) fără receptori pentru factorul de creștere epidermal 2 (HER2 negativ) trebuie să existe

confirmarea unei mutații *gBRCA1/2* patogene sau potențial patogene. Statusul mutației *gBRCA1/2* trebuie determinat de un laborator cu experiență, care utilizează o metodă validată de testare. În prezent nu sunt disponibile date care să demonstreze validarea clinică a testării din tumoră pentru detectarea mutațiilor *BRCA1/2* în neoplasmul mamar.

Tratamentul de întreținere de primă linie în adenocarcinomul pancreatic metastatic cu mutații gBRCA:

Înainte de inițierea tratamentului cu Lynparza pentru tratamentul de întreținere de primă linie în adenocarcinomul pancreatic metastatic cu mutații germinale ale genelor *BRCA1/2*, pacienții trebuie să aibă confirmarea unei mutații a genelor *gBRCA1/2* patogene sau potențial patogene. Statusul mutației *gBRCA1/2* trebuie determinat de un laborator cu experiență, care utilizează o metodă validată de testare. În prezent nu sunt disponibile date care să demonstreze validarea clinică a testării din tumoră pentru detectarea mutațiilor *BRCA1/2* în adenocarcinomul pancreatic.

Cancer de prostată rezistent la castrare, în stadiu metastatic, cu mutație BRCA1/2:

Înainte de inițierea tratamentului cu Lynparza în cancerul de prostată rezistent la castrare, în stadiu metastatic (CPRCm) cu mutație *BRCA1/2*, pacienții trebuie să aibă confirmarea unei mutații patogene sau potențial patogene a genelor *BRCA1/2* (utilizând fie ADN tumoral sau o probă de sânge) (vezi pct. 5.1). Statusul mutației *BRCA1/2* trebuie determinat de un laborator cu experiență, care utilizează o metodă validată de testare.

Consilierea genetică a pacienților cu mutații *BRCA1/2* trebuie făcută în acord cu reglementările locale.

Doze

Lynparza este disponibil sub formă de comprimate de 100 mg și 150 mg.

Doza recomandată de Lynparza în monoterapie sau în asociere cu bevacizumab este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. Comprimatele de 100 mg sunt disponibile pentru reducerea dozei.

Lynparza în monoterapie

Pacientele cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt recidivat, sensibil la medicamente pe bază de platină, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapia pe bază de platină trebuie să înceapă tratamentul cu Lynparza nu mai târziu de 8 săptămâni de la primirea ultimei doze de tratament cu medicamente pe bază de platină.

Lynparza în asociere cu bevacizumab

Atunci când Lynparza este utilizat în asociere cu bevacizumab în tratamentul de întreținere de primă linie în carcinom ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară după finalizarea primei linii de chimioterapie pe bază de platină împreună cu bevacizumab, doza de bevacizumab este 15 mg/kg la intervale de 3 săptămâni. Vă rugăm să consultați informațiile complete despre produsul bevacizumab (vezi pct. 5.1).

Durata tratamentului

Tratament de întreținere de primă linie în carcinomul ovarian avansat cu mutație BRCA:

Pacientele pot continua tratamentul până la progresia radiologică a bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 2 ani dacă nu există dovada radiologică a bolii după 2 ani de tratament. Pacientele cu dovezi ale bolii la 2 ani, care în opinia medicului curant pot beneficia de continuarea tratamentului, pot fi tratate mai mult de 2 ani.

Tratament de întreținere în carcinomul ovarian recidivat, sensibil la medicamente pe bază de platină:

Pentru pacientele cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt recidivat, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată, sensibile la medicamente pe bază de platină, se recomandă ca

tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

Tratament de întreținere de primă linie în carcinomul ovarian avansat, cu status DRO pozitiv, în asociere cu bevacizumab:

Pacientele pot continua tratamentul cu Lynparza până la progresia radiologică a bolii, toxicitate inacceptabilă sau pe o perioadă de până la 2 ani dacă nu există dovada prezenței radiologice a bolii după 2 ani de tratament. Pacientele cu dovada prezenței bolii la 2 ani pot continua tratamentul mai mult de 2 ani, dacă, în opinia medicului curant, ar putea obține în continuare beneficii de la tratamentul cu Lynparza. Vă rugăm să consultați informațiile despre produsul bevacizumab pentru durata globală de tratament de maxim 15 luni, inclusiv perioadele în combinație cu chimioterapie sau ca tratament de întreținere (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu neoplasm mamar în stadiu metastatic, cu mutație gBRCA1/2, HER2 negativ:

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul de întreținere de primă linie în adenocarcinomul pancreatic metastatic cu mutație a genelor gBRCA:

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

Cancer de prostată rezistent la castrare, în stadiu metastatic, cu mutație BRCA1/2:

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă. Castrarea medicală cu analog al hormonului eliberator al hormonului luteinizant (LHRH) trebuie continuată în timpul tratamentului la pacienții fără castrare chirurgicală.

Nu există date de eficacitate și siguranță privind reluarea tratamentului de întreținere cu Lynparza după prima recidivă sau după următoarele la pacientele cu carcinom ovarian sau privind reluarea tratamentului la pacienții cu cancer mamar (vezi pct. 5.1).

Diferențe importante între dozele de Lynparza comprimate și capsule

Lynparza comprimate (100 mg și 150 mg) nu trebuie înlocuite cu Lynparza capsule (50 mg) folosind raportul 1 miligram per 1 miligram din cauza diferențelor referitoare la doze și biodisponibilitate ale fiecărei forme farmaceutice. Prin urmare, trebuie urmate recomandările specifice de calculare a dozei pentru fiecare formă farmaceutică.

Omiterea unei doze

În cazul omiterii unei doze de Lynparza, se va administra următoarea doză în mod normal, conform schemei terapeutice.

Ajustarea dozei pentru reacții adverse

Administrarea poate fi întreruptă pentru tratamentul reacțiilor adverse, precum greață, vărsături, diaree și anemie și poate fi luată în considerare scăderea dozei (vezi pct. 4.8).

Scăderea recomandată a dozei este la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg).

Dacă este necesară scăderea suplimentară a dozei, atunci se recomandă scăderea la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

Ajustările dozei în cazul administrării concomitente cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A

Nu este recomandată utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A și trebuie luată în considerare medicația alternativă. Dacă un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A trebuie administrat concomitent, scăderea recomandată a dozei de Lynparza este până la 100 mg (un comprimat de 100 mg) administrate de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 200 mg). Dacă un inhibitor moderat al izoenzimei CYP3A trebuie administrat concomitent, scăderea

recomandată a dozei de Lynparza este până la 150 mg (un comprimat de 150 mg) administrate de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 300 mg) (vezi pct 4.4 și 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 31 și 50 ml/min), doza recomandată de Lynparza este de 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg) (vezi pct. 5.2).

Lynparza poate fi administrat la pacienți cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 51-80 ml/min) fără modificarea dozei.

Lynparza nu este recomandat pacienților cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min) întrucât eficacitatea și farmacocinetica nu au fost studiate la acești pacienți. Lynparza poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă doar dacă beneficiul depășește riscul potențial, iar funcția renală a pacienților și reacțiile adverse trebuie monitorizate cu atenție.

Insuficiență hepatică

Lynparza poate fi administrat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B Child-Pugh) fără ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2). Lynparza nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranța și farmacocinetica nu au fost studiate la acești pacienți.

Pacienți aparținând altei rase decât celei albe

Datele disponibile de la pacienți aparținând altei rase decât celei albe sunt limitate. Totuși, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de rasă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Lynparza la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Lynparza este destinat pentru administrare orală.

Comprimatele de Lynparza trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, zdrobite, dizolvate sau divizate. Comprimatele de Lynparza pot fi luate indiferent de orarul meselor.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Alăptare în timpul tratamentului și 1 lună după ultima doză (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitate hematologică

A fost raportată toxicitate hematologică la pacienții tratați cu Lynparza, inclusiv diagnostic clinic și/sau rezultate de laborator care să indice anemie, neutropenie, trombocitopenie și limfopenie în general ușoare sau moderate (grad 1 sau 2 CTCAE). Pacienții nu trebuie să înceapă tratamentul cu Lynparza decât după remiterea toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior

(valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor trebuie să fie $\leq$ grad 1 CTCAE). Se recomandă testarea inițială, urmată de monitorizare lunară prin efectuarea hemoleucogramei complete în primele 12 luni de tratament și periodic după aceea pentru monitorizarea modificărilor semnificative clinic ale oricăror parametri, pe perioada terapiei (vezi pct. 4.8).

Dacă apar toxicități hematologice severe sau dependență de transfuzii sangvine, tratamentul cu Lynparza trebuie întrerupt și trebuie efectuate testele hematologice adecvate. Dacă valorile anormale ale parametrilor sangvini se mențin timp de 4 săptămâni după întreruperea administrării Lynparza, se recomandă analiza măduvei osoase și/sau analiza citogenetică sangvină.

Sindrom mielodisplazic/Leucemie mieloidă acută

În studiile clinice, incidența generală a sindromului mielodisplazic/leucemiei mieloidă acute (SMD/LMA) la pacienții tratați cu Lynparza în monoterapie, inclusiv în perioada de urmărire pentru supraviețuirea de lungă durată a fost $<1,5\%$, cu incidența mai mare la paciențele cu cancer ovarian recidivat cu mutație *BRCA*, sensibil la medicamente pe bază de platină, cărora li s-au administrat cel puțin două linii anterioare de tratament cu chimioterapie pe bază de platină și care au fost monitorizate pe o perioadă de până la 5 ani (vezi pct. 4.8). Majoritatea evenimentelor au fost letale. Durata terapiei cu olaparib la pacienții care au dezvoltat SMD/LMA a variat de la <6 luni la >4 ani.

Dacă se suspectează SMD/LMA, pacientul trebuie trimis la un medic hematolog pentru investigații suplimentare, inclusiv analiza măduvei osoase și recoltarea de probe de sânge pentru analize citogenetice. Dacă după investigarea toxicității hematologice prelungite, se confirmă prezența SMD/LMA, se recomandă întreruperea administrării Lynparza și utilizarea tratamentului corespunzător.

Pneumonită

Pneumonita, inclusiv evenimente letale, a fost raportată la $<1,0\%$ dintre pacienții tratați cu Lynparza în studiile clinice. Cazurile de pneumonită nu au avut caracteristici consistente și au fost influențate de anumiți factori predispozanți (tumoră primară și/sau metastaze la nivel pulmonar, afectare pulmonare subiacentă, fumat în antecedente și/sau regim anterior cu chimioterapie și radioterapie). Dacă pacienții prezintă simptome noi sau agravarea simptomelor respiratorii, precum dispnee, tuse și febră sau dacă se observă o modificare la radiografia toracică, tratamentul cu Lynparza trebuie întrerupt și trebuie luate măsuri imediate. Dacă pneumonita se confirmă, tratamentul cu Lynparza trebuie oprit și pacientul tratat corespunzător.

Toxicitate embriofetală

Având în vedere mecanismul de acțiune (inhibare PARP), Lynparza ar putea determina afectare fetală atunci când se administrează în timpul sarcinii. Studiile non-clinice la șobolani au arătat că olaparib determină reacții adverse asupra supraviețuirii embriofetale și induce apariția unor malformații majore fetale la o valoare mai mică de expunere decât cel anticipat să se producă în urma administrării dozei recomandate la om, de 300 mg de două ori pe zi.

Sarcină/contracepție

Lynparza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Femeile la vârstă fertilă trebuie să utilizeze două metode sigure de contracepție în timpul tratamentului și o lună după administrarea ultimei doze de Lynparza. Se recomandă utilizarea a două metode complementare de contracepție, cu eficiență înaltă. Pacienții de sex masculin și partenerii lor aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului și 3 luni după administrarea ultimei doze de Lynparza (vezi pct. 4.6).

Interacțiuni

Administrarea Lynparza concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Dacă un inhibitor puternic sau moderat al izoenzimei CYP3A trebuie să fie administrat concomitent, trebuie redusă doza de Lynparza (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Nu se recomandă administrarea Lynparza concomitent cu inductori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A. În situația în care un pacient în tratament cu Lynparza necesită tratament cu un inductor puternic sau moderat al izoenzimei CYP3A, medicul prescriptor trebuie să fie conștient că eficacitatea Lynparza poate fi redusă semnificativ (vezi pct. 4.5).

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per 100 mg sau 150 mg comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Studiile clinice cu olaparib în asociere cu alte medicamente antineoplazice, inclusiv cu medicamente cu acțiune la nivelul ADN-ului, indică potențarea și prelungirea toxicității mielosupresive. Doza recomandată pentru Lynparza în monoterapie nu este potrivită pentru administrarea în combinație cu medicamente antineoplazice cu acțiune mielosupresivă.

Combinația olaparib cu vaccinuri sau medicamente imunosupresoare nu a fost studiată. Prin urmare, este necesară precauție dacă aceste medicamente sunt administrate în asociere cu Lynparza, iar pacienții trebuie atent monitorizați.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectul altor medicamente asupra olaparib

CYP3A4/5 sunt izoenzimele responsabile mai ales pentru clearance-ul metabolic al olaparib.

Un studiu clinic care a evaluat impactul itraconazol, un inhibitor cunoscut al izoenzimei CYP3A, a arătat că administrarea concomitentă cu olaparib a crescut valoarea medie a C_{max} a olaparib cu 42% (90% ÎI: 33-52%) și valoarea medie a ASC cu 170% (90% ÎI: 144-197%). De aceea, inhibitorii puternici cunoscuți (de exemplu, itraconazol, telitromicină, claritromicină, inhibitorii proteazei amplificați cu ritonavir sau cobicistat, boceprevir, telaprevir) sau moderați (de exemplu, eritromicină, diltiazem, fluconazol, verapamil) ai acestei izoenzime nu sunt recomandați în asociere cu Lynparza (vezi pct. 4.4). Dacă trebuie administrați concomitent inhibitori puternici sau moderați de CYP3A, doza de Lynparza trebuie redusă. Scăderea recomandată a dozei de Lynparza este de până la 100 mg de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 200 mg) cu un inhibitor puternic CYP3A sau 150 mg administrate de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 300 mg) cu un inhibitor moderat al izoenzimei CYP3A (vezi pct. 4.2 și 4.4). De asemenea, nu este recomandat consumul sucului de grapefruit în timpul tratamentului cu Lynparza, deoarece este un inhibitor CYP3A.

Un studiu clinic care a evaluat impactul rifampicinei, un inductor cunoscut al CYP3A, a arătat că administrarea concomitentă cu olaparib a scăzut C_{max} medie a olaparib cu 71% (90% ÎI: 76-67%) și ASC medie cu 87% (90% ÎI: 89-84%). Prin urmare, inductorii puternici cunoscuți ai acestei izoenzime (de exemplu, fenitoină, rifampicină, rifapentină, carbamazepină, nevirapină, fenobarbital și sunătoare) nu sunt recomandați în administrare concomitentă cu Lynparza, deoarece este posibil ca eficacitatea Lynparza să fie semnificativ redusă. Amploarea efectului inductorilor moderați sau puternici (de exemplu, efavirenz, rifabutină) asupra expunerii la olaparib nu este stabilită, prin urmare, nu este recomandată nici administrarea Lynparza concomitent cu aceste medicamente (vezi pct. 4.4).

Efectul olaparib asupra altor medicamente

Olaparib inhibă CYP3A4 *in vitro* și se anticipează că *in vivo* are un efect de inhibare ușoară a CYP3A. De aceea, se recomandă prudență atunci când substraturi sensibile la izoenzima CYP3A sau substraturi cu indice terapeutic îngust (de exemplu, simvastatină, cisapridă, ciclosporină, alcaloizi de ergotamină, fentanil, pimoziid, sirolimus, tacrolimus și quetiapină) se administrează în combinație cu olaparib. Se recomandă monitorizare clinică adecvată la pacienții cărora li s-au administrat substraturi ale izoenzimei CYP3A cu indice terapeutic îngust concomitent cu olaparib.

Inducția izoenzimelor CYP1A2, 2B6 și 3A4 a fost demonstrată *in vitro*, fiind foarte probabil ca izoenzima CYP2B6 să fie indusă la un nivel relevant clinic. De asemenea, nu se poate exclude potențialul olaparib de a acționa ca inductor asupra izoenzimelor CYP2C9, CYP2C19 și P-gp. Prin urmare, olaparib în administrare concomitentă cu alte substanțe ar reduce expunerea la substraturile acestor enzime metabolice și proteine de transport. Eficiența unor contraceptive hormonale poate fi redusă dacă se administrează concomitent cu olaparib (vezi pct. 4.4 și 4.6).

In vitro, olaparib inhibă transportorul de eflux P-gp ($IC_{50}=76\text{ }\mu\text{M}$), astfel nu se poate exclude faptul că olaparib poate cauza interacțiuni medicamentoase relevante clinic cu substraturile P-gp (de exemplu, simvastatină, pravastatină, dabigatran, digoxină și colchicină). Este recomandată monitorizarea clinică corespunzătoare la pacienții cărora li se administrează concomitent acest tip de medicamente.

In vitro, olaparib s-a dovedit a fi un inhibitor al BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 și MATE2K. Nu se poate exclude faptul că olaparib poate crește expunerea la substraturile BCRP (de exemplu, metotrexat, rosuvastatină), OATP1B1 (de exemplu, bosentan, glibenclamidă, repaglinidă, statine și valsartan), OCT1 (de exemplu, metformin), OCT2 (de exemplu, creatinină serică), OAT3 (de exemplu, furosemid și metotrexat), MATE1 (de exemplu, metformin) și MATE2K (de exemplu, metformin). În special, se recomandă precauție dacă Lynparza se administrează în asociere cu orice statină.

Administrare concomitentă cu anastrozol, letrozol și tamoxifen

A fost realizat un studiu clinic pentru a evalua administrarea concomitentă a olaparib cu anastrozol, letrozol sau tamoxifen. Nu a fost observată nicio interacțiune semnificativă cu anastrozol sau letrozol, dar tamoxifen a redus expunerea la olaparib cu 27%. Relevanța clinică a acestui efect nu este cunoscută. Olaparib nu influențează farmacocinetica tamoxifen.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu Lynparza și nu trebuie să fie gravide la începutul tratamentului. Trebuie efectuat un test de sarcină la toate femeile aflate la vârsta fertilă înainte de începerea tratamentului și apoi regulat pe toată perioada de tratament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze două metode contraceptive sigure pe perioada tratamentului și 1 lună după ultima doză de Lynparza, cu excepția situației în care se alege abstinanța ca formă de contracepție (vezi pct. 4.4). Se recomandă utilizarea a două metode complementare de contracepție, cu eficiență înaltă.

Întrucât nu poate fi exclus faptul că olaparib poate reduce expunerea la substraturile izoenzimei CYP2C9 prin enzimele de inducție, eficacitatea unor contraceptive hormonale poate fi redusă dacă se administrează concomitent cu olaparib. Prin urmare, este recomandată adăugarea unei metode non-hormonale de control al sarcinii în timpul tratamentului (vezi pct. 4.5). La femeile cu neoplazii hormono-dependente, trebuie avute în vedere două metode contraceptive non-hormonale.

Contracepția la pacienții de sex masculin

Nu se cunoaște dacă olaparib sau metabolizii acestuia se găsesc în lichidul seminal. Pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze prezervativ în timpul tratamentului și 3 luni după administrarea ultimei doze de Lynparza când întrețin relații sexuale cu o femeie gravidă sau cu o femeie la vârstă fertilă. De asemenea, partenerii pacienților trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficiență înaltă dacă sunt la vârstă fertilă (vezi pct 4.4). Pacienții nu trebuie să doneze lichid seminal în timpul tratamentului și 3 luni după administrarea ultimei doze de Lynparza.

Sarcina

Studiile la animale au arătat efecte de toxicitate asupra funcției de reproducere, incluzând efecte teratogene grave și efecte asupra supraviețuirii embriofetale la șoareci la expuneri maternelle sistemice mai mici decât dozele terapeutice la om (vezi pct. 5.3). Nu există date privind utilizarea olaparib la femei gravide, totuși, pe baza modului de acțiune al olaparib, Lynparza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârstă fertilă care nu folosesc o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și 1 lună după administrarea ultimei doze de Lynparza (vezi paragraful anterior: „Femei aflate la vârstă fertilă/contracepția la femei” pentru informații suplimentare asupra controlului și testării sarcinii).

Alăptarea

Nu există studii despre excreția olaparib în laptele matern la animale. Nu se cunoaște dacă olaparib sau metabolizii săi sunt excretați în laptele matern la om. Administrarea Lynparza este contraindicată în timpul alăptării și timp de o lună după administrarea ultimei doze, date fiind proprietățile farmacologice (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea. În studiile la animale nu s-au observat efecte asupra concepției dar au existat efecte adverse asupra supraviețuirii embriofetale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lynparza are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții care utilizează Lynparza pot prezenta fatigabilitate, astenie sau amețeli. În cazul pacienților care prezintă aceste simptome se recomandă supraveghere atentă atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul datelor de siguranță

Lynparza s-a asociat cu reacții adverse în general de severitate ușoară sau moderată (CTCAE grad 1 sau 2), care nu au necesitat în general oprirea tratamentului. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) observate în studiile clinice la pacienți cărora li s-a administrat Lynparza în monoterapie au fost greață, fatigabilitate, anemie, vărsături, diaree, scăderea apetitului alimentar, cefalee, disgeuzie, tuse, neutropenie, dispnee, amețeli, dispepsie, leucopenie și trombocitopenie.

Reacțiile adverse de grad ≥ 3 care au apărut la $>2\%$ dintre pacienți au fost anemie (16%), neutropenie (5%), fatigabilitate/astenie (5%), leucopenie (3%) și trombocitopenie (3%).

Reacțiile adverse care au determinat cel mai frecvent întreruperea administrării și/sau reducerea dozei au fost anemia (16,7%), vărsăturile (6,3%), greața (6,2%), fatigabilitate/astenie (6,1%) și neutropenie (6,0%). Reacțiile adverse care au determinat cel mai frecvent întreruperea definitivă a tratamentului au fost anemia (1,7%), trombocitopenia (0,8%), fatigabilitatea/astenia (0,7%) și greața (0,7%).

Atunci când Lynparza este utilizat în asociere cu bevacizumab, profilul de siguranță este în general consistent cu cel al terapiilor individuale.

Reacțiile adverse au condus la întreruperea administrării și/sau reducerea dozei de olaparib la 57,4% dintre pacienți atunci când a fost utilizat în combinație cu bevacizumab și au determinat întreruperea definitivă a tratamentului cu olaparib/bevacizumab și placebo/bevacizumab la 20,4% și, respectiv, 5,6% dintre pacienți. Reacțiile adverse care au determinat cel mai frecvent întreruperea administrării și/sau reducerea dozei au fost anemia (20,6%) și greața (7,5%). Reacțiile adverse care au determinat cel mai frecvent întreruperea definitivă a tratamentului au fost anemia (3,6%), greața (3,4%) și fatigabilitatea/astenia (1,5%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță se bazează pe datele cumulate de la 2901 de pacienți cu tumori solide tratate cu Lynparza în monoterapie în studiile clinice în doza recomandată.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice la pacienți cărora li s-a administrat Lynparza în monoterapie și expunerea la Lynparza este cunoscută. Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 1 în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și termenul preferat MedDRA. În cadrul fiecărei categorii din clasificarea pe aparate, sisteme și organe, termenii preferați sunt enumerați în ordinea descărcătoare a frecvenței și apoi în ordine descrescătoare a gravității. Frecvența de apariție a reacțiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Lista tabelară a reacțiilor adverse

	Reacții adverse	
Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE	Frecvența reacțiilor de grad CTCAE 3 și peste
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente Sindrom mielodisplazic/Leucemie mieloidă acută	Mai puțin frecvente Sindrom mielodisplazic/Leucemie mieloidă acută
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente Anemie ^a , Neutropenie ^a , Trombocitopenie ^a , Leucopenie ^a Frecvente , Limfopenie ^a	Foarte frecvente Anemie ^a Frecvente Neutropenie ^a , Trombocitopenie ^a , Leucopenie ^a Mai puțin frecvente Limfopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente Hipersensibilitate ^a , Angioedem*	Rare Hipersensibilitate ^a
Tulburări de metabolism și nutriție	Foarte frecvente Scăderea apetitului alimentar	Mai puțin frecvente Scăderea apetitului alimentar
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente Amețeli, Cefalee, Disgeuzie	Mai puțin frecvente Amețeli, Cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente Tuse ^a , Dispnee ^a	Frecvente Dispnee ^a Mai puțin frecvente Tuse ^a
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente Vărsături, Diaree, Greață, Dispepsie Frecvente Stomatită ^a , Durere la nivelul abdomenului superior	Frecvente Vărsături, Diaree, Greață Mai puțin frecvente Stomatită ^a , Durere la nivelul abdomenului superior Rare Dispepsie

	Reacții adverse	
Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE	Frecvența reacțiilor de grad CTCAE 3 și peste
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente Erupție cutanată tranzitorie ^a Mai puțin frecvente Dermatită ^a , Rare Eritem nodos	Mai puțin frecvente Erupție cutanată tranzitorie ^a
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente Fatigabilitate (inclusiv astenie)	Frecvente Fatigabilitate (inclusiv astenie)
Investigații diagnostice	Frecvente Creșterea creatininei sangvine Mai puțin frecvente Creșterea volumului eritrocitar mediu ^b	Mai puțin frecvente Creșterea creatininei sangvine

^a Anemia include termenii preferați anemie, anemie macrocitară, eritropenie, scăderea hematocritului, scăderea hemoglobinei, anemie normocromă, anemie normocromă normocitară, anemie normocitară și scăderea numărului eritrocitelor; Neutropenia include termenii preferați agranulocitoză, neutropenie febrilă, scăderea numărului de neutrofile, granulocitopenie, neutropenie idiopatică, neutropenie, infecție cu neutropenie, sepsis cu neutropenie și scăderea numărului de neutrofile; Trombocitopenia include termenii preferați scăderea numărului de plachete sangvine, scăderea producției de plachete sangvine, reducerea numărului de trombocite și trombocitopenie; Leucopenia include termenii preferați leucopenie și scăderea numărului de leucocite; Limfopenia include termenii preferați scăderea numărului de limfocite B, limfopenie și scăderea numărului de limfocite T; Tusea include termenii preferați tuse și tuse productivă; Hipersensibilitatea include termenii preferați hipersensibilitate medicamentoasă și hipersensibilitate; Dispneea include termenii preferați dispnee și dispnee de efort; Stomatita include termenii preferați ulcer aftos, ulceratii bucale și stomatită; Erupția cutanată tranzitorie include termenii preferați erupție exfoliativă, eritem generalizat, erupție cutanată tranzitorie, erupție eritematoasă, erupție generalizată, erupție maculară, erupție maculo-papulară, erupție papulară și erupție pruriginoasă; Dermatita include termenii preferați dermatită, dermatită alergică și dermatită exfoliativă.

* Așa cum s-a observat după punerea pe piață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicitate hematologică

Anemia și alte toxicități hematologice sunt în general de grad redus (CTCAE grad 1 sau 2), cu toate că există și raportări cu grad 3 CTCAE sau mai mare. Anemia a fost cea mai frecventă reacție adversă cu grad ≥ 3 CTCAE raportată în studiile clinice. Timpul mediu de apariție a anemiei a fost de aproximativ 4 săptămâni (aproximativ 7 săptămâni pentru evenimente cu grad ≥ 3 CTCAE). Anemia a fost abordată terapeutic prin întreruperi ale și reduceri ale dozei (vezi pct. 4.2) și când a fost cazul prin transfuzii de sânge. În studiile clinice cu medicația sub formă de comprimate, incidența anemiei a fost de 39,2% (cu grad ≥ 3 CTCAE 17,2%) și incidența întreruperilor, reducerilor și opririi dozei în cazurile de anemie a fost de 17,8%, 11,1% și respectiv 2,2%; 21,5% dintre pacienții tratați cu olaparib au avut nevoie de una sau mai multe transfuzii de sânge. A fost demonstrată o relație de tip expunere-răspuns între olaparib și scăderea hemoglobinei. În studiile clinice cu Lynparza, incidența reacțiilor adverse cu grad ≥ 2 CTCAE se modifică față de momentul inițial (în sensul scăderii) cu 20% în ceea ce privește hemoglobina, 20% a numărului absolut al neutrofilelor, 5% a plachetelor sangvine, 30% a limfocitelor și 20% a leucocitelor (toate % sunt aproximative).

Incidența creșterii volumului eritrocitar mediu de la scăzut sau normal la momentul inițial la valori peste LSN a fost aproximativ 68%. Nivelurile au revenit la normal după întreruperea tratamentului și aparent nu au avut nicio consecință clinică.

Se recomandă testare inițială, urmată de monitorizare lunară prin hemoleucogramă completă în primele 12 luni de tratament și periodic după aceea pentru monitorizarea modificărilor semnificative clinic ale tuturor parametrilor pe perioada tratamentului, care ar putea determina necesitatea întreruperii administrării sau scăderea dozei și/sau continuarea tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Sindrom mielodisplazic/Leucemie mieloidă acută

SMD/LMA sunt reacții adverse grave care au apărut mai puțin frecvent în cadrul studiilor clinice cu administrare în monoterapie, în doză terapeutică, pentru toate indicațiile terapeutice (0,4%). Incidența a fost de 0,5% și a inclus evenimente raportate în timpul perioadei de urmărire pentru siguranța pe termen lung (rată calculată pe baza populației totale din analiza de siguranță de 16108 pacienți expuși la cel puțin o doză de olaparib, administrată pe cale orală, în cadrul studiilor clinice). Toți pacienții au prezentat factori potențiali care au contribuit la apariția SMD/LMA; urmaseră anterior chimioterapie cu medicamente pe bază de platină. Mulți pacienți fuseseră tratați anterior cu alte medicamente care au efect dăunător la nivelul ADN-ului sau cu radioterapie. Majoritatea raportărilor au fost pacienți purtătoare ale mutației germinale ale genei 1 sau 2 pentru susceptibilitatea la neoplasmul mamar (*gBRCA1/2*). Incidența cazurilor de SMD/LMA a fost similară la pacienții cu mutație *gBRCA1* și *gBRCA2* (2,3% și respectiv 1,6%). Unii pacienți aveau în istoric o altă neoplazie sau displazie de măduvă osoasă.

La pacientele cu carcinom ovarian recidivat cu mutație *BRCA*, cărora li s-au administrat cel puțin două linii anterioare de chimioterapie pe bază de platină și care au primit tratamentul din studiu până la progresia bolii (studiu SOLO2, comprimate, cu tratament cu olaparib ≥ 2 ani la 45% dintre paciente), incidența SMD/LMA a fost de 8,2% la pacientele care au primit olaparib și 4% la pacientele care au primit placebo, pe o perioadă de monitorizare de până la 5 ani. În brațul cu olaparib, 9 din 16 cazuri de SMD/LMA au apărut după întreruperea tratamentului cu olaparib în timpul perioadei de urmărire pentru evaluarea supraviețuirii. Incidența SMD/LMA a fost observată în contextul supraviețuirii globale extinse în brațul cu olaparib și debut tardiv pentru SMD/LMA. Riscul de SMD/LMA se menține $<1,5\%$ la monitorizarea la 5 ani, cau tratament de primă linie, când olaparib ca tratament de întreținere este utilizat după o linie de chimioterapie pe bază de platină, cu durată de 2 ani (1,2% în studiul SOLO1 și 0,7% în studiul PAOLA-1). Pentru reducerea și gestionarea riscului, vezi pct. 4.4.

Alte rezultate de laborator

În studiile clinice cu Lynparza, modificarea (creșterea) incidenței reacțiilor adverse cu grad ≥ 2 CTCAE față de momentul inițial asociate creatininei sanguine a fost de aproximativ 11%. Datele dintr-un studiu clinic cu design dublu-orb, controlat placebo, au arătat creșterea valorilor mediane de până la 23% față de momentul inițial, menținerea la un nivel constant în timp și revenirea la valoarea inițială după întreruperea tratamentului, fără urmări clinice aparente. 90% dintre pacienți au avut valori ale creatininei de grad 0 CTCAE la momentul inițial și 10% au avut grad 1 CTCAE la momentul inițial.

Toxicități gastrointestinale

În general, la majoritatea pacienților, greața a fost raportată foarte devreme, cu debutul în prima lună de tratament cu Lynparza. La majoritatea pacienților, vărsăturile au fost raportate devreme, cu debutul în primele două luni de tratament cu Lynparza. Atât greața, cât și vărsăturile au fost raportate ca având un caracter intermitent în majoritatea cazurilor și pot fi tratate prin întreruperea administrării, reducerea dozei și/sau terapie antiemetică. Profilaxia antiemetică nu este necesară.

În timpul tratamentului de întreținere de primă linie în carcinomul ovarian, pacientele au prezentat evenimente de greață (77% cu olaparib, 38% cu placebo), vărsături (40% cu olaparib, 15% cu placebo), diaree (34% cu olaparib, 25% cu placebo) și dispepsie (17% cu olaparib, 12% cu placebo). Evenimentele de greață au determinat întreruperea tratamentului la 2,3% dintre pacientele tratate cu olaparib (Grad 2 CTCAE) și 0,8% dintre pacientele la care s-a administrat placebo (Grad 1 CTCAE); 0,8% și 0,4% dintre pacientele tratate cu olaparib au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment de grad mic (Grad 2 CTCAE) de tip vărsături și, respectiv, dispepsie. Nicio pacientă din grupul cu

olaparib sau placebo nu a întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment de tip diaree. Nicio pacientă din grupul cu placebo nu a întrerupt tratamentul din cauza vărsăturilor sau dispepsiei. Greața a determinat întreruperea administrării și reducerea dozei în 14% și, respectiv 4% dintre pacientele tratate cu olaparib. Evenimentele de tip vărsături au determinat întreruperea tratamentului la 10% dintre pacientele tratate cu olaparib; nicio pacientă tratată cu olaparib nu a prezentat un eveniment de tip vărsături care să fi determinat reducerea dozei.

Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii la copii și adolescenți.

Alte grupe speciale de pacienți

Sunt disponibile date limitate privind siguranța în cazul pacienților aparținând altei rase decât cea albă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România: Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Experiența cu cazurile de supradozaj cu olaparib este limitată. Nu au fost raportate reacții adverse neașteptate la un număr mic de pacienți care au luat o doză zilnică de până la 900 mg olaparib comprimate, pe o perioadă de două zile. Simptomele de supradozaj nu au fost stabilite și nu există niciun tratament specific în situația supradozajului cu Lynparza. În caz de supradozaj, medicii trebuie să aplice măsurile suportive generale și să administreze pacienților tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, cod ATC: L01XX46

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Olaparib este un inhibitor potent al enzimelor poli (ADP-riboză) de tip polimerază (PARP-1, PARP-2, și PARP-3) la om și s-a dovedit că inhibă *in vitro* creșterea unor linii celulare selectate și *in vivo* creșterea tumorală, ca tratament unic sau în combinație cu alte chimioterapice bine cunoscute.

Enzimele PARP sunt necesare pentru repararea eficientă a leziunilor monocatenare ale ADN, iar un aspect important al fenomenului de reparare indus de PARP este faptul că, după modificarea cromatinei, PARP se auto-modifică și disociază din ADN pentru a facilita accesul la enzimele BER (*base excision repair*). Atunci când olaparib se leagă de situsul activ al PARP asociat cu ADN, împiedică disocierea PARP pe care îl prinde în legătura cu ADN-ul, blocând procesul de reparare. În replicarea celulară se produce leziunea ambelor lanțuri ADN în momentul în care separarea lanțurilor ADN ajunge la punctul de asociere PARP-ADN. În celulele normale, procesul de reparare prin recombinare omologă (HRR) asigură o reparare eficientă a acestor leziuni ADN la nivelul ambelor lanțuri. În celulele tumorale care nu prezintă componentele funcționale de importanță critică ale HRR sau dacă HRR nu este eficient, așa cum se întâmplă în cazul genelor *BRCA1* sau *2*, leziunile ambelor lanțuri ADN nu pot fi reparate corespunzător sau eficient, rezultatul fiind un deficit semnificativ de recombinare omologă (DRO). În schimb, se activează căi alternative care predispun la apariția de erori, cum este calea NHEJ, care determină un grad înalt de instabilitate genomică. După un anumit număr de cicluri de replicare, instabilitatea genomică poate atinge un nivel inacceptabil și poate avea

ca rezultat moartea celulelor tumorale, deoarece celulele tumorale prezintă o încărcare mai mare de leziuni ADN comparativ cu celulele normale. Calea HRR ar putea fi compromisă prin alte mecanisme, deși anomalia determinantă și gradul de penetrare nu sunt complet elucidate. Absența unei căi HRR complet funcționale este unul dintre factorii determinanți principali ai sensibilității la medicamente pe bază de platină în cancerul ovarian și posibil și în alte tipuri de cancer.

In vivo, la modelele cu deficit de *BRCA1/2*, olaparib administrat după medicamente pe bază de platină a avut ca rezultat întârzierea progresiei tumorale și creșterea supraviețurii generale comparativ cu tratamentul cu medicamente pe bază de platină, care s-a corelat cu perioada de administrare a olaparib ca tratament de întreținere.

Detectarea mutației *BRCA1/2*

Testarea genetică trebuie realizată de un laborator cu experiență care utilizează o metodă validată de testare. În diferite studii a fost utilizată testarea locală sau centralizată a probelor sangvine sau tumorale pentru detectarea mutațiilor *BRCA1/2* germinale sau somatice. În cele mai multe studii a fost testat ADN-ul obținut din proba de țesut sau sânge, iar testarea ADNtc a fost utilizată pentru obiectivele exploratorii. În funcție de testul utilizat și de convenția internațională pentru clasificare, mutațiile *BRCA1/2* au fost clasificate ca nocive/potențial nocive sau patogene/probabil patogene. Statusul pozitiv al deficitului de recombinare omologă (DRO) poate fi definit prin identificarea unei mutații *BRCA1/2* clasificată ca patogenă/potențial patogenă sau patogenă/probabil patogenă. Identificarea acestor mutații poate fi combinată cu scorul DRO pozitiv (a se vedea mai jos) pentru a determina statusul DRO pozitiv.

Identificarea instabilității genomice

Modificările genomice asociate cu deficitul de recombinare omologă, care au fost investigate în studiul PAOLA-1, includ pierderea genotipului heterozigot la nivelul genomului, dezechilbrul telomeric al alelelor și tranziția la scară înaltă, care reprezintă măsuri continue cu criterii și scor pre-definite. Scorul compozit de instabilitate genomică (GIS, denumit și scorul DRO) este determinat când măsurile și scorurile respective combinate sunt utilizate pentru evaluarea nivelului modificărilor genomice specifice acumulate în celulele tumorale. Scorul mai mic indică o probabilitate mai redusă a deficitului de RO în celulele tumorale la momentul recoltării probei, în funcție de expunerea la agenții cu efect de degradare a ADN-ului. Trebuie utilizate valorile prag validate pentru a determina un status GIS pozitiv.

Statusul DRO pozitiv poate fi definit printr-un scor compozit GIS pentru modificările genomice asociate cu deficitul RO, identificate de un laborator cu experiență care utilizează o metodă validată de testare.

Eficacitate și siguranță clinică

*Tratamentul de întreținere de primă linie în carcinomul ovarian avansat cu mutație *BRCA** *Studiul SOLO1*

Siguranța și eficacitatea olaparib ca tratament de întreținere au fost evaluate la paciente cu carcinom ovarian seros sau endometrioid de grad înalt nou diagnosticat în stadiu avansat (stadiul FIGO III-IV) și mutație *BRCA1/2* (*BRCA1/2m*), după finalizarea chimioterapiei de primă linie cu medicamente pe bază de platină, într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III, multicentric. În acest studiu, 391 de paciente au fost randomizate în raport 2:1 la Lynparza ca tratament de întreținere [300 mg (2 comprimate x 150 mg) de două ori pe zi] sau placebo. Pacientele au fost stratificate în funcție de răspunsul la chimioterapia de primă linie cu medicamente pe bază de platină; răspuns complet (CR) sau răspuns parțial (PR). Tratamentul a continuat până la progresia radiologică a bolii de bază, toxicitate inacceptabilă sau până la 2 ani. Pentru pacientele cu răspuns clinic complet (fără dovezi radiologice ale bolii), durata maximă a tratamentului a fost de 2 ani; cu toate acestea, pacientele care au prezentat dovezi că boala a rămas stabilă (fără dovada progresiei bolii) au putut continua să utilizeze Lynparza peste 2 ani.

Pacientele cu mutație germinală sau somatică *BRCA1/2* au fost identificate în mod prospectiv prin testare germinală dintr-o probă de sânge cu un test local (n=208) sau central (n=181) sau prin analiza unei probe tumorale cu un test local (n=2). Prin testarea centralizată a mutației germinale, au fost identificate mutații patogene sau potențial patogene la 95,3% (365/383) și, respectiv, 4,7% (18/383) dintre paciente. Rearanjamente importante ale genelor *BRCA1/2* au fost detectate la 5,5% (21/383) dintre pacientele randomizate. Statusul *gBRCAm* pentru pacientele înrolate pe baza testului local a fost confirmat retrospectiv prin testul central. Testarea retrospectivă a pacientelor cu probe de țesut tumoral disponibile a fost efectuată centralizat și a generat rezultate valide pentru 341 de paciente, dintre care 95% au avut o mutație eligibilă (cunoscut patogenă [n=47] sau probabil patogenă [n=277]) și pentru 2 paciente cu *gBRCAwt* s-a confirmat doar *sBRCAm*. În studiul SOLO1 au fost 389 de paciente cu mutație germinală *BRCA1/2* și 2 cu mutație somatică *BRCA1/2*.

Caracteristicile demografice și clinice inițiale au fost, în general, bine echilibrate între brațele cu olaparib și placebo. Vârsta mediană a fost 53 de ani în ambele brațe. Carcinomul ovarian a fost tumora primară la 85% dintre paciente. Cel mai frecvent tip histologic a fost cel seros (96%), iar histologia endometrioidă a fost raportată la 2% dintre paciente. Majoritatea pacientelor au avut status de performanță ECOG 0 (78%), nu există date de la paciente cu status de performanță 2-4. Șaizeci și trei la sută (63%) dintre paciente au efectuat de la început intervenție chirurgicală de citoreducție și în majoritatea cazurilor (75%) nu au prezentat dovezi macroscopice de boală reziduală. Intervenția de citoreducție intermediară a fost realizată la 35% dintre paciente, iar la 82% dintre acestea nu au fost raportate dovezi macroscopice de boală reziduală. Șapte paciente, toate în stadiul IV, nu au avut intervenție chirurgicală de citoreducție. Toate pacientele au utilizat terapie de primă linie cu medicamente pe bază de platină. Nu au existat dovezi ale prezenței bolii la înrolarea în studiu (CR), definit de investigator prin lipsa dovezilor radiologice de boală și prin nivelul markerului tumoral 125 (CA-125) în intervalul normal la 73% și 77% dintre pacientele din grupurile cu olaparib și, respectiv, cu placebo. Răspunsul parțial (PR), definit prin prezența oricărei leziuni măsurabile sau non-măsurabile la momentul inițial sau prin nivelul crescut al CA-125, a fost raportat la 27% și 23% dintre pacientele din grupurile cu olaparib și, respectiv, cu placebo. Nouăzeci și trei la sută (93%) dintre paciente au fost randomizate în decurs de 8 săptămâni de la ultima doză de chimioterapie pe bază de platină. Pacientele care au fost tratate cu bevacizumab au fost excluse din studiu, așadar nu există date de siguranță și eficacitate pentru pacientele în tratament cu olaparib care au utilizat anterior bevacizumab. Datele de la paciente cu mutație *BRCA* somatică sunt foarte limitate.

Criteriul de evaluare primar a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) definită ca timpul de la randomizare până la progresia bolii conform evaluării investigatorului, pe baza Criteriilor de răspuns în tumorile solide (RECIST) 1.1 sau până la deces. Criteriile de evaluare secundare de eficacitate au inclus timpul de la randomizare până la a doua progresie a bolii sau până la deces (SFP2); SG (supraviețuirea generală), timpul de la randomizare până la oprirea tratamentului sau deces (TDT), timpul de la randomizare până la primul tratament antineoplazic ulterior sau deces (TFST), precum și calitatea vieții în legătură cu starea de sănătate (HRQoL). Evaluarea tumorii a fost realizată la momentul inițial și la fiecare 12 săptămâni timp de 3 ani și apoi la fiecare 24 de săptămâni în funcție de momentul randomizării, până la progresia bolii obiectivată prin evaluare radiologică.

Studiul a demonstrat îmbunătățire semnificativă statistic și relevantă clinic a SFP evaluată de investigator pentru olaparib comparativ cu placebo. Evaluarea SFP de către investigator a fost susținută prin evaluarea radiologică a SFP de către un comitet central independent care nu cunoștea alocarea tratamentului. La momentul analizei SFP datele intermediare pentru SG (21%) au fost imature, cu RR 0,95 (95% ÎI 0,60, 1,53; valoarea p = 0,9). Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 2 și Figurile 1 și 2.

Tabelul 2 Rezultatele de eficacitate la pacientele cu carcinom ovarian în stadiu avansat nou diagnosticat și *BRCA1/2m* din studiul SOLO 1

Olaparib 300 mg de două ori pe zi	Placebo
-----------------------------------	---------

SFP (maturitate 51%)^a		
Număr evenimente: număr total pacienți (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Timpul median (luni)	NR	13,8
RR (95% ÎÎ) ^b	0,30 (0,23-0,41)	
Valoarea p (bi-direcțional)	p<0,0001	
SFP2 (maturitate 31%)		
Număr evenimente: număr total pacienți (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Timpul median (luni)	NR	41,9
RR (95% ÎÎ) ^c	0,50 (0,35-0,72)	
Valoarea p (bi-direcțional)	p=0,0002	
TFST (maturitate 49%)		
Număr evenimente: număr total pacienți (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
Timpul median (luni)	51,8	15,1
RR (95% ÎÎ) ^c	0,30 (0,22-0,40)	
Valoarea p* (bi-direcțional)	p<0,0001	

^a Bazat pe estimările Kaplan -Meier, proporția de pacienți care nu au prezentat progresie la 24 și 36 de luni a fost de 74% și 60% cu olaparib comparativ cu 35% și 27% cu placebo; timpul median de urmărire a fost de 41 de luni pentru ambele brațe, cu olaparib și placebo.

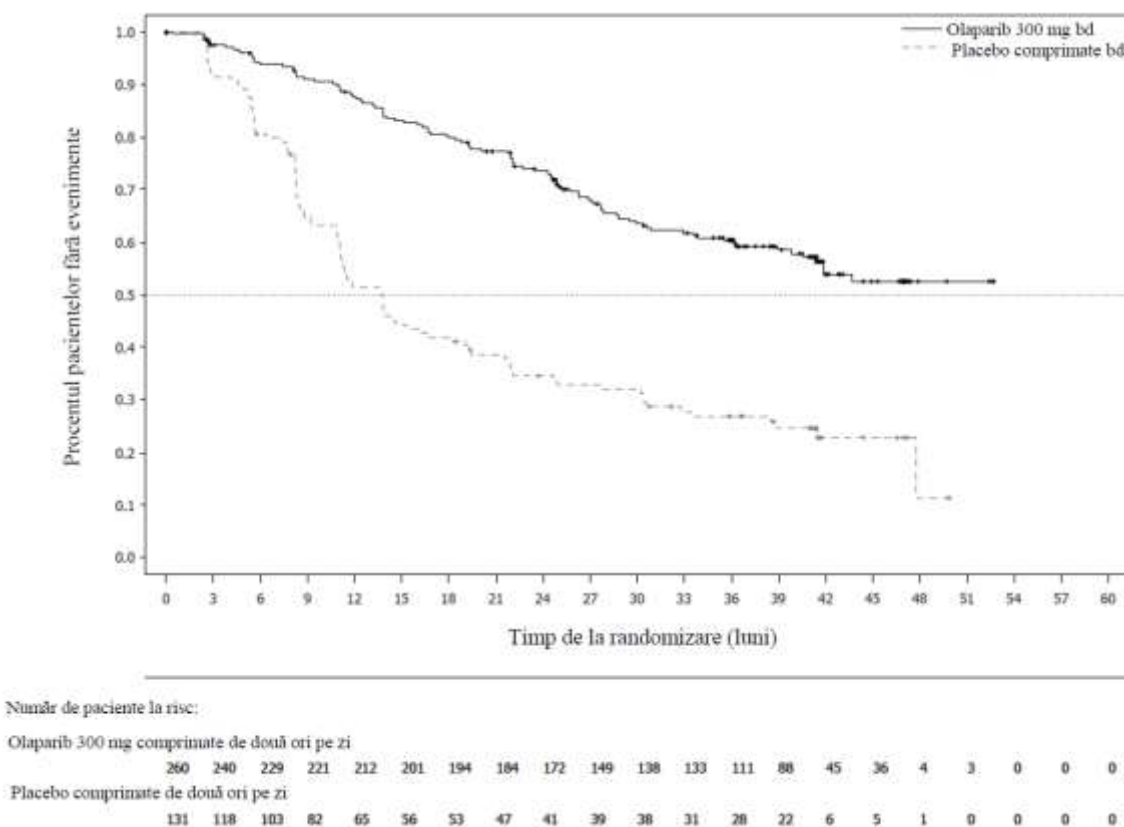
^b O valoare <1 este în favoarea olaparib. Analiza a fost realizată cu ajutorul unui model Cox al riscului proporțional, având răspunsul la tratament anterior la medicamente pe bază de platină (CR sau PR) drept covariabilă.

^c Dintre cele 94 de pacienți din brațul placebo la care s-a administrat tratament ulterior, 49 (52%) li s-a administrat un inhibitor PARP.

* Necontrolat pentru multiplicitate.

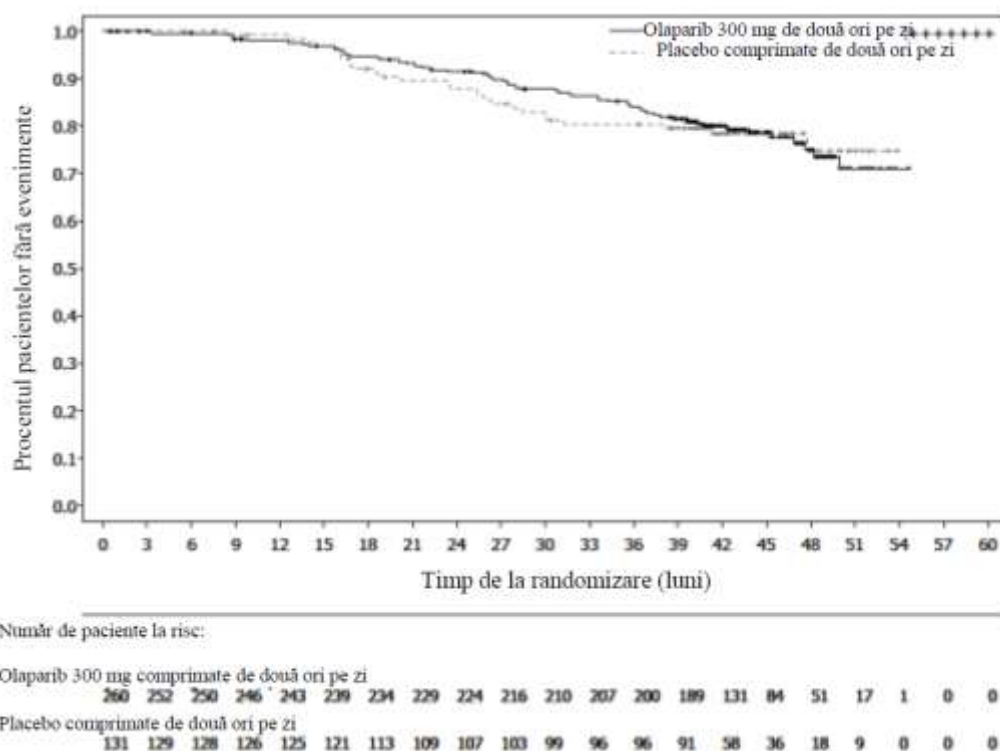
NR Nu a fost atins; ÎÎ Interval de încredere; SFP Supraviețuire fără progresie; SFP2 timpul de la randomizare până la a doua progresie sau deces; SG Supraviețuire globală; TFST Timpul de la randomizare până la primul tratament ulterior sau deces.

Figura 1 Studiul SOLO1: Grafic Kaplan-Meier privind SFP la paciențele cu carcinom



ovarian în stadiu avansat nou diagnosticat și mutație *BRCA1/2m* (maturitate 51% - evaluarea investigatorului)

Figura 2 Studiul SOLO1: Grafic Kaplan-Meier privind SG la pacientele cu carcinom ovarian în stadiu avansat nou diagnosticat și mutație *BRCA1/2m* (maturitate 21%)



Au fost observate rezultate consistente în subgrupurile specificate în funcție de dovada bolii la înrolarea în studiu. Pacientele cu CR definit de investigator au avut RR 0,34 (95% ÎI 0,24-0,47) pentru SFP; SFP mediană nu a fost atinsă cu olaparib vs 15,3 luni cu placebo). La 24 și 36 de luni, 68% și, respectiv, 45% dintre pacientele din grupul cu olaparib și 34% și, respectiv, 22% dintre pacientele din grupul cu placebo prezentau în continuare CR. Pacientele cu PR la înrolarea în studiu au avut RR 0,31 pentru SFP (95% ÎI 0,18-0,52; SFP mediană 30,9 luni cu olaparib vs 8,4 luni cu placebo). Pacientele cu PR la înrolarea în studiu au obținut CR (15% în grupul cu olaparib și 4% în grupul cu placebo la 24 de luni, menținându-se CR la 36 de luni) sau au avut în continuare PR/boală stabilă (43% în grupul cu olaparib și 15% în grupul cu placebo la 24 de luni; 17% în grupul cu olaparib și 15% în grupul cu placebo la 36 de luni). Proporția pacientelor cu progresia bolii în interval de 6 luni de la ultima doză de chimioterapie pe bază de platină a fost 3,5% cu olaparib și 8,4% cu placebo.

Tratamentul de întreținere în carcinomul ovarian recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină Studiul SOLO2

Siguranța și eficacitatea olaparib ca tratament de întreținere la paciente cu carcinom ovarian, de trompă uterină sau carcinom peritoneal primar recidivat, sensibil la medicamente pe bază de platină și cu mutație germlinală *BRCA1/2* au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III, (SOLO2). Studiul a comparat eficacitatea Lynparza ca tratament de întreținere [300 mg (2 comprimate x 150 mg) de două ori pe zi] administrat până la progresia bolii cu placebo la 295 de paciente cu carcinom ovarian seros sau endometrioid cu grad înalt, recidivat, sensibil la medicamente pe bază de platină (randomizare 2:1: 196 cu olaparib și 99 cu placebo), care au răspuns (CR sau PR) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină.

Au fost înrolate paciente care au primit două sau mai multe linii de tratament cu compuși pe bază de platină și care au prezentat recidivă la >6 luni de la finalizarea penultimului regim chimioterapic pe bază de platină. Nu au fost incluse pacientele care avuseseră anterior tratament cu olaparib sau cu alt inhibitor PARP. A fost permis tratamentul anterior cu bevacizumab, mai puțin în ultimul regim terapeutic imediat înainte de randomizare.

Toate pacientele au avut dovada *gBRCA1/2m* la momentul inițial. Paciente cu mutație *BRCA1/2* au fost identificate prin testare germinală dintr-o probă de sânge cu un test local sau centralizat la Myriad sau prin analiza unei probe tumorale cu un test local. Rearanjamente importante ale genelor *BRCA1/2* au fost detectate la 4,7% (14/295) paciente randomizate.

Caracteristicile demografice și de la momentul inițial au fost, în general, bine echilibrate între brațele cu olaparib și placebo. Vârsta mediană a fost de 56 de ani în ambele brațe. Cancerul ovarian a fost tumora primară la > 80% dintre paciente. Cel mai frecvent tip histologic a fost cel seros (> 90%), histologia endometrioidă a fost raportată la 6% dintre paciente. În brațul cu olaparib, 55% dintre paciente au avut doar 2 linii anterioare de tratament, 45% primind 3 sau mai multe linii anterioare de tratament. În brațul placebo, 61% dintre paciente au primit doar 2 linii anterioare, 39% primind 3 sau mai multe linii anterioare de tratament. Majoritatea pacienților au avut status de performanță ECOG 0 (81%), nu sunt disponibile date de la paciente cu status de performanță 2-4. Intervalul fără platină a fost >12 luni la 60% și >6-12 luni la 40% dintre paciente. Răspunsul la chimioterapia anterioară pe bază de platină a fost complet la 47% și parțial la 53% dintre paciente. În brațele cu olaparib și placebo, 17% și respectiv 20% dintre paciente au urmat anterior tratament cu bevacizumab.

Obiectivul primar a fost SFP determinat prin evaluarea investigatorului, pe baza criteriilor RECIST 1.1. Măsurile obiectivelor secundare de eficacitate au inclus SFP2; SG, TDT, TFST, TSST; precum și HRQoL.

Studiul a atins obiectivul primar, demonstrând îmbunătățire semnificativă statistic a SFP evaluată de investigator pentru olaparib comparativ cu placebo, cu RR de 0,30 (95% ÎI 0,22-0,41; $p < 0,0001$; mediana 19,1 luni pentru olaparib vs 5,5 luni pentru placebo). Evaluarea SFP de către investigator a fost susținută prin revizuirea radiologică a SFP de un comitet central independent care nu cunoștea alocarea tratamentului (RR 0,25; 95% ÎI 0,18-0,35; $p < 0,0001$; mediana 30,2 luni pentru olaparib vs 5,5 luni pentru placebo). După 2 ani, 43% dintre pacientele tratate cu olaparib erau fără progresia bolii, comparativ cu numai 15% din grupul cu placebo.

Tabelul 3 și Figura 3 prezintă sumarul rezultatelor obiectivului primar la paciente cu carcinom ovarian recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină și *gBRCA1/2m* din SOLO2.

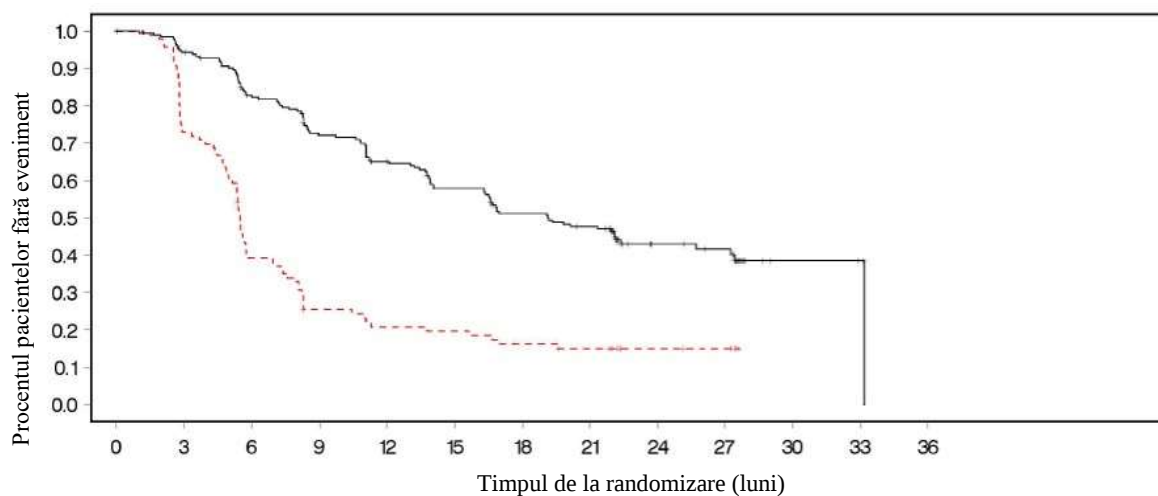
Tabelul 3 Sumarul rezultatelor obiectivului primar la paciente cu carcinom ovarian recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină și *gBRCA1/2m* din SOLO2

	Olaparib comprimate 300 mg de două ori pe zi	Placebo
SFP (maturitate 63%)		
Număr evenimente: Număr total paciente (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Timpul median (luni) (95% ÎI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
RR (95% ÎI) ^a	0,30 (0,22-0,41)	
Valoare p (bi-direcțional)	$p < 0,0001$	

^a RR=Rata de risc. O valoare <1 este în favoarea olaparib. Analiza a fost realizată cu ajutorul unui model de risc proporțional Cox, care include răspunsul la chimioterapia anterioară cu medicamente pe bază de platină (CR sau PR) și timpul până la progresia bolii (>6-12 luni și >12 luni) cu penultimul regim chimioterapic pe bază de platină drept covariate.

SFP Supraviețuire fără progresie; ÎI Interval de încredere

Figura 3 SOLO2: Grafic Kaplan-Meier privind SFP la paciente cu carcinom ovarian recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină și *gBRCA1/2m* (maturitate 63% - evaluarea investigatorilor)



Număr pacienți la risc:

196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0	Olaparib 300 mg de două ori pe zi
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	Placebo de două ori pe zi

SFP Supraviețuirea fără progresie

În cadrul analizei finale asupra SG (maturitate 61%), RR a fost 0,74 (95% CI 0,54-1,00; $p=0,0537$; perioadă mediană de 51,7 de luni pentru olaparib vs 38,8 de luni pentru placebo), care nu a atins semnificație statistică. Obiectivele secundare TFST și SFP2 au demonstrat o îmbunătățire persistentă și semnificativă din punct de vedere statistic pentru olaparib comparativ cu placebo. Rezultatele pentru SG, TFST și SFP2 sunt prezentate în Tabelul 4 și Figura 4.

Tabelul 4 Sumarul rezultatelor pentru principalele obiective secundare date de eficacitate la paciente cu carcinom ovarian recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină și *gBRCA1/2m* din SOLO2

	Olaparib comprimate 300 mg de două ori pe zi	Placebo
SG (maturitate 61%)		
Număr evenimente: Număr total	116:196 (59)	65:99 (66)
pacienți (%)		
Timpul median (luni) (95% ÎÎ)	51,7 (41,5, 59,1)	38,8 (31,4, 48,6)
RR (95% ÎÎ) ^a	0,74 (0,54-1,00)	
Valoare p^* (bi-direcțional)	$p=0,0537$	
TFST (maturitate 71%)		
Număr evenimente: Număr total	139:196 (71)	86:99 (87)
pacienți (%)		
Timpul median (luni) (95% ÎÎ)	27,4 (22,6-31,1)	7,2 (6,3-8,3)
RR (95% ÎÎ) ^a	0,37 (0,28-0,48)	
Valoare p^* (bi-direcțional)	$p<0,0001$	

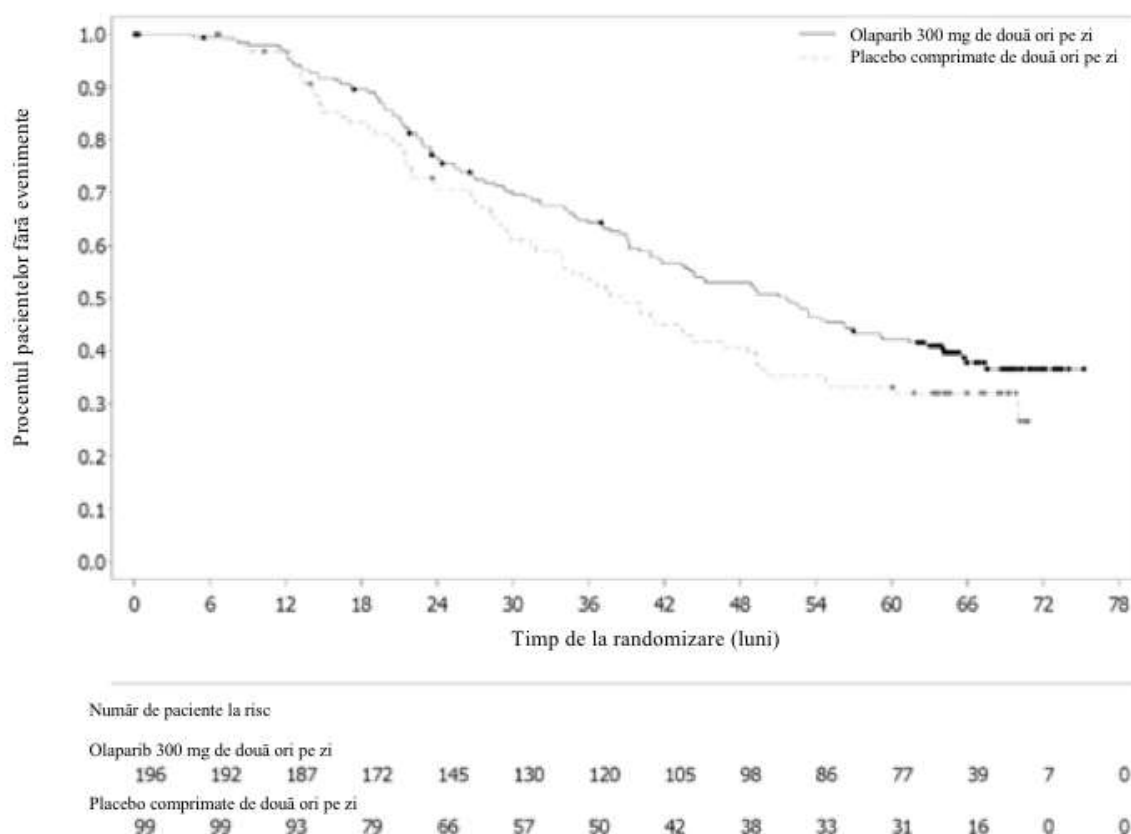
	Olaparib comprimate 300 mg de două ori pe zi	Placebo
SFP2 (maturitate ~40%)		
Număr evenimente: Număr total paciente (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Timpul median (luni) (95% ÎÎ)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
RR (95% ÎÎ) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
Valoare p (bi-direcțional)	p=0,0002	

* Necontrolat pentru multiplicitate

^a RR=Rata de risc. O valoare <1 este în favoarea olaparib. Analiza a fost realizată cu ajutorul unui model de risc proporțional Cox, care include răspunsul la chimioterapia anterioară cu medicamente pe bază de platină (CR sau PR) și timpul până la progresia bolii (>6-12 luni și >12 luni) cu penultimul regim chimioterapic pe bază de platină drept covariate.

NR Nu a fost atins; ÎÎ Interval de încredere; SFP2 Timpul de la randomizare până la a doua progresie a bolii; TFST Timpul de la randomizare până la primul tratament subsecvent sau deces.

Figura 4 SOLO2: Grafic Kaplan-Meier privind SG la pacienți cu carcinom ovarian recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină și mutație *gBRCA1/2* (maturitate 61%)



La paciențele incluse în studiu cu boală măsurabilă (leziuni țintă la momentul inițial), rata răspunsului obiectiv a fost 41% în grupul cu Lynparza comparativ cu 17% în grupul cu placebo. Dintre paciențele tratate cu Lynparza, cu dovada bolii la intrarea în studiu (leziuni țintă și non-țintă la momentul inițial), 15,0% au prezentat răspuns complet comparativ cu 9,1% dintre paciențele din grupul cu placebo.

La momentul analizei SFP, durata mediană a tratamentului a fost de 19,4 luni pentru olaparib și de 5,6 luni pentru placebo. La majoritatea pacientelor a fost menținută doza inițială de olaparib 300 mg de două ori pe zi. Incidența cazurilor de întrerupere, reducere și oprire a administrării din cauza unui eveniment advers a fost 45,1%, 25,1% și, respectiv, 10,8%. Întreruperea administrării a apărut mai frecvent în primele 3 luni, iar reducerea dozei în primele 3-6 luni de tratament. Cele mai frecvente evenimente adverse care au determinat întreruperea administrării sau reducerea dozei au fost anemia, greața și vărsăturile.

Rezultatele raportate de paciente (PRO) nu au indicat nicio diferență între olaparib și placebo, conform evaluării prin modificarea față de momentul inițial a TOI din cadrul FACT-O.

Studiul 19 (D0810C00019)

Eficacitatea și siguranța olaparib ca tratament de întreținere la paciente cu carcinom ovarian, de trompă uterină sau carcinom peritoneal primar recidivat, sensibil la medicamente pe bază de platină, după tratamentul cu una sau mai multe linii cu medicamente pe bază de platină, au fost evaluate într-un studiu clinic amplu, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază II (Studiul 19). Studiul a comparat eficacitatea Lynparza capsule ca tratament de întreținere [400 mg (8 capsule x 50 mg) de două ori pe zi] administrat până la progresie cu placebo, la 265 de paciente cu carcinom ovarian seros cu grad înalt, recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină (136 cu olaparib și 129 cu placebo), care au avut răspuns (CR sau PR) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină. Obiectivul primar a fost SFP pe baza evaluării investigatorilor utilizând RECIST 1.0. Măsurile obiectivelor secundare de eficacitate au inclus SG, rata controlului bolii (DCR) definită prin CR/PR + SD (boală stabilă), HRQoL și simptomele asociate bolii. De asemenea, au fost realizate analize exploratorii privind TFST și TSST.

Au fost înrolate paciente care au prezentat recidivă la >6 luni de la finalizarea penultimului regim chimioterapic pe bază de platină. Pentru înrolare nu a fost necesară dovada prezenței mutației *BRCA1/2* (statusul mutației *BRCA* a fost determinat retrospectiv pentru unele paciente). Nu au fost incluse pacientele care avuseseră anterior tratament cu olaparib sau cu alt inhibitor PARP. A fost permis tratamentul anterior cu bevacizumab, mai puțin în ultimul regim terapeutic imediat înainte de randomizare. Reluarea tratamentului cu olaparib nu a fost permisă după progresia în timpul administrării olaparib.

Pacientele cu mutație *BRCA1/2* au fost identificate prin testare germinală dintr-o probă de sânge cu un test local sau centralizat la Myriad sau prin analiza unei probe tumorale cu un test realizat de Foundation Medicine. Rearanjamente importante ale genelor *BRCA1/2* au fost detectate la 7,4% (10/136) paciente randomizate.

Caracteristicile demografice și de la momentul inițial au fost, în general, bine echilibrate între brațele cu olaparib și placebo. Vârsta mediană a fost de 59 de ani în ambele brațe. Cancerul ovarian a fost tumora primară la 86% dintre paciente. În brațul cu olaparib, 44% dintre paciente au avut doar 2 linii anterioare de tratament, 56% primind 3 sau mai multe linii anterioare de tratament. În brațul placebo, 49% dintre paciente au primit doar 2 linii anterioare, 51% primind 3 sau mai multe linii anterioare de tratament. Majoritatea pacientelor au avut status de performanță ECOG 0 (77%), nu sunt disponibile date de la paciente cu status de performanță 2-4. Intervalul fără platină a fost >12 luni la 60% și >6-12 luni la 40% dintre paciente. Răspunsul la chimioterapia anterioară cu compuși cu platină a fost complet la 45% și parțial la 55% dintre paciente. În brațele cu olaparib și placebo, 6% și respectiv 5% dintre paciente au urmat anterior tratament cu bevacizumab.

A fost atins obiectivul primar al studiului, demonstrând îmbunătățirea semnificativă statistic și relevantă clinic a SFP cu olaparib comparativ cu placebo în populația generală, cu RR 0,35 (95% ÎI; 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediana 8,4 luni cu olaparib comparativ cu 4,8 luni cu placebo). La analiza finală (data limită 9 mai 2016), pentru SG la maturitatea datelor 79%, rata riscului pentru olaparib comparativ cu placebo a fost 0,73 [95% ÎI 0,55-0,95; $p = 0,02138$ (nu a fost atins nivelul pre-specificat

de semnificație statistică <0,0095); mediana 29,8 luni cu olaparib comparativ cu 27,8 luni cu placebo]. În grupul cu olaparib, 23,5% (n=32/136) dintre paciente au continuat tratamentul pe o perioadă ≥ 2 ani, comparativ cu 3,9% (n=5/128) în grupul cu placebo. Deși numărul pacienților a fost mic, 13,2% (n=18/136) dintre pacientele tratate cu olaparib au continuat tratamentul pe o perioadă ≥ 5 ani, comparativ cu 0,8% (n=1/128) din grupul placebo.

Analiza pe subgrupuri planificată anterior a identificat pacientele cu carcinom ovarian cu mutație *BRCA1/2* (n=136, 51,3%, inclusiv 20 de paciente cu mutație somatică *BRCA1/2* tumorală) ca subgrupul cu cel mai mare beneficiu clinic la administrarea olaparib în monoterapie, ca tratament de întreținere. De asemenea, a fost observat un beneficiu clinic important, deși de o amploare mai redusă, la pacientele cu *BRCA1/2* de tip sălbatic/variante cu semnificație incertă (*BRCAwt/VUS*). Nu a fost stabilită nicio strategie de testare multiplă pentru analiza pe subgrupuri.

Sumarul rezultatelor obiectivului primar la pacientele cu carcinom ovarian recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină și mutație *BRCA1/2* și *BRCA1/2wt/VUS* din Studiul 19 sunt prezentate pe scurt în Tabelul 5 și pentru toate pacientele din Studiul 19 în Tabelul 5 și Figura 5.

Tabelul 5 Sumarul rezultatelor obiectivului primar pentru toate pacientele din Studiul 19 și la cele cu mutație *BRCA1/2* și *BRCA1/2 wt/VUS*

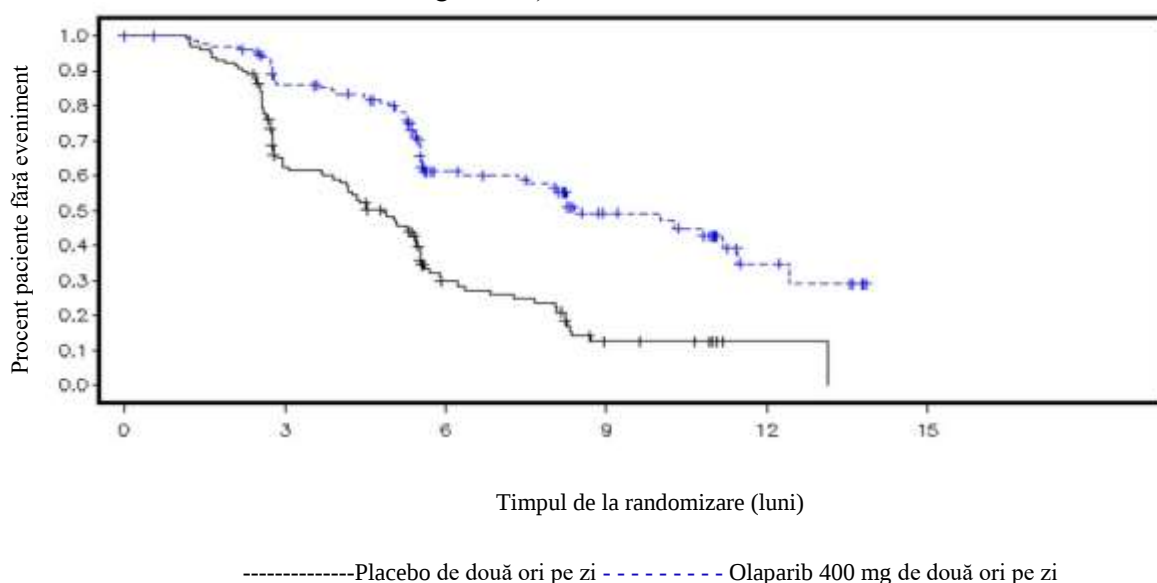
	Toate pacientele ^a		Cu mutație <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo
SFP – data limită 30 iunie 2010						
Număr evenimente: număr total paciente (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Timpul median (luni) (95% ÎI)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NR)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
RR (95% ÎI) ^b	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10-0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
Valoare p (bi- direcțional)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

^a Toate pacientele incluse în următoarele subgrupuri: cu mutație *BRCA1/2*, *BRCA1/2wt/VUS* și cu status *BRCA1/2* necunoscut (11 paciente cu status necunoscut, datele nu sunt prezentate ca un subgroup separat în tabel).

^b RR=Rata de risc. O valoare <1 este în favoarea olaparib. Analiza a fost realizată cu ajutorul unui model Cox al riscului proporțional, având drept factori tratamentul, descendența etnică, sensibilitatea la medicamente pe bază de platină și răspunsul la ultima terapie pe bază de platină.

SFP Supraviețuirea fără progresie; ÎI Interval de încredere; NR Nu a fost atins.

Figura 5 Studiul 19: Grafic Kaplan Meier privind SFP în populația FAS (maturitate 58% - evaluarea investigatorilor), data limită 30 iunie 2010



Număr paciente la risc:

136	106	53	24	7	0	Olaparib 400 mg de două ori pe zi
129	72	24	7	1	0	Placebo

FAS Setul complet de analiză; SFP Supraviețuire fără progresie

Un rezumat al rezultatelor obiectivelor secundare principale la paciențele cu carcinom ovarian recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină și mutație *BRCA1/2* și *BRCA1/2 wt/VUS* din Studiul 19 sunt prezentate pe scurt în Tabelul 6 și pentru toate paciențele din Studiul 19 în Tabelul 6 și Figura 6.

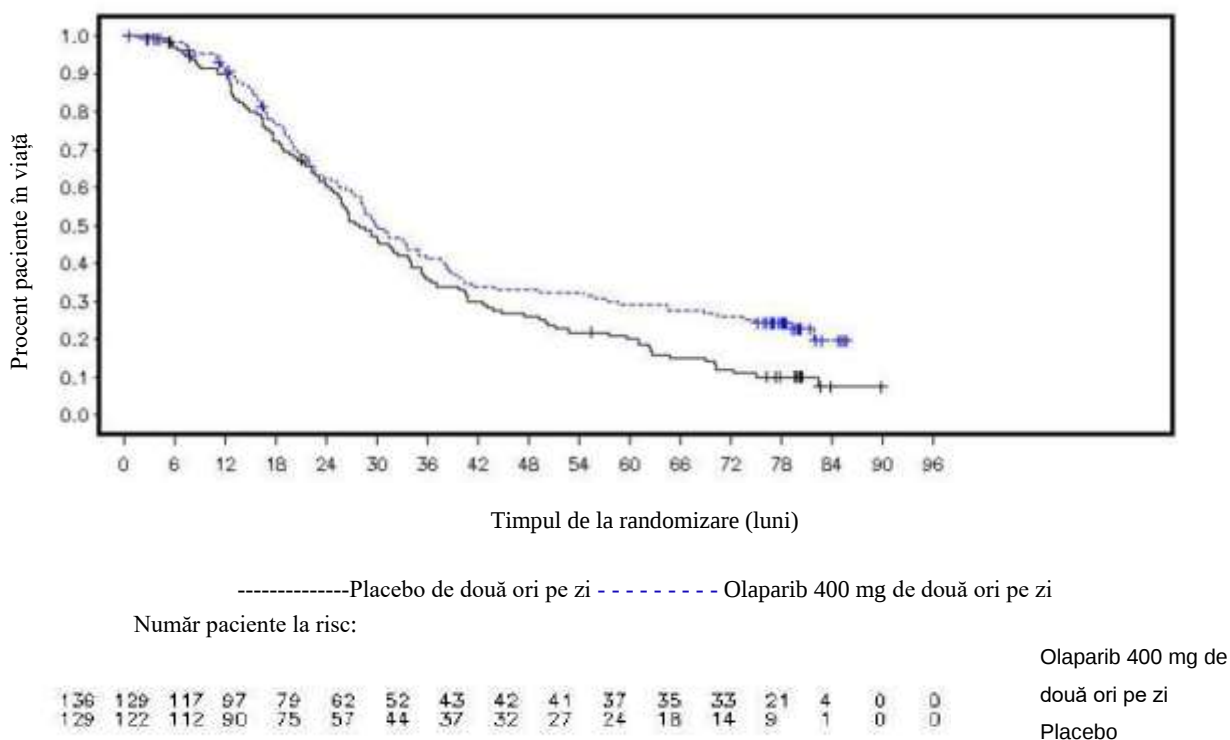
Tabelul 6 Sumarul principalelor rezultate ale obiectivelor secundare principale date pentru toate paciențele și pentru paciențele cu carcinom ovarian recidivat, sensibil la medicamente pe bază de platină cu mutație *BRCA1/2* și *BRCA1/2 wt/VUS* din Studiul 19

Toate pacientele ^a			Cu mutație <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo
SG – data limită 9 mai 2016						
Număr evenimente: număr total paciențe (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Timpul median (luni) (95% ÎÎ)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-35,0)	26,6 (23,1-32,5)
RR (95% ÎÎ) ^b	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
Valoare p* (bi-direcțional)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
TFST – data limită 9 mai 2016						

	Toate pacientele ^a		Cu mutație <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2</i> wt/VUS	
	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo
Număr evenimente: număr total paciente (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Timpu median (luni) (95% Î)	13,3 (11,3-15,7)	6,7 (5,7-8,2)	15,6 (11,9-28,2)	6,2 (5,3-9,2)	12,9 (7,8-15,3)	6,9 (5,7-9,3)
RR (95% Î) ^b	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
Valoare p* (bi- direcțional)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

- * Nu a fost stabilită nicio strategie de testare multiplă pentru analiza pe subgrupuri sau pentru toate pacientele TFST
- ^a Toate pacientele incluse în următoarele subgrupuri: cu mutație *BRCA1/2*, *BRCA1/2* wt/VUS și cu status *BRCA1/2* necunoscut (11 paciente cu status necunoscut, datele nu sunt prezentate în tabel).
- ^b RR=Rata de risc. O valoare <1 este în favoarea olaparib. Analiza a fost realizată cu ajutorul unui model Cox al riscului proporțional, având drept factori tratamentul, descendența etnică, sensibilitatea la medicamente pe bază de platină și răspunsul la ultima terapie pe bază de platină.
- ^c Aproximativ un sfert dintre pacientele din subgrupul cu mutație *BRCA*, care au primit placebo (14/62; 22,6%) au fost tratate ulterior cu un inhibitor PARP.
- SG Supraviețuire globală; Î Interval de încredere; TFST Timpul de la randomizare până la primul tratament subsecvent sau deces

Figura 6 Studiul 19: Grafic Kaplan Meier privind SG în populația FAS (maturitate 79%), data limită 9 mai 2016



FAS Setul complet de analiză; SG Supraviețuire globală

La momentul analizei SFP, durata medie a tratamentului a fost de 8 luni pentru olaparib și 4 luni pentru placebo. La majoritatea pacienților a fost menținută doza inițială de olaparib 400 mg de două ori pe zi. Incidența cazurilor de întrerupere, reducere și oprire a administrării din cauza unui eveniment advers a fost 34,6%, 25,7% și, respectiv, 5,9%. Întreruperea administrării și reducerea dozei au apărut mai frecvent în primele 3 luni. Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea administrării sau reducerea dozei au fost greața, anemia, vărsăturile, neutropenia și fatigabilitatea. Incidența reacțiilor adverse tip anemie a fost de 22,8% (grad CTCAE ≥ 3 7,4%).

Rezultatele raportate de pacienți (PRO) nu au indicat nicio diferență între olaparib și placebo, conform evaluării prin îmbunătățirea sau agravarea față de momentul inițial a scorurilor TOI și FACT-O.

Tratament de întreținere de prima linie în carcinomul ovarian avansat cu status DRO pozitiv

Studiul PAOLA-1

Studiul PAOLA-1 a fost un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III, care a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului cu Lynparza (300 mg [2 comprimate x 150 mg] de două ori pe zi) în combinație cu bevacizumab (15 mg/kg greutate corporală, administrat o dată la intervale de 3 săptămâni, în perfuzie intravenoasă) versus placebo plus bevacizumab ca tratament de întreținere în carcinomul ovarian epitelial de grad înalt în stadiu avansat (stadii III-IV FIGO), neoplazie de trompă uterină sau carcinom peritoneal primar după prima linie de chimioterapie pe bază de platină și bevacizumab. Tratamentul cu bevacizumab a fost administrat în total până la 15 luni/22 de cicluri, inclusiv perioadele în care a fost administrat împreună cu chimioterapie și ca tratament de întreținere.

În studiu au fost randomizate 806 pacienți (randomizare 2:1: 537 la olaparib/bevacizumab: 269 cu placebo/bevacizumab) care nu prezentau evidența bolii datorită rezecției chirurgicale complete sau care aveau răspuns complet (CR) sau parțial (PR) după finalizarea primei linii de chimioterapie pe bază de platină și bevacizumab. Pacienții finalizaseră minim 4 și maxim 9 cicluri, majoritatea (63%) avuseseră 6 cicluri de tratament de linia întâi cu chimioterapie pe bază de platină și taxan, inclusiv minim 2 cicluri cu bevacizumab în combinație cu ultimele 3 cicluri de chimioterapie. Numărul median de cicluri cu bevacizumab înainte de randomizare a fost 5.

Pacienții au fost stratificate în funcție de rezultatele obținute după prima linie de tratament (momentul și rezultatul intervenției chirurgicale de citoreducție și răspunsul la chimioterapia pe bază de platină) și statusul *tBRCAm*, determinat prin testare prospectivă la nivelul centrului de studiu. Pacienții au continuat bevacizumab ca tratament de întreținere și au început tratamentul cu Lynparza într-un interval de minim 3 săptămâni până la maxim 9 săptămâni după ultima doză de chimioterapie. Tratamentul cu Lynparza a fost continuat până la progresia bolii de bază, toxicitate inacceptabilă sau până la 2 ani. Pacienții care, în opinia medicului curant, ar fi putut obține în continuare beneficii de la tratamentul cu Lynparza au fost tratate mai mult de 2 ani.

Caracteristicile demografice și clinice inițiale au fost bine echilibrate între cele două grupuri în populația ITT și în subgrupurile definite de biomarkeri, în funcție de *tBRCAm* (identificate prospectiv și retrospectiv), GIS și statusul DRO. În studiu, vârsta mediană a fost 61 de ani. Cele mai multe pacienți din ambele brațe au avut status de performanță ECOG 0 (70%). Carcinomul ovarian a fost tumora primară la 86% dintre pacienți. Cel mai frecvent tip histologic a fost seros (96%), iar histologia endometroidă a fost raportată la 2% dintre pacienți. Cele mai multe pacienți au fost diagnosticate cu stadiul FIGO IIIC (63%). Toate pacienții primiseră terapie de primă linie pe bază de platină și bevacizumab. Nu au fost restricții în legătură cu rezultatul intervenției chirurgicale, 63% fiind cu citoreducție completă după intervenția chirurgicală inițială sau de interval, iar 37% cu boală reziduală macroscopică. Din ambele grupuri de studiu, 30% dintre pacienți aveau *tBRCAm* la vizita de screening. Caracteristicile demografice și clinice inițiale în subgrupurile definite de biomarkeri au fost în concordanță cu cele din populația ITT. În subgrupul cu status DRO pozitiv, 65% dintre pacienți

aveau citoreducție completă și 35% boală reziduală macroscopic. Din ambele grupuri de studiu, 30% dintre paciente aveau *tBRCAm* (mutație patogenă/nocivă) în perioada de screening la testarea efectuată local și pentru 4% dintre paciente, statusul *BRCAm* nu era cunoscut. Analiza retrospectivă a probelor clinice disponibile a fost realizată pentru 97% dintre paciente, pentru a confirma statusul *tBRCAm* și pentru a determina scorul de instabilitate genomică, așa cum a fost prezentat mai sus. Dintre pacientele fără *tBRCAm*, 29% (19% din populația totală) au avut GIS pozitiv pre-definit în acest studiu ca un scor compozit ≥ 42 . Atunci când au fost combinate statusul *tBRCAm* și GIS pozitiv, pacientele cu status tumoral DRO pozitiv, DRO negativ și DRO necunoscut au reprezentat 48%, 34% și, respectiv, 18% din populația totală de paciente din studiu.

Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), definită ca timpul de la randomizare la progresia bolii determinată prin evaluarea de către medicul investigator pe baza criteriilor modificate de evaluare a răspunsului tumorilor solide (RECIST) versiunea 1.1 sau până la deces. Obiectivele secundare de eficacitate au inclus timpul de la randomizare la a doua progresie a bolii sau deces (SFP2), supraviețuirea globală (SG), timpul de la randomizare până la prima terapie antineoplazică subsecventă sau deces (TFST) și calitatea vieții în legătură cu starea de sănătate (HRQoL). Evaluarea tumorală cu RECIST 1.1 a fost realizată la momentul inițial și la intervale de 24 de săptămâni (CT/RMN la 12 săptămâni în cazurile cu progresie clinică sau prin creșterea nivelului CA 125) până la 42 de luni sau până la obiectivarea progresiei radiologice a bolii.

Studiul și-a atins obiectivul primar în populația cu intenție de tratament, demonstrând îmbunătățirea semnificativă statistic a SFP evaluată de investigatori pentru olaparib/bevacizumab comparativ cu placebo/bevacizumab (RR 0,59, 95% ÎI 0,49-0,72, $p < 0,0001$, cu o perioadă mediană de 22,1 luni pentru olaparib/bevacizumab vs 16,6 luni pentru placebo/bevacizumab). Acest rezultat a fost consistent cu o analiză BICR a SFP. Totuși, pacientele caracterizate prin prezența biomarkerilor (*tBRCAm*, HIS, status pozitiv DRO definit ca *tBRCAm* și/sau GIS pozitiv) au avut cel mai mare beneficiu. Datele privind supraviețuirea globală nu erau mature nici în populația totală, nici în subgrupurile de biomarkeri.

În subgrupul în care au fost randomizate paciente cu *tBRCAm* (241/806 paciente), SFP mediană în grupul cu olaparib/bevacizumab a fost 37,2 luni vs 22,0 luni pentru grupul cu placebo/bevacizumab (RR=0,34, 95% ÎI 0,23-0,51), iar pentru SG, RR a fost 0,66 (95% ÎI 0,37-1,21).

Rezultatele de eficacitate în subgrupuri de biomarkeri în funcție de analiza retrospectivă a probelor tumorale sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7

Sumarul rezultatelor principale de eficacitate pentru pacientele cu carcinom ovarian în stadiu avansat din studiul PAOLA-1, cu status pozitiv al deficitului de recombinare omologă (DRO) definit prin *tBRCAm* și/sau GIS pozitiv

	tBRCAm ^{*, c} (n=235)		GIS pozitiv ^{*, d} (n=152)		HRD pozitiv [*] (n=387)	
	Olaparib/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab	Olaparib/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab	Olaparib/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab
SFP (maturitate 46%) – data limită 22 martie 2019 ^a						
Număr evenimente: număr total paciente (%)	44/158 (28)	52/77 (68)	43/97 (44)	40/55 (73)	87/255 (34)	92/132 (70)
Timpul median (luni)	37,2	18,8	28,1	16,6	37,2	17,7
RR (95% ÎÎ) ^b	0,28 (0,19-0,42)		0,43 (0,28-0,66)		0,33 (0,25-0,45)	
SFP2 intermediară (maturitate 30%) – data limită 22 martie 2019						
Număr evenimente: număr total paciente (%)	29/158 (24)	24/77 (31)	31/97 (32)	24/55 (44)	60/255 (24)	48/132 (36)
Timpul median (luni)	NR	NR	37,8	28,6	NR	34,6
RR (95% ÎÎ) ^b	0,59 (0,34-1,02)		0,64 (0,37-1,10)		0,60 (0,41-0,88)	
SG intermediară (maturitate 23%) – data limită 30 septembrie 2019						
Număr evenimente: număr total paciente (%)	27/158 (17)	20/77 (26)	27/97 (28)	16/35 (29)	54/255 (21)	36/132 (27)
Timpul median (luni)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
RR (95% ÎÎ) ^b	0,61 (0,34-1,09)		0,88 (0,48-1,67)		0,71 (0,47-1,10)	

* Subgrup pre-planificat

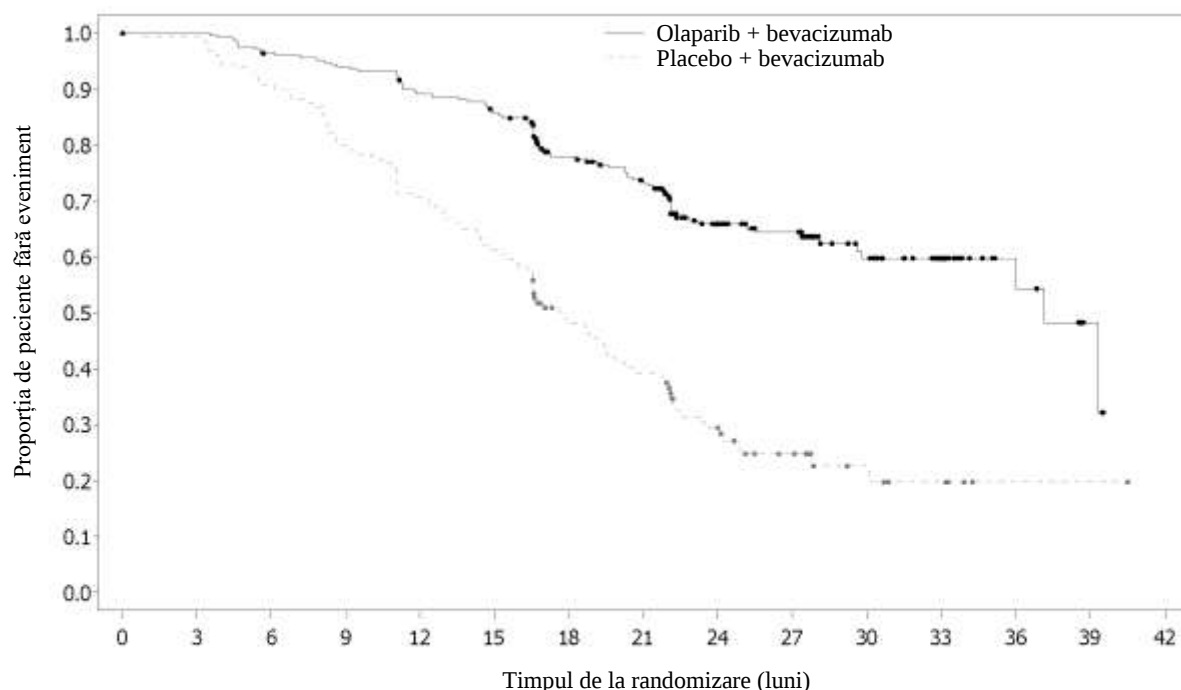
^a Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, proporția de paciente fără progresie la 12 și 24 de luni a fost 89% și 66% pentru olaparib/bevacizumab versus 71% și 29% pentru placebo/bevacizumab.

^b O valoare <1 este în favoarea olaparib. Analiza a fost realizată cu ajutorul unui model Cox al riscului proportional stratificat în funcție de rezultatul la screening după prima linie de tratament și statusul evaluării *tBRCA* la screening.

^c Status *tBRCAm* evaluat de Myriad

^d Scor de instabilitate genomică (GIS) evaluat de Myriad ≥ 42 (valoare limită pre-specificată)

Figura 7 PAOLA-1: Grafic Kaplan-Meier privind SFP la paciențele cu carcinom ovarian avansat definit ca DRO pozitiv (maturitate 46% - evaluarea investigatorilor)



Număr de paciențe la risc:

Olaparib + bevacizumab

255 252 242 236 223 213 169 155 103 85 46 29 11 3 0

Placebo + bevacizumab

132 128 117 103 91 79 54 44 28 18 8 5 1 1 0

Neoplasm mamar cu mutație gBRCA1/2 HER2 negativ OlympiAD (Studiul D0819C00003)

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu olaparib la pacienți cu mutație *gBRCA1/2* și neoplasm mamar metastatic HER2 negativ au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat, controlat, cu design deschis (OlympiAD). În acest studiu, 302 pacienți cu confirmarea unei mutații patogene sau potențial patogene *gBRCA* au fost randomizați în raport 2:1 la tratament cu Lynparza (300 mg [2 x 150 mg comprimate] de două ori de zi) sau chimioterapie la alegerea medicului (capecitabină 42%, eribulin 35% sau vinorelbină 17%) administrat până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile. Pacienții cu mutație *BRCA1/2* au fost identificați prin testare germlinală dintr-o probă de sânge cu un test local sau centralizat la Myriad. Pacienții au fost stratificați în funcție de: tratamentul anterior cu chimioterapie pentru neoplasm mamar metastatic (da/nu), prezența receptorilor hormoni (RH) vs statusul triplu negativ, tratamentul anterior cu medicamente pe bază de platină pentru neoplasm mamar (da/nu). Obiectivul principal a fost evaluarea SFP efectuată de un comitet central independent care nu cunoștea alocarea pacienților în studiu utilizând criteriile RECIST 1.1. Obiectivele secundare au inclus SFP2, SG, rata de răspuns obiectiv (RRO) și HRQoL.

Pacienții trebuiau să fi avut tratament anterior cu o antraciclina, cu excepția cazului în care era contraindicat și un taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic. Pacienții cu tumori RH+ (RE+ și/sau RPg+) trebuiau să fi prezentat progresie în timpul tratamentului anterior cu cel puțin o terapie endocrină (adjuvant sau metastatic) sau medicul curant să considere că nu există indicație pentru terapia endocrină. Tratamentul anterior cu compuși pe bază de platină a fost permis în stadiul

metastatic dacă nu existau dovezi de progresie a bolii în timpul tratamentului cu medicamente pe bază de platină și dacă terapia pe bază de platină este utilizată ca tratament (neo)adjuvant, dacă ultima doză a fost administrată cu cel puțin 12 luni înainte de randomizare. Nu a fost permis tratamentul anterior cu un inhibitor PARP, inclusiv olaparib.

În general, caracteristicile demografice și cele de la momentul inițial au fost bine echilibrate între grupurile cu olaparib și comparator (Tabelul 8).

Tabelul 8 Caracteristicile demografice și la momentul inițial în studiul OlympiAD

	Olaparib 300 mg de două ori pe zi n=205	Chimioterapie n=97
Vârsta – ani (mediana)	44	45
Sexul (%)		
Femei	200 (98)	95 (98)
Bărbați	5 (2)	2 (2)
Rasa (%)		
Caucazieni	134 (65)	63 (65)
Asiatici	66 (32)	28 (29)
Altă rasă	5 (2)	6 (6)
Status de performanță ECOG (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Clasificarea generală a bolii		
Stadiu metastatic	205 (100)	97 (100)
Stadiu local avansat	0	0
Cazuri noi de neoplasm mamar metastatic (%)	26 (13)	12 (12)
Statusul receptorilor hormonal (RH+)	103 (50)	49 (51)
Triplu negativ	102 (50)	48 (49)
Tipul mutației gBRCA (%)		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 și gBRCA2	4 (2)	0
≥2 localizări metastatice (%)	159 (78)	72 (74)
Localizarea metastazelor (%)		
Numai osos	16 (8)	6 (6)
Altă localizare	189 (92)	91 (94)
Boală măsurabilă de comitetul independent care nu cunoștea alocarea tratamentului (BICR) (%)	167 (81)	66 (68)
Boală progresivă la momentul randomizării (%)	159 (78)	73 (75)
Gradul tumoral la diagnostic		
Bine diferențiat (G1)	5 (2)	2 (2)
Moderat diferențiat (G2)	52 (25)	23 (24)
Slab diferențiat (G3)	108 (53)	55 (57)
Nediferențiat (G4)	4 (2)	0
Nu a putut fi evaluat (GX)	27 (13)	15 (16)
Date lipsă	9 (4)	2 (2)
Numărul de linii anterioare de chimioterapie pentru neoplasm mamar metastatic (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)

2	57 (28)	24 (25)
Terapie anterioară cu medicamente pe bază de platină (%)	55 (27)	21 (22)
numai în context (neo)adjuvant	12 (6)	6 (6)
numai în stadiu metastatic	40 (20)	14 (14)
în context (neo)adjuvant și metastatic	3 (1)	1 (1)
Tratament anterior cu antraciclină		
în context (neo)adjuvant	169 (82)	76 (78)
în stadiu metastatic	41 (20)	16 (17)
Tratament anterior cu taxan		
în context (neo)adjuvant	146 (71)	66 (68)
în stadiu metastatic	107 (52)	41 (42)
Tratament anterior cu antraciclină și taxan	204 (99,5)	96 (99)

Ulterior, 0,5% și 8% dintre pacienții din grupul cu tratament și, respectiv, comparator au avut tratament cu un inhibitor PARP; 29% și 42% dintre pacienții din cele două grupuri au avut ulterior tratament cu medicamente pe bază de platină.

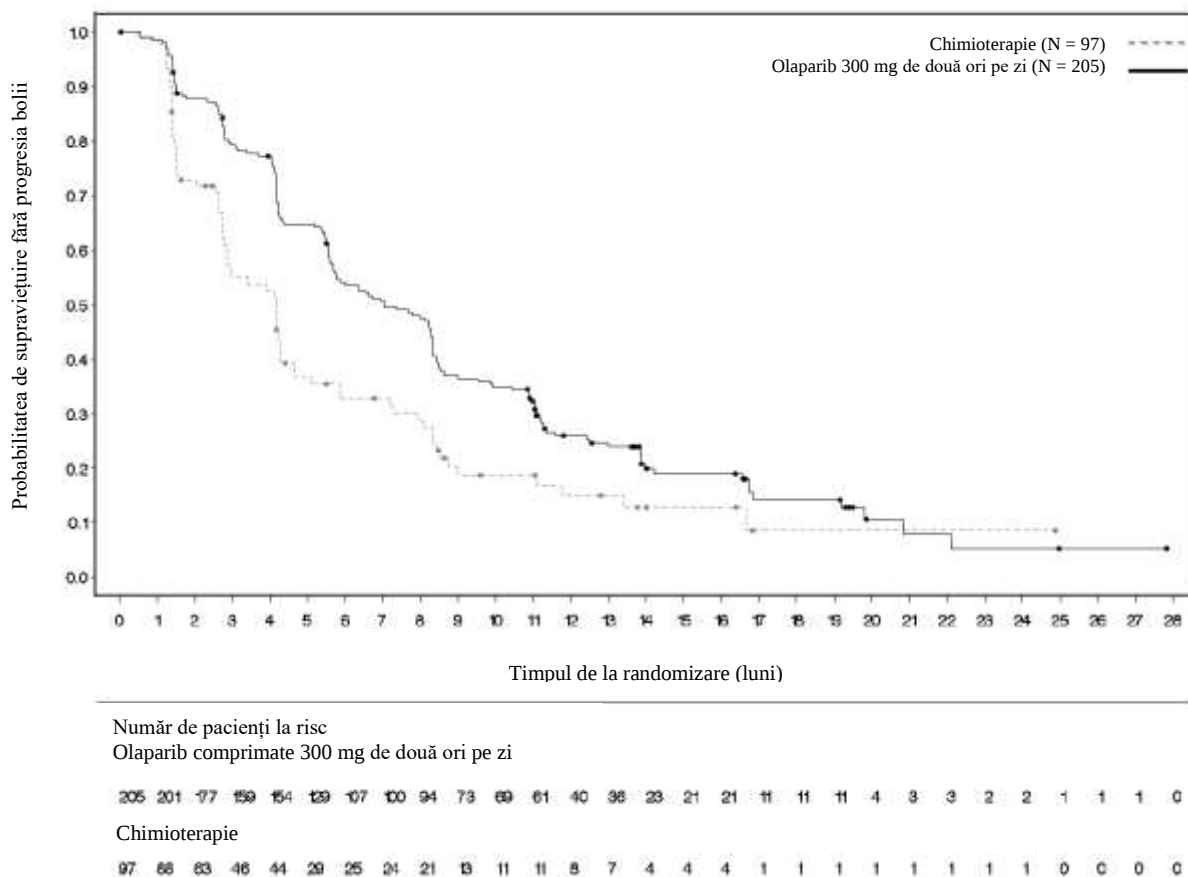
A fost demonstrată îmbunătățirea semnificativă statistic a SFP, obiectivul principal de eficacitate, la pacienții tratați cu olaparib față de cei din grupul comparator (Tabelul 9 și Figura 8).

Tabelul 9 Sumarul celor mai importante rezultate de eficacitate la pacienții cu neoplasm mamar metastatic cu mutație *gBRCA1/2*, HER2 negativ în studiul OlympiAD

	Olaparib 300 mg de două ori pe zi	Chimioterapie
SFP (maturitate 77%) – data limită 09 decembrie 2016		
Număr evenimente: Număr total pacienți (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Timpul median (luni) (95% ÎÎ)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
RR (95% ÎÎ)	0,58 (0,43-0,80) ^b	
Valoare p (bi-direcțional) ^a	p=0,0009	
SFP2 (maturitate 65%) – data limită 25 septembrie 2017^b		
Număr evenimente: Număr total pacienți (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Timpul median (luni) (95% ÎÎ)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
RR (95% ÎÎ)	0,55 (0,39-0,77) ^b	
Valoare p (bi-direcțional) ^a	p=0,0005	
SG (maturitate 64%) – data limită 25 septembrie 2017		
Număr evenimente: Număr total pacienți (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Timpul median (luni) (95% ÎÎ)	19,3 (17,2-21,6) ^c	17,1 (13,9-21,9)
RR (95% ÎÎ)	0,90 (0,66-1,23)	
Valoare p (bi-direcțional) ^a	p=0,5131	
RRO confirmat – data limită 09 decembrie 2016		
Număr de pacienți cu răspuns obiectiv: Numărul total de pacienți cu boală măsurabilă (%)	87:167 (52) ^d	15:66 (23)
95% ÎÎ	44,2-59,9	13,3-35,7
DOR – data limită 09 decembrie 2016		

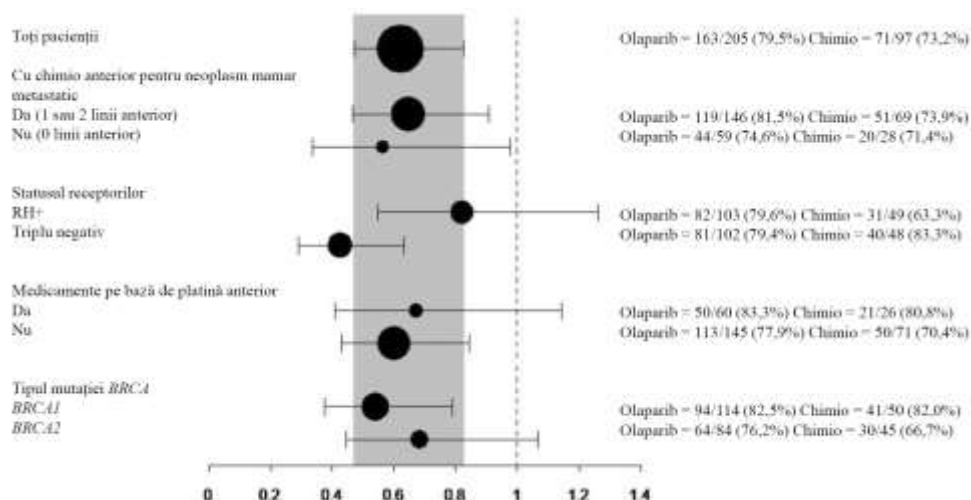
	Olaparib 300 mg de două ori pe zi	Chimioterapie
Mediana, luni (95% ÎI)	6,9 (4,2, 10,2)	7,9 (4,5, 12,2)
^a	Pe baza unui test stratificat <i>log-rank</i> .	
^b	Analiză <i>post-hoc</i> .	
^c	Perioada mediană de urmărire la pacienții cu date cenzurate a fost 25,3 luni pentru olaparib comparativ cu 26,3 luni pentru comparator.	
^d	Răspunsurile confirmate (de comitetul independent care nu cunoștea alocarea tratamentului-BICR) au fost definite ca răspunsurile înregistrate de tip CR/PR, confirmate prin examene imagistice repetate la un interval nu mai mic de 4 săptămâni după vizita în care răspunsul a fost observat pentru prima dată. În grupul cu olaparib, 8% dintre pacienții cu boală măsurabilă au avut răspuns complet versus 1,5% dintre pacienții din grupul cu comparator; 74/167 (44%) dintre pacienții din grupul cu olaparib au avut răspuns parțial versus 14/66 (21%) dintre pacienții din grupul cu chimioterapie. În subgrupul de pacienți cu neoplasm mamar triplu negativ, RRO confirmat a fost 48% (41/86) în brațul cu olaparib și 12% (4/33) în brațul cu comparator. În subgrupul de pacienți RH+, RRO confirmat a fost 57% (46/81) în brațul cu olaparib și 33% (11/33) în brațul cu comparator.	
DOR	Durata răspunsului; ÎI Interval de încredere; RR Rata de risc; RH+ Receptor hormonal pozitiv, RRO Rata de răspuns obiectiv; SG Supraviețuirea generală; SFP Supraviețuirea fără progresia bolii; SFP2 Timpul până la a doua progresie sau deces.	

Figura 8 OlympiAD: Grafic Kaplan-Meier privind SFP evaluată de un comitet independent care nu cunoștea alocarea tratamentului, la pacienții cu neoplasm mamar în stadiu metastatic, cu mutație *gBRCA1/2* HER2 negativ (maturitate 77%); data limită 09 decembrie 2016



Au fost observate rezultate consistente în toate grupurile predefinite de pacienți (vezi Figura 9). Analizele pe subgrupuri au indicat un beneficiu privind SFP pentru olaparib versus comparator în subgrupurile de pacienți cu neoplasm mamar triplu negativ (RR 0,43; 95% ÎI 0,29-0,63, n=152) și HR+ (RR 0,82; 95% ÎI 0,55-1,26, n=150).

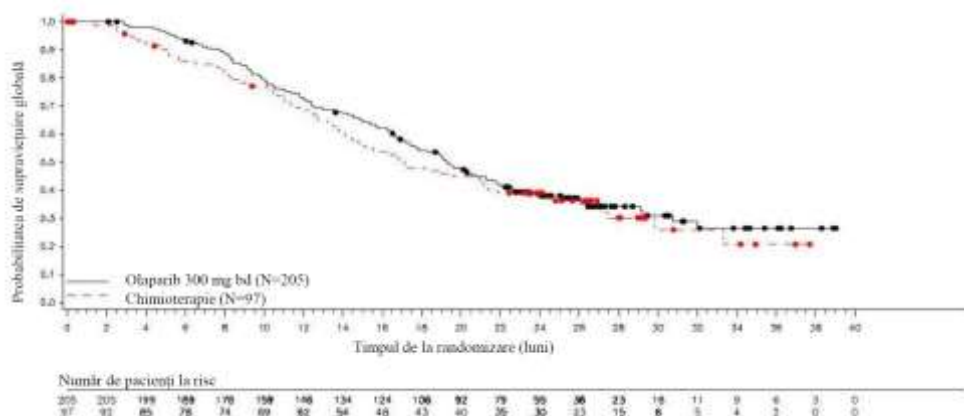
Figura 9 Grafic *Forest plot* privind SFP (evaluarea comitetului independent care nu cunoștea alocarea tratamentului) în funcție de subgrupul specificat



Într-o analiză *post-hoc* a datelor de la un subgrup de pacienți fără progresie în timpul chimioterapiei cu alte medicamente decât pe bază de platină, SFP mediană a fost 8,3 luni (95% ÎÎ 3,1-16,7) în grupul cu olaparib (n=22) și 2,8 luni (95% ÎÎ 1,4-4,2) în grupul cu chimioterapie (n=16), cu RR 0,54 (95% ÎÎ 0,24-1,23). Totuși, numărul pacienților este prea mic pentru a emite concluzii relevante asupra eficacității la acest subgrup.

Au fost randomizați 7 pacienți de sex masculin (5 cu olaparib și 2 cu tratament comparator). La momentul analizei pentru SFP, 1 pacient din brațul cu olaparib avea răspuns parțial confirmat, cu durată răspunsului de 9,7 luni. Nu au fost răspunsuri confirmate în brațul cu comparator.

Figura 10 OlympiAD: Grafic Kaplan-Meier privind SG la pacienți cu neoplasm mamar metastatic cu mutație gBRCA1/2 HER2 negativ (maturitatea datelor 64%) data limită pentru colectarea datelor 25 septembrie 2017



Analiza privind SG la pacienții fără chimioterapie anterior pentru neoplasm mamar în stadiu metastatic a indicat un beneficiu la acești pacienți, cu RR 0,45 (95% ÎÎ 0,27-0,77), în timp ce la pacienții cu linii anterioare de terapie, RR a depășit valoarea 1.

Tratamentul de întreținere după terapia de primă linie în adenocarcinomul pancreatic metastatic cu mutații BRCA germinale:
Studiul POLO

Siguranța și eficacitatea administrării olaparib ca tratament de întreținere au fost studiate în cadrul unui studiu multicentric randomizat (3:2), dublu-orb, controlat cu placebo, la 154 de pacienți cu mutații ale genelor *BRCA1/2* germinale care au avut adenocarcinom pancreatic metastatic. Pacienților li s-a administrat fie Lynparza 300 mg (2 comprimate a câte 150 mg) de două ori pe zi (n=92) fie placebo (n=62) până la progresia radiologică a bolii sau toxicitate inacceptabilă. Pacienții nu ar fi trebuit să prezinte o progresie a bolii pe parcursul chimioterapiei de primă linie cu medicamente pe bază de platină și ar fi trebuit să primească minim 16 săptămâni de tratament continuu cu medicamente pe bază de platină, care ar putea fi întrerupt în orice moment, pentru toxicitate inacceptabilă, în timp ce restul agenților au continuat în conformitate cu regimul planificat sau toxicitate inacceptabilă pentru alte componente. Pacienții care pot tolera regimul complet cu medicamente care conțin platină până la progresie nu au fost considerați pentru acest studiu. Tratamentul de întreținere a fost inițiat la 4 până la 8 săptămâni după ultima doză a componentelor de chimioterapie de primă linie în absența progresiei bolii și dacă toate toxicitățile induse de tratamentul antineoplazic anterior au fost rezolvate la grad 1 CTCAE, cu excepția alopeciei, neuropatiei periferice de grad 3 și a valorilor Hb $\geq$ 9 g/dl.

Au fost identificate mutații germinale *BRCA1/2* la 31% dintre pacienți pe baza rezultatelor testării anterioare la nivel local și la 69% dintre pacienți, pe baza testării efectuate de un laborator central. În brațul de tratament cu olaparib, 32% dintre pacienți au prezentat mutația germinală *BRCA1*, 64% mutația germinală *BRCA2* și 1% au prezentat ambele mutații germinale, *BRCA1* și *BRCA2*. În brațul cu administrare de placebo, 26% dintre pacienți au prezentat o mutație germinală *BRCA1*, 73% o mutație germinală *BRCA2* și niciun pacient nu a prezentat ambele mutații germinale, *BRCA1* și *BRCA2*. Statusul *BRCa*m a fost confirmat la toți pacienții identificați pe baza rezultatelor unei testări anterioare la nivel local acolo unde rezultatele au fost transmise, prin testare într-un laborator central. La nouăzeci și opt la sută (98%) dintre pacienți s-a depistat prezența unei mutații patogene și la 2%, prezența unei mutații potențial patogene. La 5,2% (8/154) dintre pacienții randomizați au fost detectate rearanjamente importante ale genelor *BRCA1/2*.

Caracteristicile demografice și inițiale au fost în general bine echilibrate între brațele de tratament cu olaparib și cu placebo. Vârsta mediană a fost de 57 de ani în ambele brațe; 30% dintre pacienții din brațul cu olaparib au avut vârsta $\geq$ 65 ani, comparativ cu 20% din brațul la care s-a administrat placebo. Cincizeci și opt la sută (58%) dintre pacienții din brațul cu olaparib și 50% dintre pacienții din brațul cu placebo au fost de sex masculin. În brațul cu olaparib, 89% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană și 11% de alte rase; în brațul cu placebo, 95% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană și 5% de alte rase. Majoritatea pacienților a prezentat statusul de performanță ECOG 0 (71% în brațul cu olaparib și la 61% în brațul cu placebo). În general, locurile cu metastaze anterioare tratamentului cu chimioterapie au fost în ficat (72%), plămân (10%) și alte locuri (50%). Timpul median de la diagnosticul inițial până la momentul randomizării în ambele brațe de tratament a fost de 6,9 luni (interval 3,6 până la 38,4 luni).

În total, 75% dintre pacienți au fost tratați cu FOLFIRINOX cu o mediană de 9 cicluri (interval 4-61), 8% au fost tratați cu FOLFOX sau XELOX, 4% cu GEMOX și 3% cu gemcitabină și cisplatină; restul de 10% dintre pacienți au primit alte tratamente cu chimioterapie. Durata chimioterapiei de primă linie pentru boala metastatică a fost de 4 până la 6 luni, > 6 până la <12 luni și ≥ 12 luni, respectiv în 77%, 19% și 4% din pacienții din brațul cu olaparib și în 80%, 17% și 3% din pacienții din brațul cu placebo, cu aproximativ 1 lună de la ultima doză de componente de chimioterapie de primă linie până la începerea tratamentului de studiu în ambele brațe. Ca cel mai bun răspuns la chimioterapia de primă linie, 7% dintre pacienții care au primit olaparib și 5% dintre pacienții care au primit placebo au prezentat un răspuns complet, 44% dintre pacienții care au primit olaparib și 44% dintre pacienții care au primit placebo au avut un răspuns parțial și 49% dintre pacienții care au primit olaparib iar 50% dintre pacienții care au primit placebo aveau boli stabile. La randomizare, boala măsurabilă a fost raportată la 85% și 84% dintre pacienții din brațele cu olaparib sau respectiv cu placebo. Timpul median de la inițierea chimioterapiei de primă linie cu medicamente pe bază de platină până la randomizare a fost de 5,7 luni (interval de 3,4 până la 33,4 luni).

La DCO, 33% dintre pacienții din brațul cu olaparib și 13% din brațul cu placebo au rămas în studiu de tratament. Patruzeci și nouă la sută dintre pacienții (49%) din brațul cu olaparib și 74% din brațul cu placebo au primit terapie ulterioară. Patruzeci și doi la sută (42%) dintre pacienții din brațul cu olaparib și 55% din brațul cu placebo au primit platină ca terapie ulterioară. Un procent (1%) din pacienții din brațul cu olaparib și 15% din brațul cu placebo au primit inhibitor PARP ca terapie ulterioară. Din cei 33 (36%) și 28 (45%) pacienți care au primit o primă terapie ulterioară pe bază de platină, din brațele cu olaparib și placebo, boala stabilă a fost raportată la 8 vs 6 pacienți, respectiv în timp ce 1 vs. 2 pacienți au avut răspunsuri.

Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), definită ca timp de la randomizare până la progresia bolii, sau până la deces, determinată de BICR pe baza Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) 1.1. Obiectivele secundare de evaluare a eficacității au inclus supraviețuirea generală (SG), timpul de la randomizare până la a doua progresie sau deces (SFP2), timpul de la randomizare până la primul tratament antineoplazic ulterior sau deces (*time to first subsequent therapy*, TFST), rata răspunsului obiectiv (RRO), durata răspunsului (DR), rata răspunsului, timpul până la răspuns și calitatea vieții asociate stării de sănătate (*health related quality of life*, HRQoL).

Studiul a demonstrat o îmbunătățire statistic semnificativă în ceea ce privește SFP pentru olaparib comparativ cu placebo (Tabelul 10). Evaluarea de către BICR a SFP a fost concordantă cu evaluarea efectuată de investigator.

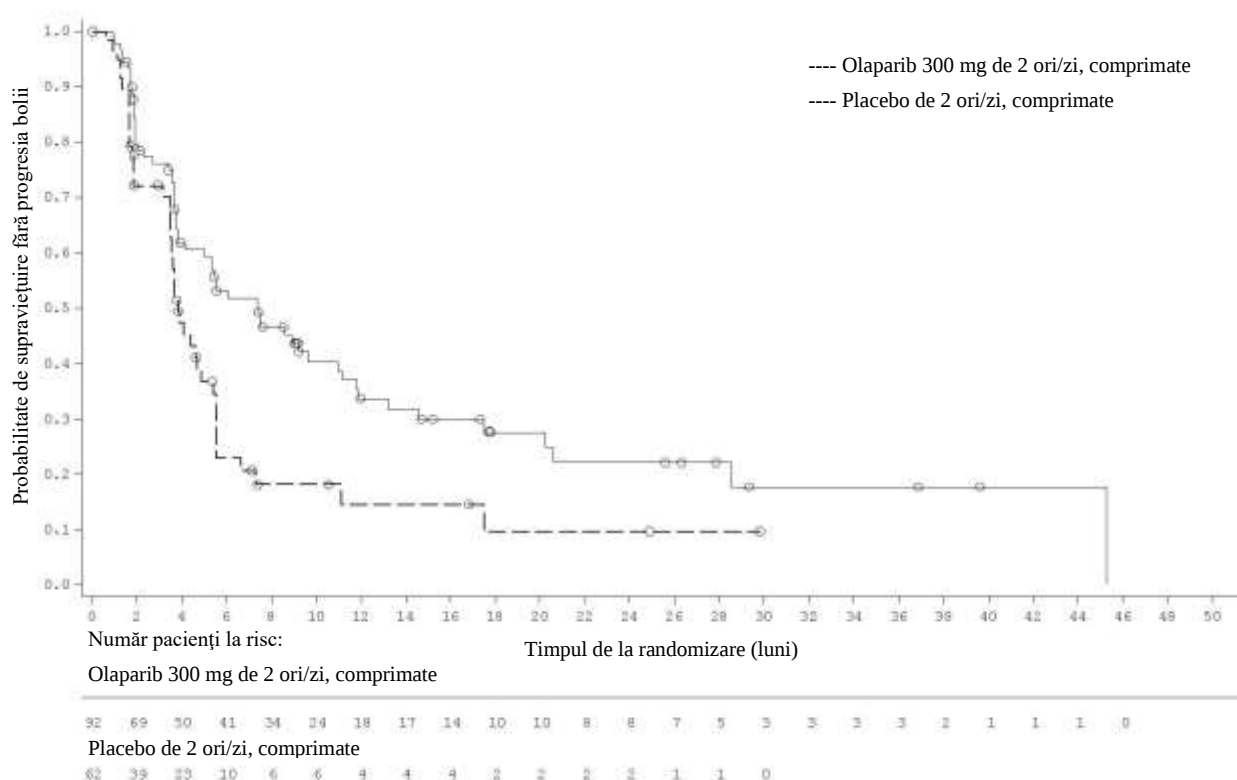
La analiza intermediară a SG (maturitate a datelor de 46%), RR a fost de 0,91 (Î 95% 0,56 – 1,46; $p=0,6833$; mediană de 18,9 luni pentru olaparib față de 18,1 luni pentru placebo), nefiind atinsă semnificația statistică. Valoarea RR pentru SFP2 (maturitate a datelor de 47%, necontrolată pentru multiplicitate) a fost de 0,76 (Î 95% 0,46 – 1,23; valoare $p=0,2597$; mediană de 13,2 luni pentru olaparib față de 9,2 luni pentru placebo).

Tabelul 10 Rezultatele de eficacitate la pacienții cu adenocarcinom pancreatic metastatic cu mutații *gBRCAm* în studiul POLO (BICR, dată limită pentru colectarea datelor 15 ianuarie 2019)

	Olaparib 300 mg bd	Placebo
SFP (maturitate 68%) ^{a,b}		
Număr de evenimente: Număr total de pacienți (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Durată mediană, luni (Î 95%)	7,4 (4,14-11,01)	3,8 (3,52-4,86)
RR (Î 95%) ^{c,d}	0,53 (0,35-0,82)	
Valoare p (bidirecțional)	p=0,0038	
RRO		
Numărul pacienților cu răspuns obiectiv: numărul total al pacienților cu boală măsurabilă la momentul inițial (%)	18:78 (23,1)	6:52 (11,5)
Răspuns complet (%)	2 (2,6)	0
Răspuns parțial (%)	16 (20,5)	6 (11,5)
DR		
Durată mediană (luni) (Î 95%)	24,9 (14,75 - NC)	3,7 (2,10 - NC)

- a Pe baza estimărilor Kaplan–Meier, proporția pacienților care erau în viață și fără progresie la 12 și 24 de luni a fost de 34% și 22% pentru olaparib față de 15% și 10% pentru placebo.
- b Pentru PFS, perioada mediană de urmărire la pacienții cu date cenzurate a fost de 9,1 luni în brațul cu olaparib și de 3,8 luni în brațul cu placebo. Pentru SG, perioada mediană de urmărire la pacienții cu date cenzurate a fost de 13,4 luni în brațul de tratament cu olaparib și de 12,5 luni în brațul cu administrare de placebo.
- c O valoare <1 este în favoarea olaparib.
- d Analiză efectuată pe baza unui test log-rank
- bd De două ori pe zi; ÎI interval de încredere; RR rată de risc; NC nu se poate calcula; RRO rata de răspuns obiectiv; SFP supraviețuire fără progresie.

Figura 11 Studiul POLO: Grafic Kaplan-Meier privind SFP la pacienții cu adenocarcinom pancreatic metastatic cu mutații *gBRCAm* (maturitate 68% – BICR, dată limită pentru colectarea datelor 15 ianuarie 2019)



Cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic, cu mutație *BRCA1/2*: Studiul PROfound

Siguranța și eficacitatea olaparib au fost studiate la pacienți cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic (CPRCm) într-un studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, care a evaluat eficacitatea Lynparza față de un grup comparator cu un AHN ([agent hormonal nou] enzalutamidă sau acetat de abirateronă) la alegerea investigatorului.

Pacienții prezentaseră progresie în timpul tratamentului anterior cu un AHN pentru tratamentul cancerului de prostată metastatic și/sau CPRC în stadiu metastatic. Pentru a fi incluși în Cohorta A, trebuia ca pacienții să prezinte o mutație patogenă sau potențial patogenă a genei *BRCA1* sau *BRCA2*. Pacienții cu mutații *ATM* au fost, de asemenea, randomizați în Cohorta A, dar nu a putut fi demonstrat un raport favorabil beneficiu-risc la această subpopulație de pacienți. Pacienții cu mutații ale altor gene au fost randomizați în Cohorta B.

În acest studiu, 387 de pacienți au fost randomizați în raport 2:1 la olaparib (300 mg [2 x 150 mg comprimate] de două ori pe zi) sau tratamentul comparator. În Cohorta A au fost 245 de pacienți (162

cu olaparib și 83 cu tratamentul comparator) și în Cohorta B au fost 142 de pacienți (94 cu olaparib și 48 cu tratamentul comparator). Pacienții au fost stratificați în funcție de tratamentul anterior cu taxani și dovada bolii măsurabile. Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii. Pacienților randomizați la tratamentul comparator li s-a oferit opțiunea de a trece la olaparib după confirmarea de BICR a progresiei radiologice a bolii. Pacienții cu *BRCA1m*, *BRCA2m* identificate la nivelul tumorilor au fost incluși pe baza unui test prospectiv efectuat de un laborator central, cu excepția a 3 pacienți incluși pe baza rezultatului unui test efectuat la nivel local. Din cei 160 de pacienți cu mutație *BRCA1* sau *BRCA2* din studiul PROfound, 114 pacienți au fost testați retrospectiv pentru a determina dacă mutația *BRCA1/2* identificată a avut origine germinală sau somatică. În cadrul acestor pacienți, 63 de mutații *BRCA1/2* au fost identificate ca fiind germinale în proba sanguină și, prin urmare, au fost considerate ca având origine germinală. Ceilalți 51 de pacienți nu au avut o mutație *BRCA1/2* tumorală identificată în linia germinală din proba sanguină și, astfel, mutațiile *BRCA1/2* sunt considerate cu origine somatică. Pentru restul de 46 de pacienți nu se cunoaște originea germinală sau somatică.

Caracteristicile demografice și clinice inițiale au fost în general bine echilibrate între grupurile cu olaparib și comparator la pacienții cu mutații *BRCA1/2*. Vârsta mediană a fost 68 de ani în grupul cu olaparib și 67 de ani în grupul comparator. În grupul cu olaparib, tratamentul anterior a fost cu taxan 71%, enzalutamidă 41%, acetat de abirateronă 37% și atât cu enzalutamidă, cât și cu acetat de abirateronă 20%. În grupul comparator, tratamentul anterior a fost cu taxan 60%, enzalutamidă 50%, acetat de abirateronă 36% și atât cu enzalutamidă, cât și cu acetat de abirateronă 14%. Cincizeci și opt la sută (58%) dintre pacienții din grupul cu olaparib și 55% din grupul comparator aveau boală măsurabilă la intrarea în studiu. Proporția pacienților cu metastaze la nivel osos, ganglioni limfatici, respirator și hepatic a fost 89%, 62%, 23% și, respectiv, 12% în grupul cu olaparib și 86%, 71%, 16% și, respectiv, 17% în grupul comparator. Cei mai mulți pacienți din ambele grupuri de tratament au avut ECOG 0 sau 1 (93%). Scorul inițial al simptomelor dureroase (BPI-SF cea mai severă durere) a fost 0-2 (52%), 2-3 (10%) sau >3 (34%) în grupul cu olaparib și 0-2 (45%), 2-3 (7%) sau >3 (45%) în grupul comparator. Valoarea mediană inițială a PSA a fost 57,48 μg/l în grupul cu olaparib și 103,95 μg/l în grupul cu comparator.

Obiectivul primar al studiului a fost supraviețuirea fără progresia radiologică a bolii (SFPr) în Cohorta A, evaluată de BICR utilizând criteriile RECIST 1.1 (țesuturi moi) și PCWG3 (*Prostate Cancer Working Group*) (la nivel osos). Principalele obiective secundare au inclus rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmat de BICR, SFPr evaluată de BICR, timpul până la progresia durerii (TTPP) și supraviețuirea globală (SG).

Studiul a demonstrat îmbunătățirea semnificativă statistic a SFPr evaluată de BICR și SG din analiza finală cu olaparib vs comparator în Cohorta A.

Rezultatele pentru pacienții cu mutații *BRCA1/2* sunt prezentate în Tabelul 11. La pacienții cu *BRCA1/2m* a fost observată îmbunătățirea semnificativă statistic a SFPr evaluată de BICR cu olaparib vs grupul cu AHN la alegerea investigatorilor. Analiza finală privind SG a arătat îmbunătățirea semnificativă statistic a valorilor nominale SG la pacienții cu *BRCA1/2m* randomizați la Lynparza vs comparator.

Tabelul 11 Sumarul datelor de eficacitate la pacienții cu CPRCm și mutații *BRCA1/2m* în studiul PROfound

	Olaparib 300 mg de două ori pe zi (N=102)	AHN la alegerea investigatorului (N=58)
SFPr evaluată de BICR ^{a,b,c} data limită 4 iunie 2019		
Număr de evenimente/număr total de pacienți (%)	62/102 (61) ^c	51/58 (88) ^c
SFPr mediană (95% ÎÎ) [luni]	9,8 (7,6-11,3)	3,0 (1,8-3,6)
RR (95% ÎÎ) ^d	0,22 (0,15-0,32)	
RRO confirmat de BICR ^a		
Numărul pacienților cu răspuns obiectiv/număr total de pacienți cu boală măsurabilă inițial (%)	25/57 (44)	0/33 (0)
Raportul șanselor (95% ÎÎ)	NC (NC-NC)	
SG ^a data limită 20 martie 2020 ^c		
Număr de evenimente/număr total de pacienți (%)	53/102 (52)	41/58 (71)
SG mediană (95% ÎÎ) [luni]	20,1 (17,4-26,8)	14,4 (10,7-18,9)
RR (95% ÎÎ)	0,63 (0,42-0,95)	

^a Nu a fost controlat pentru multiplicitate

^b SFPr maturitate 71%

^c RR și ÎÎ au fost calculate utilizând un model Cox al riscului proporțional care include termenii tratament, factor și tratamentul în funcție de interacțiunea cu factorul.

BICR comitet independent de evaluare care nu cunoștea alocarea tratamentului; ÎÎ interval de încredere; RR rată de risc; AHN agent hormonal nou; NC nu a fost calculată; RRO rata de răspuns obiectiv; SG supraviețuire globală; SFPr supraviețuire fără progresia radiologică a bolii.

Figura 12 Pacienți cu *BRCA1/2m*: Grafic Kaplan-Meier privind SFPr (evaluată de BICR)

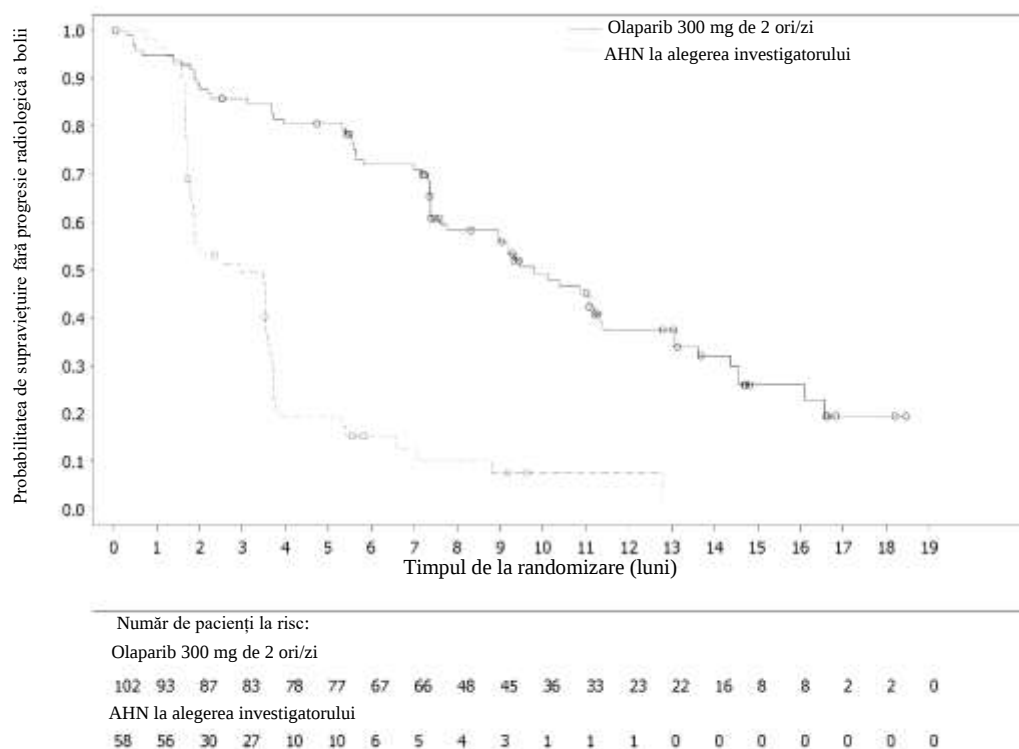
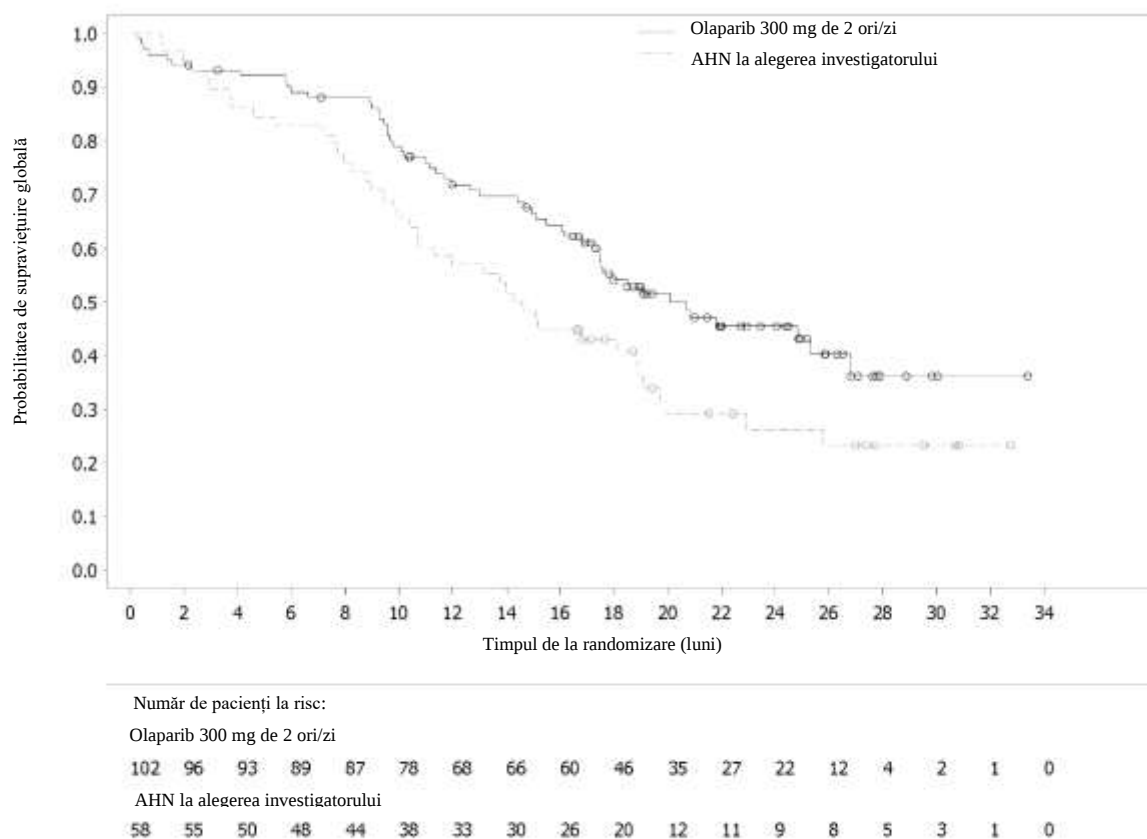


Figura 13

Pacienți cu *BRCA1/2*m: Grafic Kaplan-Meier privind SG

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lynparza la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul ovarian (cu excepția rhabdomyosarcomului și tumorilor de celule stem) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica olaparib în doză de 300 mg comprimate de două ori pe zi se caracterizează printr-un clearance plasmatic aparent de ~ 7 l/h, un volum aparent de distribuție de ~ 158 litri și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 15 ore. În administrări repetate, a fost observată o rată de 1,8 pentru ASC acumulării medicamentului, iar FC a fost dependentă de timp într-o mică măsură.

Absorbție

După administrarea orală a olaparib sub formă de comprimate (2 x 150 mg), absorbția este rapidă, cu un vârf al concentrației plasmatice observat în general la 1,5 ore după administrare.

Administrarea concomitentă cu alimente a diminuat rata de absorbție (întârziere t_{max} cu 2,5 ore și reducerea C_{max} cu aproximativ 21%), dar nu a influențat semnificativ absorbția olaparib (ASC a crescut cu 8%). Astfel, Lynparza poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Legarea *in vitro* de proteinele plasmatice este de aproximativ 82% la 10 μ g/ml, care este aproximativ C_{max} .

In vitro, legarea olaparib de proteinele din plasma umană a fost dependentă de doză; fracția legată a fost de aproximativ 91% la 1 µg/ml, scăzând la 82% la 10 µg/ml și la 70% la 40 µg/ml. În soluțiile de proteine purificate, fracția de olaparib legată de albumină a fost de aproximativ 56%, care a fost independentă de concentrația de olaparib. Utilizând aceeași metodă, fracția legată de glicoproteina alfa-1 acidă a fost 29% la 10 µg/ml, cu o tendință de scădere a legării la concentrații mai mari.

Metabolizare

In vitro, CYP3A4/5 s-au dovedit principalele complexe enzimatică răspunzătoare de metabolizarea olaparib (vezi pct. 4.5).

După administrarea orală la femei a unei doze de olaparib marcat ^{14}C , olaparib în formă nemodificată a fost răspunzător pentru majoritatea cantității de radioactivitate în plasmă (70%) și a fost componenta majoră care a fost recuperată atât din urină, cât și din fecale (15% și, respectiv, 6% din doză). Olaparib suferă o metabolizare extensivă. În cea mai mare măsură, metabolizarea a fost atribuită reacțiilor de oxidare cu un număr de componente produse în urma conjugării de tip glucuronidat sau sulfat. Au fost detectați în plasmă, urină și fecale până la 20, 37 și, respectiv, 20 de metaboliți, majoritatea reprezentând <1% din doză. Componentele majore din circulație au fost un fragment piperazin-3-ol cu inel deschis și doi metaboliți mono-oxigenați (fiecare ~10%), unul dintre metaboliți fiind, de asemenea, excretat majoritar (6% din radioactivitatea regăsită la nivel urinar și 5% din radioactivitate în materiile fecale).

In vitro, olaparib a determinat inhibare redusă/absentă a enzimelor din complexe UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 sau CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 sau 2E1 și nu se anticipează că ar fi un inhibitor dependent de timp semnificativ clinic al niciuneia dintre enzimele complexelor CYP. Olaparib a inhibat UGT1A1 *in vitro*, cu toate acestea, simulările PBPK sugerează că acest aspect nu are importanță clinică. *In vitro*, olaparib este substrat pentru transportorul de eflux P-gp, cu toate acestea, este puțin probabil ca aceasta să aibă semnificație clinică (vezi pct. 4.5).

De asemenea, datele *in vitro* au arătat că olaparib nu este substrat pentru OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP sau MRP2 și nu este inhibitor al OATP1B3, OAT1 sau MRP2.

Eliminare

După administrarea unei singure doze de ^{14}C -olaparib, ~86% din radioactivitate a fost recuperată într-o perioadă de 7 zile, ~44% în urină și ~42% în materiile fecale. Majoritatea substanței a fost excretată sub formă de metaboliți.

Grupe speciale de pacienți

În analizele populaționale de FC, vârsta pacienților, sexul, greutatea corporală, localizarea tumorii sau rasa (inclusiv pacienți de rasă albă și pacienți japonezi) nu au fost covariate semnificative.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 51 și 80 ml/min), ASC a crescut cu 24% iar $C_{\max}$ cu 15% comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Nu este necesară ajustarea dozei de Lynparza la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 31 și 50 ml/min), ASC a crescut cu 44% iar $C_{\max}$ cu 26% comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată (vezi pct. 4.2).

Nu există date pentru administrare la pacienți cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei <30 ml/min).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh), ASC a crescut cu 15% iar $C_{\max}$ cu 13%, iar la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh), ASC a crescut cu 8% și

C_{max} a scăzut cu 13%, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. Nu este necesară ajustarea dozelor de Lynparza la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2). Nu există date pentru utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii care să investigheze farmacocinetica olaparib la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

În studiile de evaluare a toxicității după doze repetate, cu durată de până la 6 luni, la șobolani și câini, dozele zilnice orale de olaparib au fost bine tolerate. Organul considerat țintă principală majoră pentru toxicitate, la ambele specii, a fost măduva osoasă, cu modificări asociate ale parametrilor hematologici în sângele periferic. Aceste modificări au fost reversibile în 4 săptămâni de la oprirea administrării. De asemenea, la șobolani au fost observate efecte degenerative minime la nivelul tractului gastrointestinal. Aceste rezultate au apărut la expuneri sub cele observate în administrarea la om. Studiile asupra celulelor măduvei osoase umane au arătat că expunerea directă la olaparib poate determina toxicitate asupra celulelor măduvei osoase, în determinările *ex vivo*.

Genotoxicitate

Olaparib nu a demonstrat că prezintă potențial mutagen, dar a fost clastogen *in vitro* pe celulele provenite de la mamifere. În administrare orală la șobolan, olaparib a indus formarea de micronuclei în măduva osoasă. Clastogenitatea este în concordanță cu activitatea farmacologică cunoscută a olaparib și indică un potențial pentru genotoxicitate la om.

Carcinogenicitate

Nu au fost realizate studii de carcinogenicitate cu olaparib.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Într-un studiu asupra fertilității la femelele de șobolan cărora li s-a administrat olaparib până la momentul implantării, deși a fost observată o receptivitate sexuală amplificată în unele cazuri, performanța sexuală și rata de gestație nu au fost influențate. Totuși, a existat o ușoară scădere a supraviețuirii embriofetale.

În studiile asupra dezvoltării embriofetale la șobolan și la valori ale dozelor care nu a indus toxicitate maternă semnificativă, olaparib a determinat scăderea supraviețuirii embriofetale, scăderea ponderală a fetoșilor și apariția unor anomalii de dezvoltare fetală, inclusiv malformații majore oftalmice (de exemplu, anoftalmie, microftalmie), malformații vertebrale/costale și anomalii viscerale sau osoase.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Copovidonă
Siliciu coloidal anhidru
Manitol
Fumarat de stearil sodic

Film

Hipromeloză
Macrogol 400
Dioxid de titaniu (E171)
Oxid galben de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172) (numai pentru comprimatele de 150 mg)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de umezeală.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere neperforate Alu/Alu cu câte 8 comprimate filmate.

Mărimea de ambalaj:

56 comprimate filmate (7 blistere).

Ambalaj multiplu cu 112 comprimate filmate (2 ambalaje a 56 comprimate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/959/002 56 comprimate filmate (100 mg)

EU/1/14/959/003 112 comprimate filmate (2 ambalaje a 56) (100 mg)

EU/1/14/959/004 56 comprimate filmate (150 mg)

EU/1/14/959/005 112 comprimate filmate (2 ambalaje a 56) (150 mg)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 decembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 1 octombrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

11 Februarie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.