

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lynparza 100 mg tabletki powlekane

Lynparza 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lynparza 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg olaparybu.

Lynparza 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg olaparybu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,24 mg sodu w tabletki 100 mg i 0,35 mg sodu w tabletki 150 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Lynparza 100 mg tabletki powlekane

Owalna, dwuwypukła tabletki w kolorze od żółtego do ciemnożółtego, oznaczona napisem „OP100” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie.

Lynparza 150 mg tabletki powlekane

Owalna, dwuwypukła tabletki w kolorze od zielonego do zielonoszarego, oznaczona napisem „OP150” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak jajnika

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:

- leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny.
- leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:

- leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy

charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination deficiency, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu (patrz punkt 5.1).

Rak piersi

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.

Gruczolakorak trzustki

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

Rak gruczołu krokowego

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Lynparza powinien rozpocząć i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dobór pacjentów

Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w zaawansowanym raku jajnika z mutacją BRCA:
Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza w terapii podtrzymującej po zastosowaniu chemioterapii pierwszego rzutu w nabłonkowym raku jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (EOC), raku jajowodu (FTC) lub pierwotnym raku otrzewnej (PPC) należy potwierdzić u pacjentów występowanie patogennych lub prawdopodobnie patogennych dziedzicznych i (lub) somatycznych mutacji w genach podatności na raka piersi (*BRCA*) 1 lub 2 przy użyciu walidowanego testu.

Leczenie podtrzymujące platynowrażliwego nawrotowego raka jajnika:
Nie ma wymogu przeprowadzenia diagnostyki mutacji *BRCA1/2* przed zastosowaniem produktu Lynparza w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową na terapię związkami platyny.

Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w HRD-dodatnim zaawansowanym raku jajnika w skojarzeniu z bewacyzumabem:

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii podtrzymującej pierwszego rzutu w EOC, FTC lub PPC należy potwierdzić u pacjentów występowanie HRD definiowane jako obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu przy użyciu walidowanego testu (patrz punkt 5.1).

HER2-ujemny przerzutowy rak piersi z mutacją gBRCA1/2:

Przed rozpoczęciem leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-ujemny rak piersi) konieczne

jest potwierdzenie obecności patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej dziedzicznej mutacji w genach podatności na raka piersi (*gBRCA1/2*). Status mutacji w genach *BRCA* powinien zostać określony przez laboratorium posiadające doświadczenie z użyciem walidowanego testu. Dane wykazujące kliniczną walidację testów *BRCA1/2* z tkanki guza w raku piersi nie są obecnie dostępne.

Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w przerzutowym gruczolakoraku trzustki z mutacją gBRCA:
Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza w terapii podtrzymującej w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka trzustki konieczne jest potwierdzenie występowania patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej dziedzicznej mutacji w genach *BRCA1/2* (*gBRCA1/2*). Status mutacji *gBRCA1/2* powinien zostać określony przez laboratorium posiadające doświadczenie z użyciem walidowanego testu. Dane wykazujące kliniczną walidację testów *BRCA1/2* z tkanki guza w przypadku raka trzustki nie są obecnie dostępne.

Przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2:
Przed rozpoczęciem leczenia przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnością mutacji *BRCA1/2* (mCRPC) produktem Lynparza, należy potwierdzić u pacjentów występowanie patogenicznych lub prawdopodobnie patogenicznych mutacji w genach *BRCA1/2* (z wykorzystaniem materiału z guza lub próbki krwi) (patrz punkt 5.1). Status mutacji *BRCA1/2* powinien zostać określony przez laboratorium posiadające doświadczenie z użyciem zwalidowanego testu.

Należy przeprowadzić poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentów diagnozowanych w celu wykrycia mutacji w genach *BRCA1/2*, zgodnie z lokalnymi regulacjami.

Dawkowanie

Produkt Lynparza jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg.

Zalecana dawka produktu Lynparza w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletki 100 mg.

Lynparza w monoterapii

Pacjenci z platynowrażliwym nawrotowym (PSR) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.

Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem

Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach leczenia podtrzymującego pierwszej linii w nabłonkowym raku jajnika o wysokim stopniu złośliwości (*ang. high grade*), raku jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej po zakończeniu terapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem, dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie. Należy zapoznać się z pełną informacją o produkcie dotyczącą bewacyzumabu (patrz punkt 5.1).

Czas trwania leczenia

Leczenie podtrzymujące po leczeniu pierwszego rzutu w zaawansowanym raku jajnika z mutacją w genach BRCA1/2:

Pacjenci mogą stosować leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby stwierdzonej w badaniach obrazowych, wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub przez okres do 2 lat przy braku radiologicznych dowodów na występowanie choroby po 2 latach leczenia. Pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować je powyżej 2 lat.

Leczenie podtrzymujące platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika:

W przypadku pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym, nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w HRD-dodatnim zaawansowanym raku jajnika w skojarzeniu z bewacyzumabem:

Pacjenci mogą stosować leczenie produktem Lynparza do czasu wystąpienia progresji choroby stwierdzonej w badaniach obrazowych, wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub przez okres do 2 lat przy braku radiologicznych dowodów na występowanie choroby po 2 latach leczenia. Pacjenci z dowodami na występowanie choroby po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia produktem Lynparza mogą kontynuować je powyżej 2 lat. Należy zapoznać się z informacją o produkcie dotyczącą bewacyzumabu, w której podano zalecany całkowity czas trwania leczenia wynoszący maksymalnie 15 miesięcy, z uwzględnieniem okresów stosowania leku w skojarzeniu z chemioterapią i jako leczenia podtrzymującego (patrz punkt 5.1).

HER2-ujemny rozsiały rak piersi z mutacją gBRCA1/2:

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w przerzutowym gruczolakoraku trzustki z mutacją gBRCA:

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2:

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. U pacjentów niepoddanych kastracji chirurgicznej podczas leczenia należy kontynuować kastrację farmakologiczną analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

Nie ma danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania odnoszących się do powtórnego leczenia podtrzymującego produktem Lynparza po wystąpieniu pierwszej lub kolejnej progresji choroby u pacjentów z rakiem jajnika lub podczas powtórnego leczenia pacjentów z rakiem piersi (patrz punkt 5.1).

Istotne różnice w dawkowaniu między produktem Lynparza tabletki a kapsułki

Produkt Lynparza tabletki (100 mg i 150 mg) nie powinien być zastępowany produktem Lynparza kapsułki (50 mg) w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci. Z tego względu należy przestrzegać konkretnych zaleceń dawkowania dotyczących każdej postaci.

Pominięcie dawki leku

Jeżeli pacjent pominie dawkę produktu Lynparza, powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych

Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.8).

Zalecana dawka zredukowana wynosi 250 mg (jedna tabletki 150 mg i jedna tabletki 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 500 mg).

W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zalecane jest jej zmniejszenie do 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).

Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A

Nie zaleca się stosowania olaparybu równoległe z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych produktów leczniczych. W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 100 mg (jedna tabletką 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg (jedna tabletką 150 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) (patrz punkty 4.4 oraz 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza to 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg) (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Lynparza może być podawany u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min) bez zmiany dawki.

Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentów. Produkt leczniczy Lynparza może być zastosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają ryzyko, a wtedy pacjent musi być uważnie obserwowany w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Lynparza może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A lub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone.

Pacjenci rasy niekawkaskiej

Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.

Sposób podawania

Produkt Lynparza jest przeznaczony do podawania doustnego.

Produkt Lynparza tabletki należy połykać w całości, nie żuć, nie rozkruszać, nie rozpuszczać ani nie dzielić. Tabletki Lynparza można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna

U pacjentów leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać stopniowi ≤ 1 . wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.

Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa

Całkowita częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła $<1,5\%$, przy czym częstość występowania była większa u pacjentów z platinowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z *BRCAm*, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwie linie chemioterapii opartej na związkach platyny i byli poddani obserwacji przez okres do 5 lat (patrz punkt 4.8). Większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania leczenia olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do >4 lat.

W przypadku podejrzenia MDS/AML pacjenta należy skierować do hematologa w celu wykonania dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. Jeśli po wykonaniu badań w kierunku długotrwałej toksyczności hematologicznej diagnoza MDS/AML zostanie potwierdzona, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia.

Zapalenie płuc

Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u $<1,0\%$ pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjenta podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjenta nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód

Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób

niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę.

Ciąża/antykoncepcja u kobiet

Produktu Lynparza nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie metody skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji. Mężczyźni i ich partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza (patrz punkt 4.6).

Interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5). W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy u pacjenta już przyjmującego produkt Lynparza konieczne jest leczenie silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza może być znacznie zmniejszona (patrz punkt 4.5).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach 100 mg lub 150 mg, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Badania kliniczne olaparybu stosowanego w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, w tym z substancjami uszkadzającymi DNA, wykazują nasilenie oraz przedłużenie trwania działania mielosupresyjnego. Zalecana dawka produktu Lynparza do stosowania w monoterapii nie jest odpowiednia do stosowania w leczeniu skojarzonym z mielosupresyjnymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi.

Nie prowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania olaparybu ze szczepionkami lub lekami immunosupresyjnymi. Z tego względu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem Lynparza oraz ściśle monitorować pacjentów.

Interakcje farmakokinetyczne

Oddziaływanie innych produktów leczniczych na olaparyb

Za klirens metaboliczny olaparybu odpowiedzialne są głównie izoenzymy CYP3A4/5.

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania itrakonazolu, który jest znanym inhibitorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie go z olaparybem zwiększa średnią wartość C_{max} olaparybu o 42% (90% CI: 33-52%), a średnią wartość AUC o 170% (90% CI: 144-197%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Lynparza leków będących silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. itrakonazolu, telitromycyny, klarytromycyny, inhibitorów proteaz wzmocnionych rytonawirem lub kobicystatem, boceprewiru, telaprewiru) lub leków będących umiarkowanymi inhibitorami tego izoenzymu (np. erytromycyny, diltiazemu, flukonazolu, werapamilu) (patrz punkt 4.4). Jeżeli jednoczesne stosowanie z produktem Lynparza silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona. Zalecane jest zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg) z silnymi inhibitorami CYP3A lub do 150 mg dwa

razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4). Podczas leczenia produktem Lynparza nie należy również spożywać soku jadalnych owoców, ponieważ jest on inhibitorem CYP3A.

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania ryfampicyny, która jest znanym induktorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie jej z olaparybem zmniejsza średnią wartość C_{max} olaparybu o 71% (90% CI: 76-67%), a średnią wartość AUC o 87% (90% CI: 89-84%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków będących silnymi induktorami tego izoenzymu (np. fenytoiny, ryfampicyny, ryfapentyny, karbamazepiny, newirapiny, fenobarbitalu oraz ziela dziurawca) z produktem Lynparza, ponieważ w takim przypadku możliwe jest znaczne zmniejszenie skuteczności produktu Lynparza. Nie ustalono wielkości wpływu umiarkowanych do silnych induktorów (np. efawirenz, ryfabutyna) na ekspozycję na olaparyb, dlatego jednoczesne podawanie produktu Lynparza z tymi produktami leczniczymi nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Oddziaływanie olaparybu na inne produkty lecznicze

Olaparyb hamuje CYP3A4 w warunkach *in vitro* i spodziewane jest jego łagodne oddziaływanie hamujące aktywność CYP3A w warunkach *in vivo*. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania jednocześnie z olaparybem substratów wrażliwych na aktywność CYP3A lub substratów o wąskim przedziale terapeutycznym (np. symwastatyny, cyzaprydu, cyklosporyny, alkaloidów sporyszu, fentanylu, pimozydu, syrolimusu, takrolimusu oraz kwetiapiny). U pacjentów przyjmujących substraty CYP3A o wąskim przedziale terapeutycznym jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego.

W warunkach *in vitro* wykazano indukujące oddziaływanie olaparybu na izoenzymy CYP1A2, 2B6 i 3A4, przy czym największe prawdopodobieństwo indukcji aktywności w stopniu istotnym klinicznie dotyczy izoenzymu CYP2B6. Nie można wykluczyć także zdolności olaparybu do indukowania również CYP2C9, CYP2C19 oraz P-gp. Z tego względu, zastosowanie jednocześnie z olaparybem może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na substraty tych enzymów metabolicznych i białka transportowego. Skuteczność niektórych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich stosowania jednocześnie z olaparybem (patrz punkty 4.4 i 4.6).

W warunkach *in vitro* olaparyb hamuje aktywność nośnika odkomórkowego P-gp ($IC_{50} = 76\mu M$), z tego względu nie można wykluczyć, że olaparyb może powodować klinicznie istotne interakcje lekowe z substratami P-gp (np. z symwastatyną, prawastatyną, dabigatranem, digoksyną i kolchicyną). U pacjentów przyjmujących tego rodzaju produkty lecznicze jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego.

W warunkach *in vitro* wykazano, że olaparyb jest inhibitorem BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 oraz MATE2K. Nie można wykluczyć, że olaparyb może zwiększać ekspozycję na substraty BCRP (np. metotreksat, rozuwastatynę), OATP1B1 (np. bozentan, glibenklamid, repaglinid, statyny oraz walsartan), OCT1 (np. metforminę), OCT2 (np. kreatyninę w surowicy), OAT3 (np. furosemid i metotreksat), MATE1 (np. metforminę) oraz MATE2K (np. metforminę). W szczególności należy zachować ostrożność, jeżeli olaparyb jest stosowany jednocześnie z jakkolwiek statyną.

Leczenie skojarzone z anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny leczenia skojarzonego olaparybem z anastrozolem, letrozolem lub tamoksyfenem. Nie obserwowano istotnych interakcji z anastrozolem lub letrozolem, natomiast tamoksyfen zmniejszał ekspozycję na olaparyb o 27%. Kliniczne znaczenie tego działania jest nieznane. Olaparyb nie wpływa na farmakokinetykę tamoksyfenu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu Lynparza oraz nie mogą być w ciąży rozpoczynając leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy

ciążowe u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym i rozważyć regularne ich wykonywanie podczas leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie skuteczne metody zapobiegania ciąży przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza, chyba że wybraną metodą antykoncepcji jest wstrzemięźliwość od kontaktów seksualnych (patrz punkt 4.4). Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji.

Jako że nie można wykluczyć wpływu olaparybu na zmniejszenie ekspozycji na substraty CYP2C9 poprzez indukcję tego enzymu, skuteczność pewnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich jednoczesnego stosowania z olaparybem. Z tego względu, zaleca się rozważenie zastosowania dodatkowej, niehormonalnej metody antykoncepcji podczas leczenia (patrz punkt 4.5). U kobiet z nowotworem hormonozależnym należy rozważyć zastosowanie dwóch niehormonalnych metod antykoncepcji.

Antykoncepcja u mężczyzn

Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do nasienia. Pacjenci muszą używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych z kobietą w ciąży lub kobietą w wieku rozrodczym podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Partnerki pacjentów muszą również stosować wysoce skuteczną antykoncepcję, jeśli są zdolne do zajścia w ciążę (patrz punkt 4.4). Mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia oraz przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu Lynparza.

Ciąża

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczne działanie leku na rozród, w tym ciężkie działanie teratogenne i wpływ na przeżycie zarodków i płodów u szczurów po matczynej ekspozycji systemowej mniejszej niż w przypadku stosowania dawek terapeutycznych u ludzi (patrz punkt 5.3). Brak jest danych dotyczących stosowania olaparybu u kobiet w ciąży, jednakże mając na uwadze mechanizm działania olaparybu, produkt Lynparza nie powinien być stosowany podczas ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. (Patrz poprzedni punkt: „Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja u kobiet” w celu uzyskania informacji dotyczących zapobiegania ciąży oraz wykonywania testów ciążowych).

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania olaparybu do mleka. Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości farmakologiczne produktu Lynparza jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu leku na płodność. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na zapłodnienie, lecz obserwowano niekorzystny wpływ na przeżycie zarodka i płodu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Lynparza ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących produkt Lynparza może wystąpić uczucie zmęczenia, osłabienie lub zawroty głowy. Pacjenci, u których wystąpią takie objawy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze stosowaniem produktu Lynparza związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, kaszel, zaburzenia smaku, duszność, neutropenia, zawroty głowy, niestrawność, leukopenia i małopłytkowość.

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $> 2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (5%), małopłytkowość (3%) i leukopenię (2%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (17%), uczucie zmęczenia/astenia (6%), wymioty (6%), nudności (6%) i neutropenia (6%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,8%), małopłytkowość (0,8%), uczucie zmęczenia/astenia (0,7%), nudności (0,6%), neutropenia (0,5%) i wymioty (0,5%).

Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem profil bezpieczeństwa jest na ogół spójny z profilem bezpieczeństwa poszczególnych terapii.

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparybu u 57,4% pacjentów, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem/bewacyzumabem i placebo/bewacyzumabem odpowiednio u 20,4% i 5,6% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki to niedokrwistość (21,5%), nudności (9,5%) oraz uczucie zmęczenia/astenia (5,2%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia to niedokrwistość (3,6%), nudności (3,4%) i uczucie zmęczenia/astenia (1,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 3077 pacjentów z guzami litymi leczonych produktem Lynparza w monoterapii w badaniach klinicznych w zalecanej dawce.

Podczas badań klinicznych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii, w których ekspozycja pacjentów na lek jest znana, stwierdzono występowanie działań niepożądanych przedstawionych poniżej. Działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) MedDRA, a następnie z użyciem preferowanych określeń słownikowych wg MedDRA w Tabeli 1. W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy zostały uporządkowane według zmniejszającej się częstości występowania, a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

| Klasa układów i narządów wg MedDRA | Działania niepożądane | |
|------------------------------------|---|---|
| | Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE | Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE |

| | | |
|---|--|--|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Niezbyt często Zespół mielodysplastyczny/ Ostra białaczka szpikowa ^a | Niezbyt często Zespół mielodysplastyczny/ Ostra białaczka szpikowa |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często Niedokrwistość ^a , neutropenia ^a , małopłytkowość ^a , leukopenia ^a Często Limfopenia ^a | Bardzo często Niedokrwistość ^a Często Neutropenia ^a , małopłytkowość ^a , leukopenia ^a Niezbyt często Limfopenia ^a |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często Nadwrażliwość ^a , Obrzęk naczynioruchowy* | Rzadko Nadwrażliwość ^a |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często Zmniejszenie łaknienia | Niezbyt często Zmniejszenie łaknienia |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku ^a | Niezbyt często Zawroty głowy, ból głowy |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często Kaszel ^a , duszność ^a | Często Duszność ^a Niezbyt często Kaszel ^a |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność Często Zapalenie jamy ustnej ^a , ból w nadbrzuszu | Często Wymioty, biegunka, nudności Niezbyt często Zapalenie jamy ustnej ^a , ból w nadbrzuszu Rzadko Niestrawność |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Często Wysypka ^a Niezbyt często Zapalenie skóry ^a Rzadko Rumień guzowaty | Niezbyt często Wysypka ^a |

| | | |
|---|--|--|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie) | Często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie) |
| Badania diagnostyczne | Często Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Niezbyt często Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych | Rzadko Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi |

^a MDS/AML obejmuje preferowane terminy oznaczające ostrą białaczkę szpikową, zespół mielodysplastyczny i (przewlekłą) białaczkę szpikową.
Niedokrwistość obejmuje preferowane terminy oznaczające niedokrwistość, niedokrwistość makrocytarną, erytopenię, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość normocytową i zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.
Neutropenia obejmuje preferowane terminy oznaczające gorączkę neutropeniczną, neutropenię, zakażenie neutropeniczne, posocznicę neutropeniczną i zmniejszenie liczby neutrofilów.
Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.
Leukopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.
Limfopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenię.
Nadwrażliwość obejmuje preferowane terminy oznaczające nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość.
Zaburzenia smaku obejmują preferowane terminy oznaczające upośledzenie odczuwania smaku i zaburzenia smaku.
Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odkrztuszeniem.
Duszność obejmuje preferowane terminy oznaczające duszność i duszność wysiłkową.
Zapalenie jamy ustnej obejmuje preferowane terminy oznaczające afty, owrzodzenie jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej.
Wysypka obejmuje preferowane terminy oznaczające rumień, wysypkę złuszczącą, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem.
Zapalenie skóry obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie skóry i alergiczne zapalenie skóry.

* Jak zaobserwowano po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczność hematologiczna

Niedokrwistość oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie (stopień 1 lub 2 wg CTCAE), jednakże, zdarzały się również zgłoszenia zdarzeń w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE. Niedokrwistość była najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 wg CTCAE w badaniach klinicznych. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości wyniosła około 4 tygodnie (około 7 tygodni w przypadku zdarzeń stopnia ≥ 3 wg CTCAE). Postępowanie z niedokrwistością polegało na przerwaniu podawania leku i zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2) oraz na przetoczeniu krwi, jeśli było to właściwe. W badaniach klinicznych, w których stosowano lek w postaci tabletek częstość występowania niedokrwistości jako działania niepożądanego wyniosła 39,2% (17,2% stopnia ≥ 3 wg CTCAE), a częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia z powodu niedokrwistości wyniosła odpowiednio 17,8%, 11,1% i 2,2%; 21,8% pacjentów leczonych olaparybem wymagało jednej lub więcej transfuzji krwi. Wykazano istnienie zależności ekspozycji od odpowiedzi między olaparybem a zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmiany (zmniejszenia) o ≥ 2 stopnie wg CTCAE od wartości początkowych wyniosła 20% w przypadku hemoglobiny, 20% w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilów, 5% w przypadku płytek krwi, 30% w przypadku limfocytów i 20% w przypadku leukocytów (wszystkie wartości procentowe są przybliżone).

Częstość występowania zwiększenia średniej objętości krwinki czerwonej od wartości niskich lub prawidłowych na początku badania do wartości przekraczających GGN wyniosła około 68%. Wydaje się, że wartości te wróciły do normy po zakończeniu leczenia i nie miały żadnych konsekwencji klinicznych.

Zaleca się wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania w zakresie klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia, które mogą wymagać przerwania stosowania leku lub zmniejszenia dawkowania i (lub) dalszego leczenia (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

MDS/AML to ciężkie działania niepożądane, które występowały niezbyt często w monoterapii dawką terapeutyczną w ramach badań klinicznych, we wszystkich wskazaniach (0,4%). Częstość występowania wyniosła 0,5%, z uwzględnieniem zdarzeń zgłaszanych w długookresowej obserwacji bezpieczeństwa (częstość obliczona w oparciu o całkowitą populację oceny bezpieczeństwa składającą się z 16108 pacjentów narażonych na co najmniej jedną dawkę olaparybu w postaci doustnej podawaną w badaniach klinicznych). U wszystkich pacjentów obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjenci otrzymywali uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wielu pacjentów otrzymywało także inne terapie uszkadzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germlinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (*gBRCA1/2*). Częstość występowania przypadków MDS/AML była podobna u pacjentów z *gBRCA1m* i *gBRCA2m* (odpowiednio 2,3% i 1,6%). U niektórych pacjentów stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie.

Wśród pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z *BRCAm*, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwie linie chemioterapii związkami platyny i którzy otrzymywali badane leczenie do czasu progresji choroby (badanie SOLO2, z leczeniem olaparybem przez ≥ 2 lata u 45% pacjentów) częstość występowania MDS/AML wyniosła 8,2% w grupie pacjentów otrzymujących olaparyb i 4% w grupie pacjentów otrzymujących placebo w okresie obserwacji trwającej do 5 lat. W grupie otrzymującej olaparyb 9 z 16 przypadków MDS/AML wystąpiło po zakończeniu leczenia olaparybem w okresie obserwacji przeżycia. Częstość występowania MDS/AML obserwowano w kontekście wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej olaparyb i późnego początku MDS/AML. Ryzyko wystąpienia MDS/AML pozostaje na poziomie $< 1,5\%$ w 5-letnim okresie obserwacji w terapii pierwszej linii, gdy leczenie podtrzymujące olaparybem jest podawane po jednej linii chemioterapii związkami platyny przez okres 2 lat (1,2% w badaniu SOLO1 i 0,7% w badaniu PAOLA-1). Informacje o zmniejszaniu ryzyka i postępowaniu, patrz punkt 4.4.

Inne wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmian (zwiększenia) stężenia kreatyniny we krwi stopnia ≥ 2 wg CTCAE względem wartości początkowych wyniosła około 11%. Dane z kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że mediana zwiększenia tego stężenia wyniosła do 23% względem wartości początkowych i pozostawała stała w miarę upływu czasu, powracając do wartości początkowych po zakończeniu leczenia i bez widocznych następstw klinicznych. U 90% pacjentów stężenie kreatyniny odpowiadało stopniowi 0 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania, a u 10% odpowiadało ono stopniowi 1 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania.

Toksyczny wpływ na układ pokarmowy

Nudności na ogół zgłaszano na bardzo wczesnym etapie leczenia, przy czym u większości pacjentów ich pierwsze wystąpienie miało miejsce w pierwszym miesiącu leczenia produktem Lynparza. Wymioty zgłaszano wcześniej, a u większości pacjentów pierwsze ich wystąpienie miało miejsce w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia produktem Lynparza. Zarówno nudności, jak i wymioty u większości pacjentów zgłaszano jako zdarzenia występujące z przerwami i reagujące na przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i (lub) zastosowanie leków przeciwwymiotnych. Profilaktyka lekami przeciwwymiotnymi nie jest wymagana.

W leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu terapii pierwszego rzutu w raku jajnika pacjenci doświadczali nudności (77% w grupie otrzymującej olaparyb, 38% w grupie placebo), wymiotów (40% w grupie otrzymującej olaparyb, 15% w grupie placebo), biegunki (34% w grupie otrzymującej olaparyb, 25% w grupie placebo) i niestrawności (17% w grupie otrzymującej olaparyb, 12% w grupie placebo). Nudności były przyczyną przerwania leczenia u 2,3% pacjentów leczonych olaparybem (stopnia 2. wg CTCAE) i 0,8% pacjentów otrzymujących placebo (stopnia 1. wg CTCAE); odpowiednio 0,8% i 0,4% pacjentów leczonych olaparybem zakończyło leczenie z powodu wymiotów i niestrawności niskiego stopnia (stopnia 2. wg CTCAE). Żaden z pacjentów leczonych olaparybem lub otrzymujących placebo nie zakończył leczenia z powodu biegunki. Żaden z pacjentów otrzymujących placebo nie zakończył leczenia z powodu wymiotów lub niestrawności. Nudności były przyczyną przerwania podawania leku lub zmniejszenia dawki odpowiednio u 14% i 4% pacjentów leczonych olaparybem. Wymioty były przyczyną przerwania leczenia u 10% pacjentów leczonych olaparybem; u żadnego pacjenta leczonego olaparybem wymioty nie były powodem zmniejszenia dawki.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano żadnych badań u pacjentów pediatrycznych.

Inne szczególne populacje pacjentów

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów rasy niekawkaskiej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem olaparybu jest ograniczone. U niewielkiej liczby pacjentów, którzy przyjmowali dawki dobowe do 900 mg olaparybu w postaci tabletek w ciągu dwóch dni nie zgłaszano żadnych nieoczekiwanych działań niepożądanych. Objawy przedawkowania nie zostały określone i nie ma żadnego swoistego leczenia w przypadku przedawkowania produktu Lynparza. Przy przedawkowaniu lekarze powinni stosować działania ogólnie podtrzymujące i prowadzić objawowe leczenie pacjentów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, ATC: L01XK01

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach *in vitro* oraz wzrost guzów *in vivo*, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami.

Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. *base excision repair*, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia

to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotyka kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair, HRR*) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak BRCA1 lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. *non-homologous end joining, NHEJ*), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji BRCA1 lub BRCA2 szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących podatność na raka jajnika i innych nowotworach złośliwych.

W modelach *in vivo* z dysfunkcją genu BRCA1/2, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem samymi związkami platyny, co korelowało z okresem leczenia podtrzymującego olaparybem.

Diagnostyka mutacji BRCA1/2

W różnych badaniach klinicznych diagnostyka mutacji (dziedzicznych i/lub somatycznych) w obrębie genów BRCA1/2 w materiale z krwi lub z guza, wykonywana była lokalnie lub centralnie. DNA pozyskane z tkanki lub próbki krwi zostało przetestowane w większości badań, a badanie ctDNA zostało wykorzystane do celów eksploracyjnych. W zależności od wykorzystywanego testu i międzynarodowej klasyfikacji wariantów genetycznych, mutacje w genach BRCA1/2 klasyfikowano jako mutacje upośledzające funkcję białka/prawdopodobnie upośledzające funkcję białka lub mutacje patogenne/prawdopodobnie patogenne. Badania genetyczne powinny być przeprowadzone przez doświadczone laboratorium z użyciem walidowanego testu.

Wykrywanie niestabilności genomu

Zmiany genomowe związane z niedoborem rekombinacji homologicznej (HR), które badano w Paolal-1, obejmują utratę heterozygotyczności w całym genomie (z ang. *genome-wide loss of heterozygosity, LOH*), alleliczną nierównowagę telomeryczną (z ang. *telomeric allelic imbalance, TAI*) i aberracje genomowe na dużą skalę (z ang. *large scale transitions, LST*), które są miarami ciągłymi z wcześniej zdefiniowanymi kryteriami i punktacją. Złożony wskaźnik niestabilności genomu (GIS z ang. *genomic instability score*, zwany również wskaźnikiem HRD) jest wyliczany na podstawie sumy niezależnie uzyskanych wyników z pomiarów poszczególnych zjawisk genomowych nagromadzonych w komórkach nowotworowych. Niższy wynik określa mniejsze prawdopodobieństwo niedoboru rekombinacji homologicznej (HR) w komórkach nowotworowych, a wyższy wynik określa wyższe prawdopodobieństwo niedoboru rekombinacji homologicznej (HR) w komórkach nowotworowych w czasie pobierania próbki z uwzględnieniem ekspozycji na czynniki uszkadzające DNA. Do określenia pozytywnego statusu GIS należy zastosować zatwierdzone wartości wskaźnika. Pozytywny status HRD można zdefiniować za pomocą złożonego wskaźnika GIS dotyczącego zmian genomowych związanych z niedoborem rekombinacji homologicznej (HR), zbadanych przez doświadczone laboratorium przy użyciu zwalidowanego testu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie podtrzymujące po pierwszej linii w zaawansowanym raku jajnika z mutacją w genach BRCA1/2

Badanie SOLO1

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z nowo rozpoznany, zaawansowany (stopnia III-IV w klasyfikacji FIGO) surowiczym lub endometrioidalnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, z obecnością mutacji BRCA1/2

(*BRCA1/2m*) po zastosowaniu chemioterapii pierwszego rzutu zawierającej związku platyny analizowano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu III fazy kontrolowanym placebo i prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. W badaniu tym przydział losowy do grup w stosunku 2:1 przeprowadzono u 391 pacjentów, którym podawano produkt Lynparza [300 mg (2 tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę] lub placebo. Pacjenci byli stratyfikowani w zależności od odpowiedzi klinicznej na chemioterapię opartą na pochodnych platyny; odpowiedź całkowita (CR ang. Complete response) lub odpowiedź częściowa (PR ang. Partial response). Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby potwierdzonej w badaniu radiologicznym, wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub przez okres do 2 lat. W przypadku pacjentów utrzymujących całkowitą odpowiedź na leczenie (tj. bez oznak choroby w badaniach radiologicznych), maksymalny czas trwania leczenia wyniósł 2 lata; natomiast pacjenci, u których stwierdzano dowody na występowanie choroby w stanie stabilnym (tj. nie występowały u nich dowody na progresję choroby) mogli kontynuować leczenie produktem Lynparza przez okres dłuższy niż 2 lata.

Obecność dziedzicznych lub somatycznych mutacji w genach *BRCA1/2* stwierdzano prospektywnie na podstawie badania mutacji germinalnych we krwi przy użyciu testów wykonywanych lokalnie (n=208) lub centralnie (n=181) bądź na podstawie badania próbki guza z użyciem testów wykonanych lokalnie (n=2). Na podstawie badań wykonanych centralnie obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji germinalnej stwierdzono odpowiednio u 95,3% (365/383) i 4,7% (18/383) pacjentów poddanych randomizacji. Duże rearanżacje w genach *BRCA1/2* wykryto u 5,5% (21/383) pacjentów poddanych randomizacji. Obecność mutacji germinalnych u pacjentów włączonych na podstawie wyniku badania wykonanego lokalnie została potwierdzona retrospektywnie badaniem wykonanym centralnie. Przeprowadzono retrospektywne badanie pacjentów z dostępnymi próbkami guza przy użyciu testu wykonywanego centralnie, który z powodzeniem udało się przeprowadzić u 341 pacjentów - 95% z nich posiadało mutację kwalifikującą do udziału w badaniu [patogenna (n=47) lub prawdopodobnie patogenna mutacja (n=277)], a u 2 pacjentów bez mutacji germinalnych *BRCA1/2* potwierdzono obecność wyłącznie mutacji somatycznych. W badaniu SOLO1 uczestniczyło 389 pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2m* oraz 2 pacjentów z somatycznymi mutacjami *BRCA1/2m*.

Dane demograficzne oraz charakterystyka wyjściowa pacjentów były dobrze wyważone w obydwu ramionach badania. Mediana wieku wyniosła 53 lata w obu grupach. Rak jajnika był guzem pierwotnym u 85% pacjentów. Najczęstszym typem histologicznym był rak surowiczy (96%), typ endometrioidalny występował u 2% pacjentów. U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (78%), nie ma danych dotyczących pacjentów ze stanem sprawności 2 do 4. U 63% pacjentów wykonano cytoredukcję pierwotną i u większości pacjentów z tej grupy (75%) nie stwierdzono makroskopowo choroby resztkowej. Cytoredukcję odroczoną przeprowadzono u 35% pacjentów, z których u 82% zgłoszono brak makroskopowej choroby resztkowej. U 7 pacjentów, wszystkich z chorobą w stopniu IV, nie przeprowadzono cytoredukcji. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny. Odpowiednio u 73% i 77% pacjentów w grupie otrzymującej olaparyb i w grupie placebo stwierdzono brak dowodów na występowanie choroby w chwili przystąpienia do badania (CR, odpowiedź całkowita), definiowaną przez badacza jako brak radiologicznych dowodów na występowanie choroby oraz stężenie antygenu nowotworowego 125 (CA-125) mieszczące się w zakresie wartości prawidłowych. Odpowiedź częściową (PR), definiowaną jako obecność jakichkolwiek zmian mierzalnych lub niemierzalnych w chwili przystąpienia do badania lub zwiększone stężenie CA-125 zgłoszono u 27% i 23% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej olaparyb i placebo. Dziewięćdziesiąt trzy procent (93%) pacjentów zostało losowo przydzielonych do grup terapeutycznych w ciągu 8 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki chemioterapii związkami platyny. Z badania wykluczono pacjentów leczonych wcześniej bewacyzumabem, dlatego nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów leczonych olaparybem, którzy wcześniej otrzymywali bewacyzumab. Dane dotyczące pacjentów z somatyczną mutacją *BRCA* są bardzo ograniczone.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) definiowany jako czas od randomizacji do progresji określanej na podstawie oceny badacza za pomocą zmodyfikowanych radiologicznych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych

(ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) wersja 1.1 lub do zgonu.

Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały czas od randomizacji do drugiej progresji lub zgonu (PFS2), przeżycie całkowite (OS), czas od randomizacji do zakończenia leczenia lub zgonu (TDT), czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TFST) oraz jakość życia warunkowaną stanem zdrowia (HRQoL). U pacjentów dokonywano oceny guza na początku badania i co 12 tygodni przez pierwsze 3 lata, a następnie co 24 tygodnie względem daty randomizacji aż do stwierdzenia progresji choroby w badaniu radiologicznym.

W badaniu wykazano klinicznie istotne i statystycznie znamienne wydłużenie mediany PFS w ocenie badacza w grupie otrzymującej olaparyb w porównaniu do placebo. Oceniany przez badacza PFS był weryfikowany przez niezależny centralny zespół oceniający (BICR). W chwili przeprowadzania analizy PFS dane dotyczące OS są niedojrzałe (21% zdarzeń), przy HR wynoszącym 0,95 (95% CI 0,60; 1,53; wartość $p=0,9$). Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione w Tabeli 2 oraz na Rycinach 1 i 2.

Tabela 2 Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z nowo rozpoznany, zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją w *BRCA1/2*, uzyskane w badaniu SOLO1

| | Olaparyb 300 mg bd | Placebo ^c |
|--|--------------------|----------------------|
| PFS (51% zdarzeń)^a | | |
| Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%) | 102:260 (39) | 96:131 (73) |
| Mediana czasu (miesiące) | NR | 13,8 |
| HR (95% CI) ^b | 0,30 (0,23-0,41) | |
| Wartość p (test dwustronny) | $p<0,0001$ | |
| PFS2 (31% zdarzeń) | | |
| Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%) | 69:260 (27) | 52:131 (40) |
| Mediana czasu (miesiące) | NR | 41,9 |
| HR (95% CI) ^c | 0,50 (0,35-0,72) | |
| Wartość p (test dwustronny) | $p=0,0002$ | |
| TFST (49% zdarzeń) | | |
| Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%) | 99:260 (38) | 94:131 (72) |
| Mediana czasu (miesiące) | 51,8 | 15,1 |
| HR (95% CI) ^c | 0,30 (0,22-0,40) | |
| Wartość p [*] (test dwustronny) | $p<0,0001$ | |

^a Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera odsetek pacjentów bez progresji choroby po 24 i 36 miesiącach wyniósł 74% i 60% w grupie olaparybu w por. z 35% i 27% w grupie placebo; mediana czasu obserwacji wyniosła 41 miesięcy zarówno w grupie olaparybu, jak i placebo.

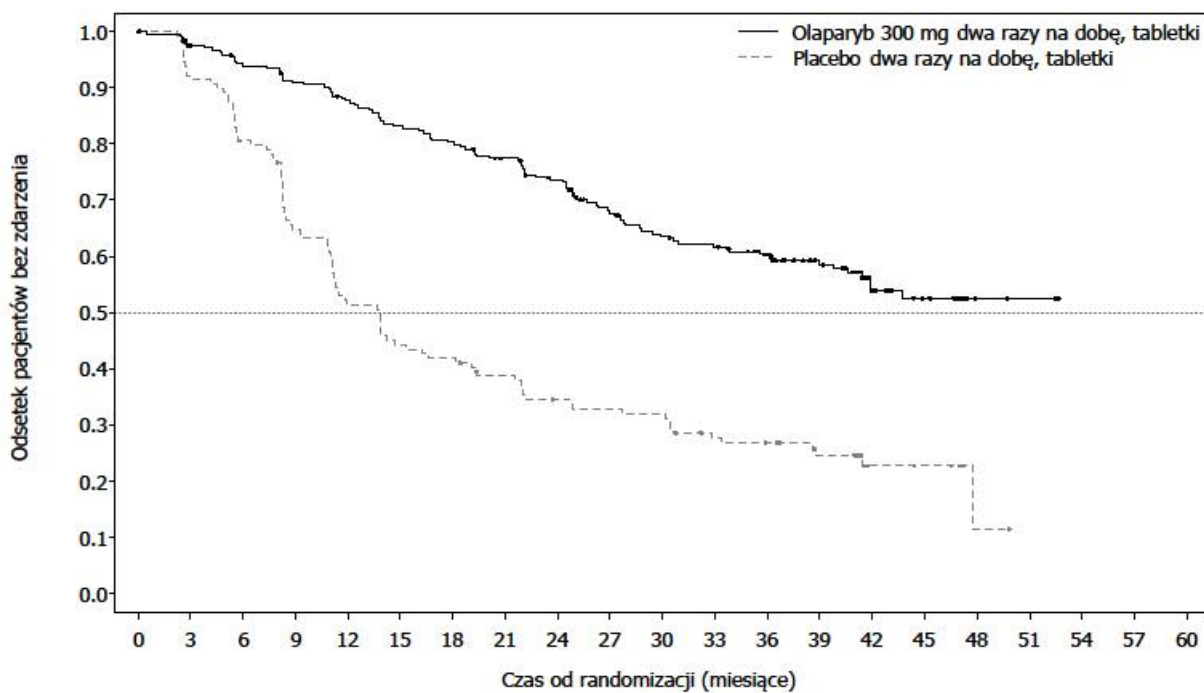
^b Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analiza została przeprowadzona przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa z uwzględnieniem odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię związkami platyny (CR lub PR) jako współzmienna.

^c Spośród 94 pacjentów z grupy placebo, którzy otrzymali kolejną terapię 49 (52%) otrzymało inhibitor PARP.

^{*} Bez kontroli dla wielokrotności porównań.

bd Dwa razy na dobę; NR Nie osiągnięto; CI Przedział ufności; PFS Przeżycie wolne od progresji; PFS2 czas do drugiej progresji lub zgonu; OS Przeżycie całkowite; TFST Czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu.

Rycina 1 Badanie SOLO1: Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera u pacjentów z nowo rozpoznanym, zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją w *BRCA1/2* (51% zdarzeń – ocena badacza)



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

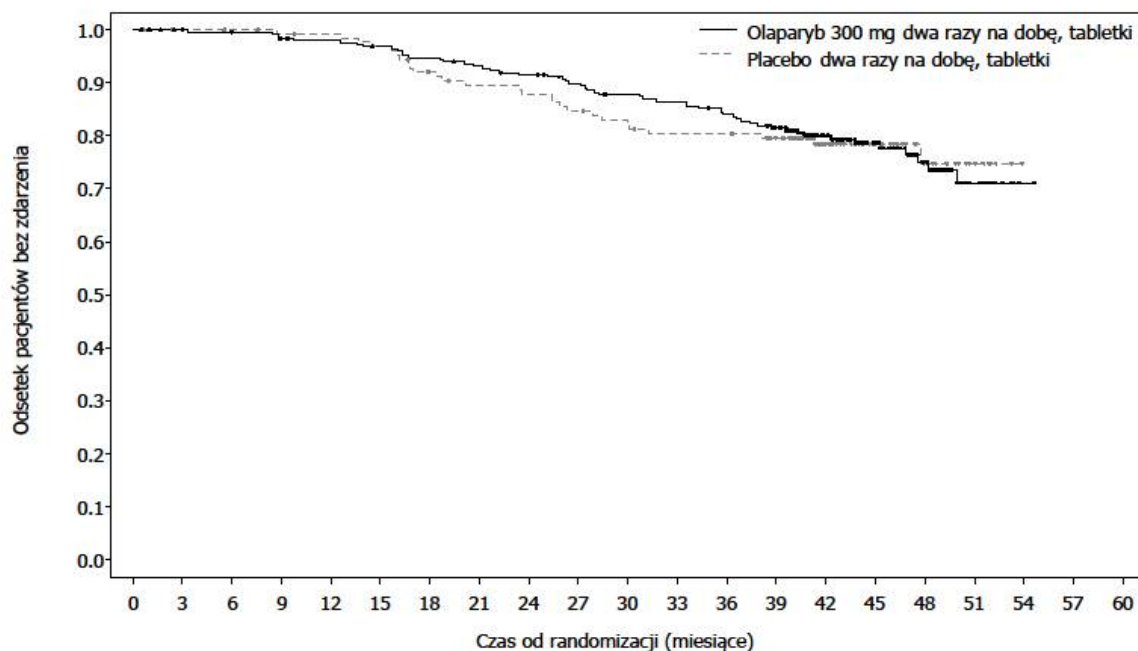
Olaparyb 300 mg dwa razy na dobę, tabletki

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

Placebo dwa razy na dobę, tabletki

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

Rycina 2 Badanie SOLO1: Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS) wg Kaplana-Meiera u pacjentów z nowo rozpoznanym, zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją w *BRCA1/2* (21% zdarzeń)



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

Olaparyb 300 mg dwa razy na dobę, tabletki

260 252 250 246 243 239 234 229 224 216 210 207 200 189 131 84 51 17 1 0 0

Placebo dwa razy na dobę, tabletki

131 129 128 126 125 121 113 109 107 103 99 96 96 91 58 36 18 9 0 0 0

Spójne wyniki zaobserwowano w podgrupach pacjentów, w których stwierdzono obecność choroby w chwili przystąpienia do badania. U pacjentów z CR zdefiniowaną przez badacza HR wyniósł 0,34 (95% CI 0,24-0,47); mediana PFS nie została osiągnięta w grupie olaparybu w porównaniu z 15,3 miesiąca w grupie placebo. Po 24 i 36 miesiącach CR utrzymywała się odpowiednio u 68% i 45% pacjentów z grupy olaparybu oraz u 34% i 22% pacjentów z grupy placebo. U pacjentów z PR w chwili przystąpienia do badania HR PFS wynosił 0,31 (95% CI 0,18; 0,52; mediana PFS 30,9 miesiąca w grupie olaparybu w porównaniu z 8,4 miesiąca w grupie placebo). Pacjenci z PR w chwili przystąpienia do badania albo osiągnęli CR (15% w grupie olaparybu i 4% w grupie placebo po 24 miesiącach, CR utrzymywała się po 36 miesiącach) albo osiągnęli dalszą PR/stabilizację choroby (43% w grupie olaparybu i 15% w grupie placebo po 24 miesiącach; 17% w grupie olaparybu i 15% w grupie placebo po 36 miesiącach). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja w ciągu 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki chemioterapii związkami platyny wyniósł 3,5% w grupie olaparybu i 8,4% w grupie placebo.

Leczenie podtrzymujące w platynowrażliwym nawrotowym (PSR) raku jajnika Badanie SOLO2

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu jako terapii podtrzymującej były badane w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy III z porównaniem względem placebo z udziałem pacjentów z PSR rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją germinalną *BRCA1/2*. W badaniu tym porównywano skuteczność leczenia podtrzymującego produktem Lynparza (dawka 300 mg [2 x 150 mg w postaci tabletek] podawana dwa razy na dobę) przyjmowanym do czasu progresji choroby z leczeniem placebo u 295 pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (randomizacja w stosunku 2:1:196 pacjentów w grupie olaparybu i 99 pacjentów w

grupie placebo), którzy uzyskali odpowiedź (CR lub PR) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.

Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali dwa lub więcej schematów zawierających związki platyny i u których nawrót choroby wystąpił po > 6 miesiącach od ukończenia przedostatniej chemioterapii opartej na związkach platyny. Pacjenci nie mogli wcześniej otrzymywać olaparybu lub innego inhibitora PARP. Dozwolone było wcześniejsze leczenie bewacyzumabem, z wyjątkiem sytuacji, gdy wchodził on w skład schematów bezpośrednio poprzedzających randomizację.

U wszystkich pacjentów potwierdzono występowanie mutacji germlinalnej *BRCA1/2* (*gBRCA1/2m*) przed przystąpieniem do badania. Mutacje *BRCA1/2* zostały wykryte na podstawie badania mutacji germlinalnej we krwi przy użyciu testu wykonywanego lokalnie lub testu wykonywanego centralnie w laboratorium Myriad bądź na podstawie badania próbki guza z użyciem testu dostępnego lokalnie. Duże rearanżacje w genach *BRCA1/2* wykryto u 4,7% (14/295) zrandomizowanych pacjentów.

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa były na ogół dobrze wyważone między grupą olaparybu a grupą placebo. Mediana wieku wyniosła 56 lat w obu grupach. Rak jajnika był guzem pierwotnym u >80% pacjentów. Najczęstszym typem histologicznym był rak surowiczy (> 90%), typ endometrialny zgłaszano u 6% pacjentów. W grupie leczonej olaparybem 55% pacjentów otrzymało wcześniej tylko 2 linie leczenia, a 45% otrzymało 3 lub więcej linii leczenia. W grupie placebo 61% pacjentów otrzymało wcześniej tylko 2 linie leczenia, a 39% otrzymało 3 lub więcej linii leczenia. U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (81%), nie ma danych dotyczących pacjentów ze stanem sprawności 2 do 4. Okres wolny od leczenia pochodnymi platyny wynosił >12 miesięcy u 60% pacjentów i >6-12 miesięcy u 40% pacjentów. Odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię pochodnymi platyny była całkowita u 47% pacjentów i częściowa u 53% pacjentów. W grupach otrzymujących olaparyb i placebo odpowiednio 17% i 20% pacjentów było wcześniej leczonych bewacyzumabem.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS określany na podstawie oceny badacza wg kryteriów RECIST 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały PFS2; OS, TDT, TFST, TSST; oraz HRQoL.

Badanie osiągnęło swój główny cel wykazując statystycznie istotną poprawę PFS ocenianego przez badacza w przypadku olaparybu w porównaniu z placebo przy HR=0,30 (95% CI 0,22-0,41; p<0,0001; mediana 19,1 miesiąca w przypadku olaparybu w por. z 5,5 miesiąca w przypadku placebo). Ocena PFS dokonana przez badacza została potwierdzona przez zaślepioną niezależną centralną ocenę radiologiczną PFS (HR 0,25; 95% CI 0,18-0,35; p<0,0001; mediana 30,2 miesiąca w przypadku olaparybu w por. z 5,5 miesiąca w przypadku placebo). Po 2 latach u 43% pacjentów leczonych olaparybem nie nastąpiła progresja choroby w porównaniu z zaledwie 15% pacjentów leczonych placebo.

W Tabeli 3 i na Rycinie 3 przedstawiono podsumowanie wyników dotyczących głównego celu badania u pacjentów z rakiem jajnika PSR *gBRCA1/2m* uczestniczących w badaniu SOLO2.

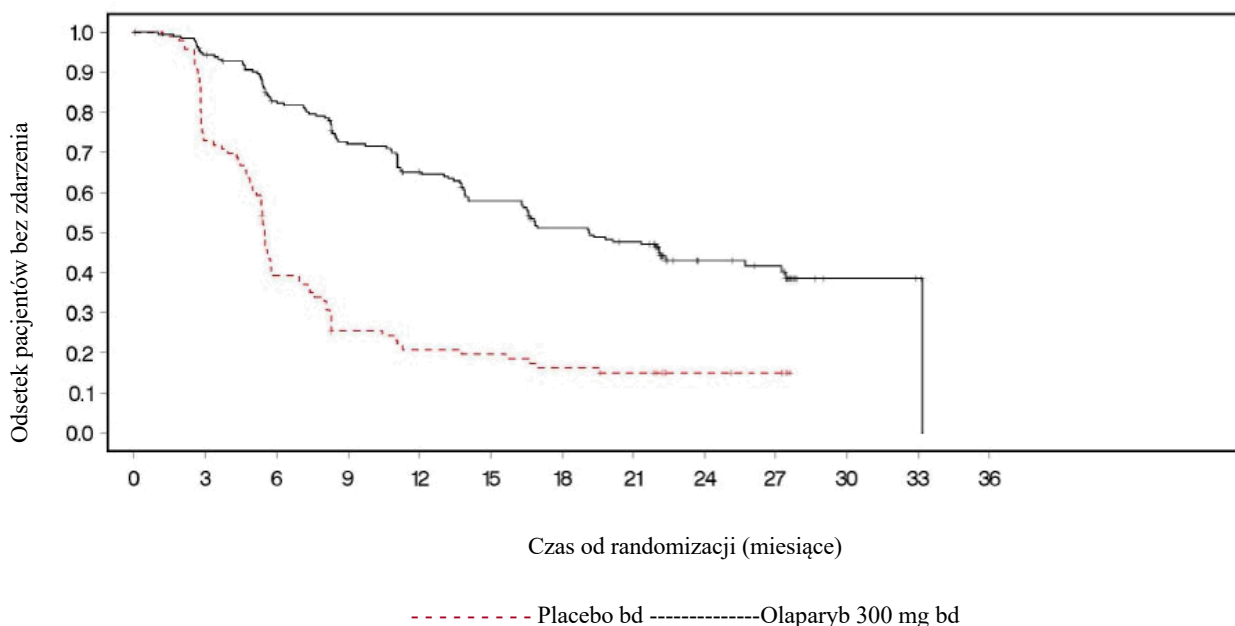
Tabela 3 Podsumowanie wyników dotyczących głównego celu badania u pacjentów z rakiem jajnika PSR *gBRCA1/2m* uczestniczących w badaniu SOLO2

| | Olaparyb 300 mg tabletki bd | Placebo |
|--|-----------------------------|---------------|
| PFS (63% zdarzeń) | | |
| Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%) | 107:196 (55) | 80:99 (81) |
| Mediana czasu (miesiące) (95% CI) | 19,1 (16,3-25,7) | 5,5 (5,2-5,8) |
| HR (95% CI) ^a | 0,30 (0,22-0,41) | |
| Wartość p (test dwustronny) | p<0,0001 | |

^a HR= Hazard Ratio, współczynnik ryzyka. Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analizę przeprowadzono przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniającego odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię związkami platyny (CR lub PR) oraz czas do progresji choroby (>6-12 miesięcy i >12 miesięcy) po przedostatniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny jako współzmiennie.

bd = dwa razy na dobę; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia wolnego od progresji choroby; CI – Confidence interval, przedział ufności.

Rycina 3 Badanie SOLO2: Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera u pacjentów z rakiem jajnika PSR *gBRCA1/2m* (63% zdarzeń – ocena badacza)



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|--------------------|
| 196 | 182 | 156 | 134 | 118 | 104 | 89 | 82 | 32 | 29 | 3 | 2 | 0 | Olaparyb 300 mg bd |
| 99 | 70 | 37 | 22 | 18 | 17 | 14 | 12 | 7 | 6 | 0 | 0 | 0 | Placebo bd |

bd = dwa razy na dobę; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia wolnego od progresji choroby

W analizie końcowej OS (61% zdarzeń) HR wyniósł 0,74 (95% CI 0,54-1,00; $p=0,0537$; mediana 51,7 miesiąca dla olaparybu w por. z 38,8 miesiąca dla placebo), a wartość ta nie osiągnęła znamienności statystycznej. Drugorzędowe punkty końcowe TFST i PFS2 wykazywały utrzymującą się i statystycznie znamienne poprawę po zastosowaniu olaparybu w porównaniu z placebo. Wyniki dotyczące OS, TFST i PFS2 przedstawiono w Tabeli 4 i na Rycinie 4.

Tabela 4 Podsumowanie wyników dotyczących najważniejszych drugorzędowych celów badania u pacjentów z rakiem jajnika PSR *gBRCA1/2m* uczestniczących w badaniu SOLO2

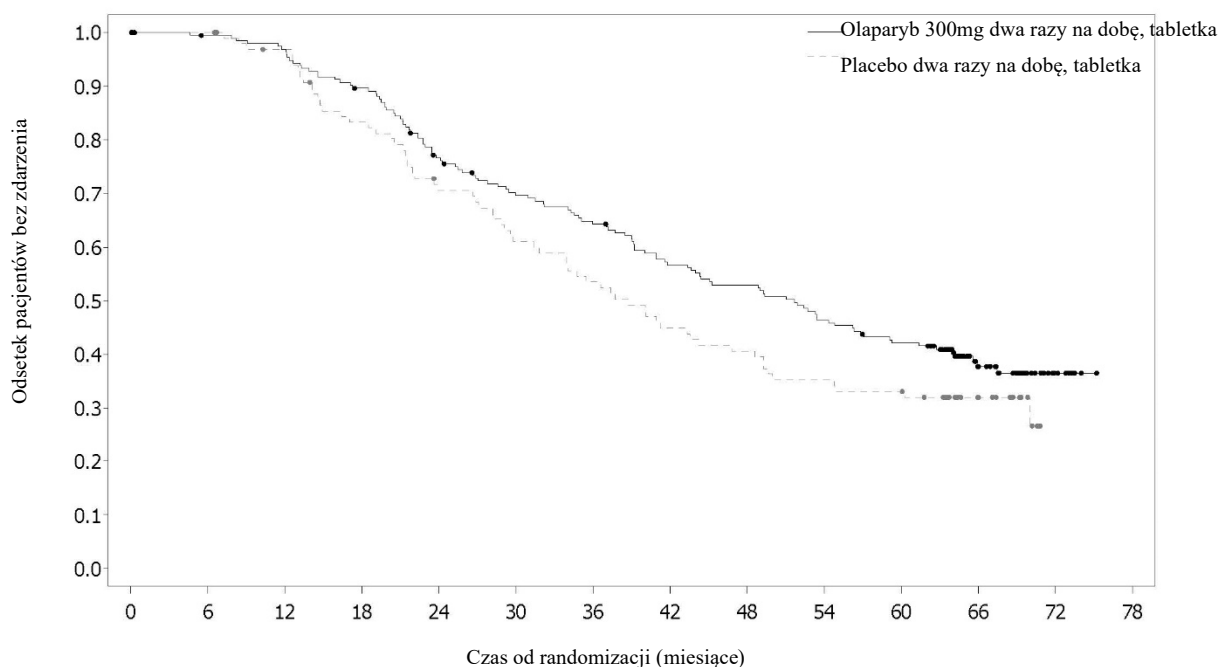
| | Olaparyb 300 mg tabletki bd | Placebo |
|--|------------------------------------|-------------------|
| OS (61% zdarzeń) | | |
| Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%) | 116:196 (59) | 65:99 (66) |
| Mediana czasu (miesiące) (95% CI) | 51,7 (41,5; 59,1) | 38,8 (31,4; 48,6) |
| HR (95% CI) ^a | 0,74 (0,54-1,00) | |
| Wartość p* (test dwustronny) | p=0,0537 | |
| TFST (71% zdarzeń) | | |
| Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%) | 139:196 (71) | 86:99 (87) |
| Mediana czasu (miesiące) (95% CI) | 27,4 (22,6-31,1) | 7,2 (6,3-8,5) |
| HR (95% CI) ^a | 0,37 (0,28-0,48) | |
| Wartość p (test dwustronny) | p<0,0001 | |
| PFS2 (40% zdarzeń) | | |
| Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%) | 70:196 (36) | 49:99 (50) |
| Mediana czasu (miesiące) (95% CI) | NR (24,1-NR) | 18,4 (15,4-22,8) |
| HR (95% CI) ^a | 0,50 (0,34-0,72) | |
| Wartość p (test dwustronny) | p=0,0002 | |

* Bez kontroli dla wielokrotności porównań.

^a HR= Hazard Ratio, współczynnik ryzyka. Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analizę przeprowadzono przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniającego odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię związkami platyny (CR lub PR) oraz czas do progresji choroby (>6-12 miesięcy i >12 miesięcy) po przedostatniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, jako współzmiennie.

bd = dwa razy na dobę; NR = Not reached, nie osiągnięto; CI – Confidence interval, przedział ufności; PFS2 = Time from randomisation to second progression or death, czas od randomizacji do drugiej progresji lub zgonu; TFST = Time from randomisation to start of first subsequent therapy or death, czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu.

Rycina 4 Badanie SOLO2: Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS) według Kaplana-Meiera u pacjentów z rakiem jajnika PSR *gBRCA1/2m* (61% zdarzeń)



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

Olaparyb 300mg dwa razy na dobę, tabletką

196 192 187 172 145 130 120 105 98 86 77 39 7 0

Placebo dwa razy na dobę, tabletką

99 99 93 79 66 57 50 42 38 33 31 16 0 0

Wśród pacjentów, którzy weszli do badania z chorobą mierzalną (obecność zmiany docelowej w chwili rozpoczynania udziału w badaniu) osiągnięto 41% odsetek odpowiedzi obiektywnych w grupie otrzymującej produkt Lynparza w porównaniu z 17% w grupie placebo. Wśród pacjentów leczonych produktem Lynparza, u których w chwili wejścia do badania występowała potwierdzona choroba (obecność zmian docelowych lub zmian niebędących zmianami docelowymi w chwili rozpoczynania udziału w badaniu), odpowiedź całkowita wystąpiła u 15,0% pacjentów w porównaniu z 9,1% pacjentów z grupy placebo.

W chwili przeprowadzania analizy PFS mediana czasu trwania leczenia wynosiła 19,4 miesiąca w grupie olaparybu i 5,6 miesiąca w grupie placebo. Większość pacjentów kontynuowała leczenie początkową dawką olaparybu wynoszącą 300 mg dwa razy na dobę. Częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki lub odstawienia leku z powodu zdarzenia niepożądanego wyniosła odpowiednio 45,1%, 25,1% i 10,8%. Przerwanie podawania leku występowało najczęściej w pierwszych 3 miesiącach leczenia, a zmniejszenie dawki – w pierwszych 3-6 miesiącach leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi skutkującymi przerwaniem leczenia lub zmniejszeniem dawki były niedokrwistość, nudności i wymioty.

Dane dotyczące wyników zgłaszanych przez pacjentów (PRO) wskazują na brak różnicy między pacjentami leczonymi olaparybem a placebo ocenianej jako zmiana we wskaźniku TOI w punktacji FACT-O od stanu wyjściowego.

Badanie 19 (D0810C00019)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu jako terapii podtrzymującej w leczeniu pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym (ang. *platinum-sensitive relapsed, PSR*) rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej po leczeniu dwoma lub większą liczbą schematów

zawierających związku platyny, były badane w dużym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy II z porównaniem względem placebo (Badanie 19). W badaniu porównywano skuteczność leczenia podtrzymującego produktem Lynparza w postaci kapsułek (w dawce 400 mg [8 x 50 mg w postaci kapsułek] podawanej dwa razy na dobę) przyjmowanego do czasu progresji choroby z leczeniem placebo u 265 pacjentów (136 w grupie otrzymującej olaparyb i 129 w grupie placebo) z PSR, surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, u których uzyskano uprzednio odpowiedź (CR lub PR) na chemioterapię na opartą na pochodnych platyny. Pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS określany na podstawie oceny badacza wg kryteriów RECIST 1.0. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności stanowiły: OS, wskaźnik (odsetek) kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) definiowany jako suma odsetków CR, PR i SD (ang. *stable disease*, stabilizacja choroby), jakość życia warunkowana stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*, HRQoL), a także objawy związane z chorobą. Przeprowadzono również analizy zwiadowcze dotyczące TFST i TSST.

Do badania włączono pacjentów, u których nawrót choroby wystąpił po >6 miesiącach od ukończenia przedostatniej chemioterapii opartej na związkach platyny. Włączenie do badania nie wymagało potwierdzenia obecności mutacji *BRCA1/2* (u niektórych pacjentów obecność mutacji *BRCA* została określona retrospektywnie). Pacjenci nie mogli wcześniej otrzymywać olaparybu lub innego inhibitora PARP. Dozwolone było wcześniejsze leczenie bewacyzumabem, z wyjątkiem sytuacji, gdy wchodził on w skład schematu bezpośrednio poprzedzającego randomizację. Ponowne leczenie olaparybem nie było dozwolone po wystąpieniu progresji w trakcie stosowania olaparybu.

Mutacje *BRCA1/2* zostały wykryte na podstawie badania mutacji germlinalnej we krwi z użyciem testu wykonywanego lokalnie lub testu wykonywanego centralnie w laboratorium Myriad bądź na podstawie badania próbki guza z użyciem testu wykonywanego przez Foundation Medicine. Duże rearanżacje w genach *BRCA1/2* wykryto u 7,4% (10/136) zrandomizowanych pacjentów.

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa były na ogół dobrze wyważone między grupą olaparybu a grupą placebo. Mediana wieku wyniosła 59 lat w obu grupach. Rak jajnika był guzem pierwotnym u 86% pacjentów. W grupie olaparybu 44% pacjentów otrzymało wcześniej tylko 2 linie leczenia, a 56% otrzymało 3 lub więcej linii leczenia. W grupie placebo 49% pacjentów otrzymało wcześniej tylko 2 linie leczenia, a 51% otrzymało 3 lub więcej linii leczenia. U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (77%), nie ma danych dotyczących pacjentów ze stanem sprawności 2 do 4. Okres wolny od leczenia pochodnymi platyny wynosił > 12 miesięcy u 60% pacjentów i 6-12 miesięcy u 40% pacjentów. Odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię pochodnymi platyny była całkowita u 45% pacjentów i częściowa u 55% pacjentów. W grupach olaparybu i placebo odpowiednio 6% i 5% pacjentów było wcześniej leczonych bewacyzumabem.

Badanie osiągnęło swój główny cel wykazując statystycznie istotną poprawę czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w przypadku stosowania leczenia olaparybem w porównaniu z placebo w populacji ogólnej, przy HR=0,35 (95% CI 0,25-0,49; p<0,00001; mediana 8,4 miesiąca w przypadku olaparybu w por. z 4,8 miesiąca w przypadku placebo). W analizie końcowej OS (zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.) współczynnik ryzyka przy 79% zdarzeń porównujący olaparyb z placebo wyniósł 0,73 (95% CI 0,55-0,95; p=0,02138 [nie osiągnął określonego wcześniej poziomu istotności wynoszącego <0,0095]; mediana 29,8 miesiąca w przypadku olaparybu w porównaniu z 27,8 miesiąca w przypadku placebo). W grupie leczonej olaparybem 23,5% (n=32/136) pacjentów kontynuowało leczenie przez ≥2 lata w porównaniu z 3,9% (n=5/128) pacjentów otrzymujących placebo. Mimo ograniczonej liczby pacjentów, 13,2% pacjentów z grupy leczonej olaparybem kontynuowało leczenie przez ≥5 lat w porównaniu z 0,8% (n=1/128) pacjentów z grupy placebo.

Zaplanowana a priori analiza w podgrupach zidentyfikowała pacjentów z rakiem jajnika z mutacją *BRCA1/2* (n=136; 51,3%, w tym u 20 pacjentów zidentyfikowano somatyczne mutacje *BRCA1/2* w guzie nowotworowym) jako podgrupę, która odniosła największe korzyści kliniczne z leczenia podtrzymującego olaparybem w monoterapii. Korzyść obserwowano również u pacjentów z *BRCA1/2* typu dzikiego/wariantami o niepewnym znaczeniu (*BRCA1/2 wt/VUS*), choć była ona mniejsza. Nie przyjęto żadnej strategii wielokrotnego testowania wykonywanego w ramach analiz podgrup.

Wyniki dotyczące głównego celu badania uzyskane w Badaniu 19 u pacjentów z rakiem jajnika PSR z mutacją *BRCA1/2* i z *BRCA1/2 wt/VUS* zostały przedstawione w Tabeli 5, a dane dotyczące wszystkich pacjentów uczestniczących w Badaniu 19 zostały przedstawione w Tabeli 5 oraz na Rycinie 5.

Tabela 5 Podsumowanie wyników dotyczących głównego celu badania uzyskanych w Badaniu 19 u wszystkich pacjentów oraz u pacjentów z rakiem jajnika PSR z mutacją *BRCA1/2* i z *BRCA1/2 wt/VUS*

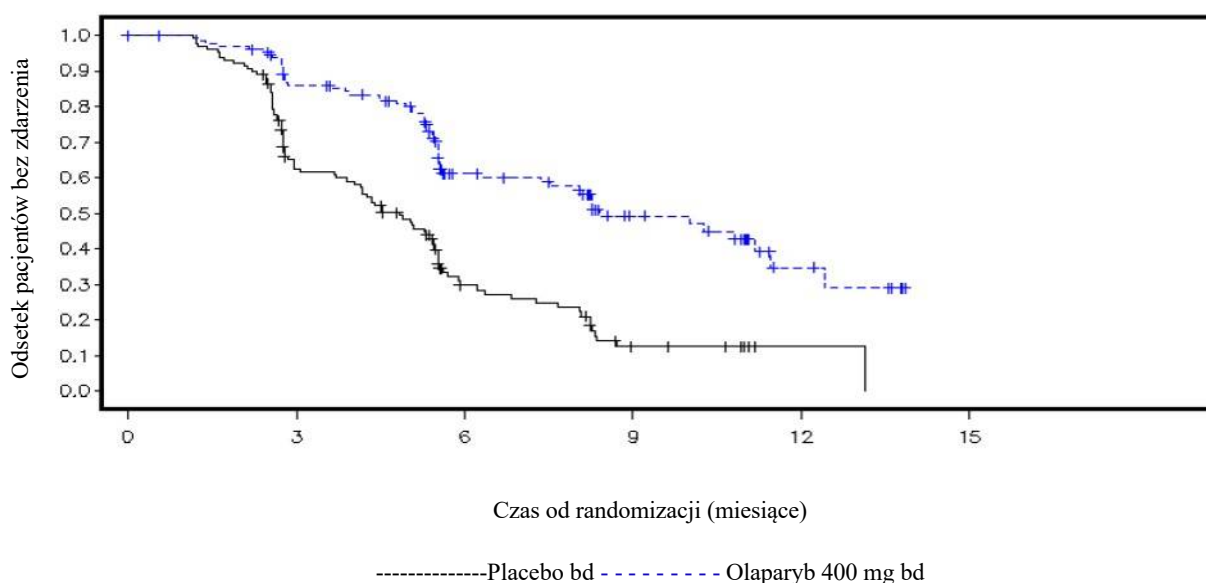
| | Wszyscy pacjenci ^a | | Pacjenci z mutacją <i>BRCA1/2</i> <i>BRCA1/2 wt/VUS</i> | | | |
|---|-------------------------------|---------------|---|---------------|-----------------------------|---------------|
| | Olaparyb 400 mg kapsułki bd | Placebo | Olaparyb 400 mg kapsułki bd | Placebo | Olaparyb 400 mg kapsułki bd | Placebo |
| PFS – Data zakończenia zbierania danych 30 czerwca 2010 r. | | | | | | |
| Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentów (%) | 60:136 (44) | 94:129 (73) | 26:74 (35) | 46:62 (74) | 32:57 (56) | 44:61 (72) |
| Mediana czasu (miesiące) (95% CI) | 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) |
| HR (95% CI) ^b | 0,35 (0,25-0,49) | | 0,18 (0,10–0,31) | | 0,54 (0,34-0,85) | |
| Wartość p (test 2-stronny) | p<0,00001 | | p<0,00001 | | p=0,00745 | |

^a Na grupę wszystkich pacjentów składają się następujące podgrupy: pacjenci z mutacją *BRCA1/2*, pacjenci z *BRCA1/2 wt/VUS* i pacjenci z nieznanym statusem *BRCA1/2* (11 pacjentów z nieznanym statusem, nieuwzględnionych w tabeli jako oddzielna podgrupa).

^b HR = Hazard Ratio, współczynnik ryzyka. Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analiza została przeprowadzona przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, z uwzględnieniem czynników: rodzaju leczenia, pochodzenia etnicznego; wrażliwości na związki platyny i odpowiedzi na ostatnią terapię związkami platyny.

bd = dwa razy na dobę; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia wolnego od progresji choroby; CI = Confidence interval, przedział ufności; NR = Not reached, nie osiągnięto

Rycina 5 Badanie 19: Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera w całej analizowanej grupie (FAS) (58% zdarzeń – ocena badacza), zakończenie zbierania danych 30 czerwca 2010 r.



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

| | | | | | | |
|-----|-----|----|----|---|---|-----------------------|
| 136 | 106 | 53 | 24 | 7 | 0 | Olaparyb 400 mg bd |
| 129 | 72 | 24 | 7 | 1 | 0 | Placebo |

bd = dwa razy na dobę; FAS = Full analysis set, cała analizowana grupa; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Podsumowanie najważniejszych drugorzędowych celów badania u pacjentów z rakiem jajnika PSR z mutacją *BRCA1/2* i z *BRCA1/2 wt/VUS* uzyskanych w badaniu 19 przedstawiono w Tabeli 6, a dane dotyczące wszystkich pacjentów uczestniczących w Badaniu 19 zostały przedstawione w Tabeli 6 oraz na Rycinie 6.

Tabela 6 Podsumowanie najważniejszych drugorzędowych celów badania u wszystkich pacjentów oraz u pacjentów z rakiem jajnika PSR z mutacją *BRCA1/2* i z *BRCA1/2 wt/VUS* uzyskanych w Badaniu 19

| | Wszyscy pacjenci ^a | | Z mutacją <i>BRCA1/2</i> | | Z <i>BRCA1/2 wt/VUS</i> | |
|---|-------------------------------|---------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------|
| | Olaparyb 400 mg kapsułki bd | Placebo | Olaparyb 400 mg kapsułki bd | Placebo | Olaparyb 400 mg kapsułki bd | Placebo |
| OS – Zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r. | | | | | | |
| Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentów (%) | 98:136 (72) | 112:129 (87) | 49:74 (66) | 50:62 (81) ^c | 45:57 (79) | 57:61 (93) |
| Mediana czasu (miesiące) (95% CI) | 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) |
| HR (95% CI) ^b | 0,73 (0,55–0,95) | | 0,62 (0,42–0,93) | | 0,84 (0,57-1,25) | |
| Wartość p (test 2- stronny) | p=0,02138 | | p=0,02140 | | p=0,39749 | |
| TFST – Zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r. | | | | | | |
| Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentów (%) | 106:136 (78) | 124:128 (97) | 55:74 (74) | 59:62 (95) | 47:57 (83) | 60:61 (98) |
| Mediana czasu (miesiące) (95% CI) | 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) |
| HR (95% CI) ^b | 0,39 (0,30–0,52) | | 0,33 (0,22-0,49) | | 0,45 (0,30-0,66) | |
| Wartość p (test 2- stronny) | p<0,00001 | | p<0,00001 | | p=0,00006 | |

* Nie przyjęto żadnej strategii w wielokrotnych badaniach wykonywanych w ramach analiz podgrup lub w odniesieniu do analizy TFST u wszystkich pacjentów.

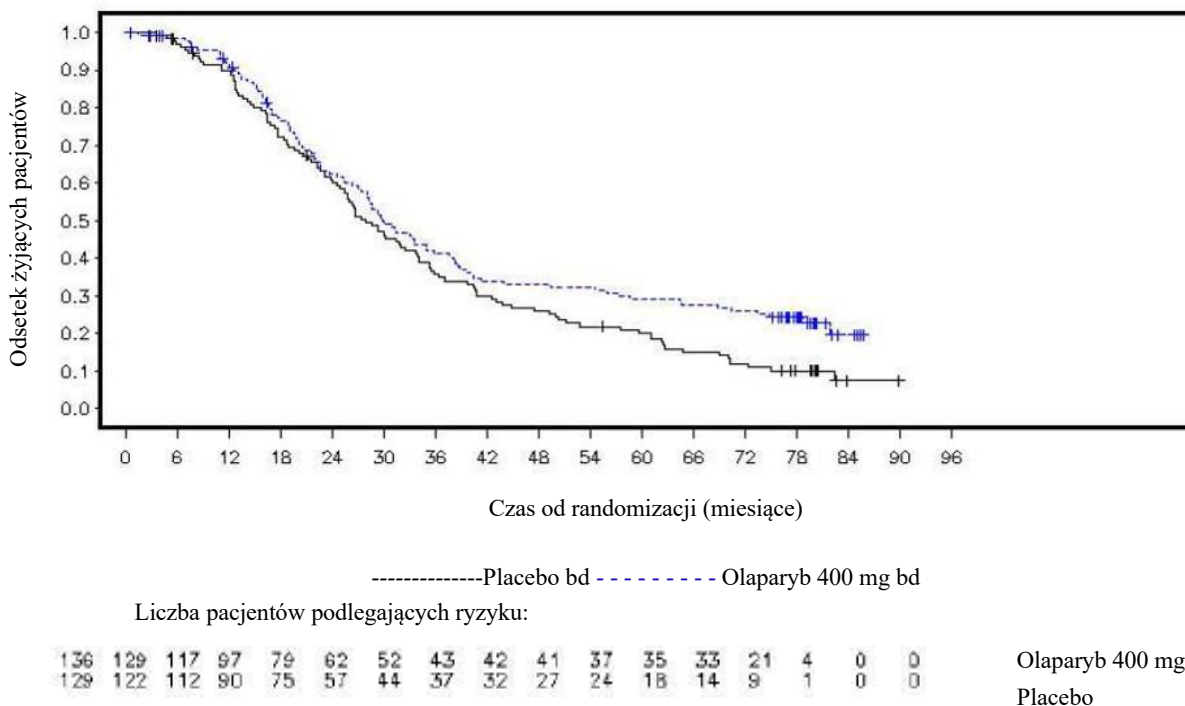
^a Na grupę wszystkich pacjentów składają się następujące podgrupy: pacjenci z mutacją *BRCA1/2*, pacjenci z *BRCA1/2 wt/VUS* i pacjenci z nieznanym statusem *BRCA1/2* (11 pacjentów z nieznanym statusem, nieuwzględnionych w tabeli jako oddzielna podgrupa).

^b HR = Hazard Ratio, współczynnik ryzyka. Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analiza została przeprowadzona przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, z uwzględnieniem czynników: rodzaju leczenia, pochodzenia etnicznego; wrażliwości na związek platyny i odpowiedzi na ostatnią terapię związkami platyny.

^c W przybliżeniu jedna czwarta pacjentów otrzymujących placebo w podgrupie pacjentów z mutacją *BRCA* (14/62; 22,6%) otrzymywała następnie inhibitor PARP.

bd = dwa razy na dobę; OS = Overall survival, czas przeżycia całkowitego; CI = Confidence interval, przedział ufności; TFST = Time from randomisation to start of first subsequent therapy or death, czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu.

Rycina 6 Badanie 19: Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS) wg Kapłana-Meiera w całej analizowanej grupie (FAS) (79% zdarzeń), zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.



bd = dwa razy na dobę; FAS = Full analysis set, cała analizowana grupa; OS = Overall survival, czas przeżycia całkowitego

W chwili przeprowadzania analizy PFS mediana czasu trwania leczenia wynosiła 8 miesięcy w grupie olaparybu i 4 miesiące w grupie placebo. Większość pacjentów kontynuowała leczenie początkową dawką olaparybu wynoszącą 400 mg dwa razy na dobę. Częstość przerwania leczenia, zmniejszenia dawki leku i zakończenia podawania leku z powodu zdarzenia niepożądanego wyniosła odpowiednio 34,6%, 25,7% i 5,9%. Przerwanie podawania leku i zmniejszenie dawki występowało najczęściej w pierwszych 3 miesiącach leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi skutkującymi przerwaniem leczenia lub zmniejszeniem dawki były nudności, niedokrwistość, wymioty, neutropenia i uczucie zmęczenia. Częstość występowania niedokrwistości jako działania niepożądanego wyniosła 22,8% (7,4% w stopniu ≥ 3 wg CTCAE).

Dane dotyczące wyników zgłaszanych przez pacjentów (PRO) wskazują na brak różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi olaparybem a placebo ocenianej jako odsetki poprawy i pogorszenia we wskaźniku TOI i całkowitym wyniku punktacji FACT-O.

Badanie OPINION

OPINION, badanie fazy IIIb, jednoramienne, wielośrodkowe, oceniające olaparyb, w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z rakiem jajnika PSR, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej po 2 lub więcej liniach chemioterapii opartych na związkach platyny, u których nie występowała znana patogenna lub prawdopodobnie patogenna mutacja *gBRCA*. Do badania włączono pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (CR lub PR) po zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny. Łącznie do badania włączono 279 pacjentów, którzy w tym badaniu otrzymywali terapię olaparybem do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Na podstawie badań centralnych 90,7% zostało potwierdzonych statusem bez *gBRCA*m, dodatkowo 9,7% zostało zidentyfikowanych jako *sBRCA*m.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był oceniany przez badacza PFS zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. Drugorzędowe punkty końcowe zawierały OS.

Olaparyb stosowany w terapii podtrzymującej wykazuje kliniczną aktywność u pacjentek z rakiem jajnika PSR bez *gBRCAm*. W momencie początkowej analizy PFS, dojrzałość danych OS wynosiła 30%.

Podsumowanie wyników dla pierwszorzędownego punktu u pacjentek bez *gBRCAm* z rakiem jajnika PSR w badaniu OPINION przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7 Podsumowanie przeżycia wolnego od progresji: pacjenci bez *gBRCAm* z rakiem jajnika PSR w badaniu OPINION

| | Olaparyb tabletki 300 mg bd |
|--|-----------------------------|
| PFS (75% zdarzeń) (DCO 2 października 2020) | |
| Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentów (%) | 210: 279 (75,3) |
| Mediana PFS (95% CI), miesiące ^a | 9,2 (7,6; 10,9) |

^a Obliczono za pomocą modelu Kaplana-Meiera.

Przedziały ufności dla mediany PFS wyznaczono na podstawie metody Brookmeyer Crowley.

Bd - dwa razy na dobę; PFS - przeżycie bez progresji choroby; DCO - zakończenie zbierania danych; CI - przedział ufności

Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w HRD-dodatnim zaawansowanym raku jajnika

Badanie PAOLA-1

PAOLA-1 było randomizowanym, wielośrodkowym badaniem III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Lynparza (300 mg [2 tabletki po 150 mg] dwa razy na dobę) w skojarzeniu z bewacyzumabem (15 mg/kg masy ciała podawane raz na 3 tygodnie w infuzji dożylniej) z placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego (III-IV stopień wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej po pierwszej linii chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem. Leczenie bewacyzumabem trwało łącznie do 15 miesięcy/22 cykli, z uwzględnieniem okresu, w którym lek był podawany z chemioterapią oraz jako leczenie podtrzymujące.

W badaniu - randomizacji poddano 806 pacjentów (randomizacja w stosunku 2:1; 537 pacjentów w grupie otrzymującej olaparyb/bewacyzumab: 269 pacjentów w grupie otrzymującej placebo/bewacyzumab), u których nie stwierdzano dowodów na występowanie choroby (NED) w wyniku całkowitej resekcji chirurgicznej lub którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (CR) lub odpowiedź częściową (PR) po ukończeniu chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem. Pacjenci otrzymali co najmniej 4 i maksymalnie 9 cykli, przy czym większość (63%) otrzymała 6 cykli chemioterapii pierwszego rzutu opartej na platynie i taksanie, w tym minimum 2 cykle bewacyzumabu w połączeniu z 3 ostatnimi cyklami chemioterapii. Mediana liczby cykli bewacyzumabu przed randomizacją wynosiła 5. Stratyfikacja pacjentów uwzględniała wynik leczenia pierwszego rzutu (czas i wynik zabiegu cytoredukcji oraz odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny) oraz obecność lub brak *tBRCAm*, stwierdzane w prospektywnym badaniu wykonywanym lokalnie. Pacjenci kontynuowali leczenie podtrzymujące bewacyzumabem i rozpoczęli leczenie produktem Lynparza po minimum 3 tygodniach oraz maksymalnie po 9 tygodniach od przyjęcia ostatniej dawki chemioterapii. Leczenie produktem Lynparza było kontynuowane do wystąpienia progresji choroby podstawowej, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub przez okres do 2 lat. Pacjenci, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogli odnieść korzyść z dalszego leczenia mogli kontynuować je powyżej 2 lat. Pacjenci ukończyli wcześniej minimum 4, a maksymalnie 9 cykli, przy czym dla większości (63%) było to 6 cykli chemioterapii pierwszego rzutu opartej na taksanach i związkach platyny, w tym minimum 2 cykle leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z 3 ostatnimi cyklami chemioterapii.

Dane demograficzne i początkowa charakterystyka pacjentów były dobrze wyważone pomiędzy obydwoma ramionami w populacji ITT oraz w podgrupach wyodrębnionych na podstawie biomarkerów: *tBRCA* (zdefiniowane prospektywnie i retrospektywnie), status GIS i HRD (zdefiniowany w tym badaniu przez połączenie obu biomarkerów, tj. GIS oraz *tBRCA*). Mediana wieku pacjentów wyniosła ogółem 61 lat. U większości pacjentów w obu grupach terapeutycznych stan sprawności według ECOG wyniósł 0 (70%). Rak jajnika był nowotworem pierwotnym u 86% pacjentów. Najczęstszym typem histologicznym był rak surowiczy (96%) i endometrioidalny, który zgłaszano u 2% pacjentów. U większości osób rozpoznano raka w stopniu IIIC wg klasyfikacji FIGO (63%). Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej terapię pierwszego rzutu opartą na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem. Wynik leczenia chirurgicznego nie ograniczał włączania pacjentów do badania: u 63% wykonano całkowitą cytoredukcję podczas pierwotnego zabiegu lub podczas cytoredukcji odroczonej, a u 37% stwierdzono chorobę resztkową w badaniu makroskopowym. U 30% pacjentów w obu ramionach badania status mutacji *tBRCAm* był znany podczas screeningu do badania. Dane demograficzne i początkowa charakterystyka pacjentów z podgrup wyodrębnionych na podstawie biomarkerów były spójne z analogicznymi parametrami w populacji ITT. W podgrupie HRD-dodatniej 65% pacjentów miało wykonaną całkowitą cytoredukcję, a u 35% pacjentów miało resztkową chorobę makroskopową. W ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania 30% pacjentów w obu grupach miało potwierdzoną mutację *tBRCAm* (mutacja patogenna) w czasie screeningu do badania, testem wykonanym lokalnie, dla 4% pacjentów status *tBRCAm* był nieznan. Retrospektywną analizę dostępnych próbek klinicznych przeprowadzono u 97% pacjentów w celu potwierdzenia statusu *tBRCAm* i zbadania wyniku niestabilności genomu, jak opisano powyżej. Wśród pacjentów bez *tBRCAm*, 29% (19% całej populacji) miało pozytywny GIS wstępnie zdefiniowany w tym badaniu jako wskaźnik złożony ≥ 42 . Po połączeniu wyników dla statusu *tBRCAm* i dodatniego GIS, pacjenci HRD-dodatni, HRD-ujemni i o nieznanym statusie HRD w guzie stanowili odpowiednio 48%, 34% i 18% całej populacji pacjentów.

W chwili przeprowadzania analizy PFS mediana czasu trwania leczenia produktem Lynparza wyniosła 17,3 miesiąca oraz 15,6 miesiąca w grupie placebo. Mediana czasu trwania leczenia bewacyzumabem po randomizacji wyniosła 11,0 miesięcy w grupie otrzymującej produkt Lynparza i 10,4 miesiąca w grupie otrzymującej placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), definiowany jako czas od randomizacji do progresji określany na podstawie oceny badacza przy użyciu zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1, lub do zgonu. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały czas od randomizacji do drugiej progresji lub zgonu (PFS2), przeżycie całkowite (OS), czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TFST) oraz jakość życia warunkowana stanem zdrowia (ang. health related quality of life, HRQoL). U pacjentów dokonywano oceny guza według kryteriów RECIST 1.1 na początku badania i co 24 tygodnie (TK/MRI po 12 tygodniach w przypadku progresji klinicznej lub progresji CA 125) przez okres do 42 miesięcy lub do wystąpienia obiektywnej progresji choroby stwierdzanej w badaniach obrazowych.

Badanie osiągnęło pierwszorzędowny punkt końcowy wykazując statystycznie znamienne poprawę PFS w ocenie badacza w grupie otrzymującej olaparyb/bewacyzumab w porównaniu z leczeniem placebo/bewacyzumabem (HR 0,59, 95% CI 0,49-0,72, $p < 0,0001$ przy medianie PFS wynoszącej 22,1 miesiąca w grupie olaparybu/bewacyzumabu w porównaniu z 16,6 miesiąca w grupie placebo/bewacyzumabu). Wyniki te były spójne z analizą PFS przeprowadzoną przez BICR. Jednakże największe korzyści odnieśli pacjenci z dodatnim biomarkerem (*tBRCAm*, GIS, HRD dodatni, zdefiniowany jako *tBRCAm* i/lub GIS dodatni).

W analizie końcowej (zakończenie zbierania danych 22 marca 2020 r., dojrzałość danych 53% w całej populacji stwierdzono statystycznie znaczącą poprawę w zakresie PFS2 (HR 0,78; 95% CI 0,64-0,95, p=0,0125 mediana 36,5 miesiąca w grupie leczonej olaparybem/bewacyzumabem w porównaniu z 32,6 miesiąca w grupie leczonej placebo/bewacyzumabem). Dane dotyczące całkowitego przeżycia są niedojrzałe w całej populacji oraz w podgrupach dla poszczególnych biomarkerów. Sześćdziesiąt procent (60%) pacjentów z grupy otrzymującej olaparyb/bewacyzumab oraz 74% pacjentów z grupy otrzymującej placebo/bewacyzumab otrzymało kolejną terapię, a 20% i 47% z tych pacjentów odpowiednio z grupy leczonej olaparybem/bewacyzumabem i placebo/bewacyzumabem otrzymało inhibitor PARP.

W grupie *tBRCAm* jako zrandomizowanej podgrupie (241/806 pacjentów) mediana PFS w grupie olaparybu/bewacyzumabu wynosiła 37,2 miesiąca w porównaniu z 22,0 miesiąca w grupie placebo/bewacyzumab (HR 0,34, 95% CI 0,23,0,51), a dla OS (zakończenie zbierania danych 22 marca 2020 r.) HR wynosił 0,68 (95% CI 0,40; 1,19).

Wyniki dotyczące skuteczności w innych analizach podgrup wyodrębnionych na podstawie biomarkerów na podstawie retrospektywnie przeanalizowanych próbek guza przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8 Podsumowanie najważniejszych wyników w badaniu PAOLA-1 dotyczących skuteczności u pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika i dodatnim statusem niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD), definiowanym poprzez *tBRCAm*, i/lub GIS

| | <i>tBRCAm</i> ^{*,c} (n=235) | | GIS dodatni ^{*,d} (n=152) | | HRD dodatni [*] (n=387) | |
|---|---|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| | Olaparyb/ bewacyzuma b | Placebo/ bewacyzuma b | Olaparyb/ bewacyzuma b | Placebo/ bewacyzuma b | Olaparyb/ bewacyzuma b | Placebo/ bewacyzumab |
| PFS, ocena badacza (46% zdarzeń) Zakończenie zbierania danych 22 marca 2019 r.^a | | | | | | |
| Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%) | 44/158 (28) | 52/77 (68) | 43/97 (44) | 40/55 (73) | 87/255 (34) | 92/132 (70) |
| Mediana czasu (miesiące) | 37.2 | 18.8 | 28.1 | 16.6 | 37.2 | 17.7 |
| HR (95%) CI ^b | 0.28 (0.19, 0.42) | | 0.43 (0.28, 0.66) | | 0.33 (0.25, 0.45) | |
| PFS2 (40% zdarzeń) Zakończenie zbierania danych 22 marca 2020 r. | | | | | | |
| Liczba zdarzeń: Całkowita | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|-------------------|------------|-------------------|------------|------------------------|-------------|
| liczba pacjentów (%) | 44/158 (28) | 37/77 (48) | 41/97 (42) | 33/55 (60) | 85/255 (33) | 70/132 (53) |
| Mediana czasu (miesiące) | NR | 42.2 | 50.3 | 30.1 | 50.3 | 35.4 |
| HR (95%) CI ^b | 0.53 (0.34, 0.82) | | 0.60 (0.38, 0.96) | | 0.56 (0.41, 0.77) | |
| Analiza pośrednia OS (27% zdarzeń) Zakończenie zbierania danych 22 marca 2020 r. | | | | | | |
| Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%) | 31/158 (20) | 23/77 (30) | 30/97 (31) | 19/55 (35) | 61/255 (24) | 42/132 (32) |
| Mediana czasu (miesiące) | NR | NR | NR | 45,8 | NR | NR |
| HR (95%) CI ^b | 0.61 (0.36, 1.06) | | 0.84 (0.48, 1.52) | | 0.71-0.70 (0.47, 1.04) | |

* Wstępnie zaplanowana podgrupa

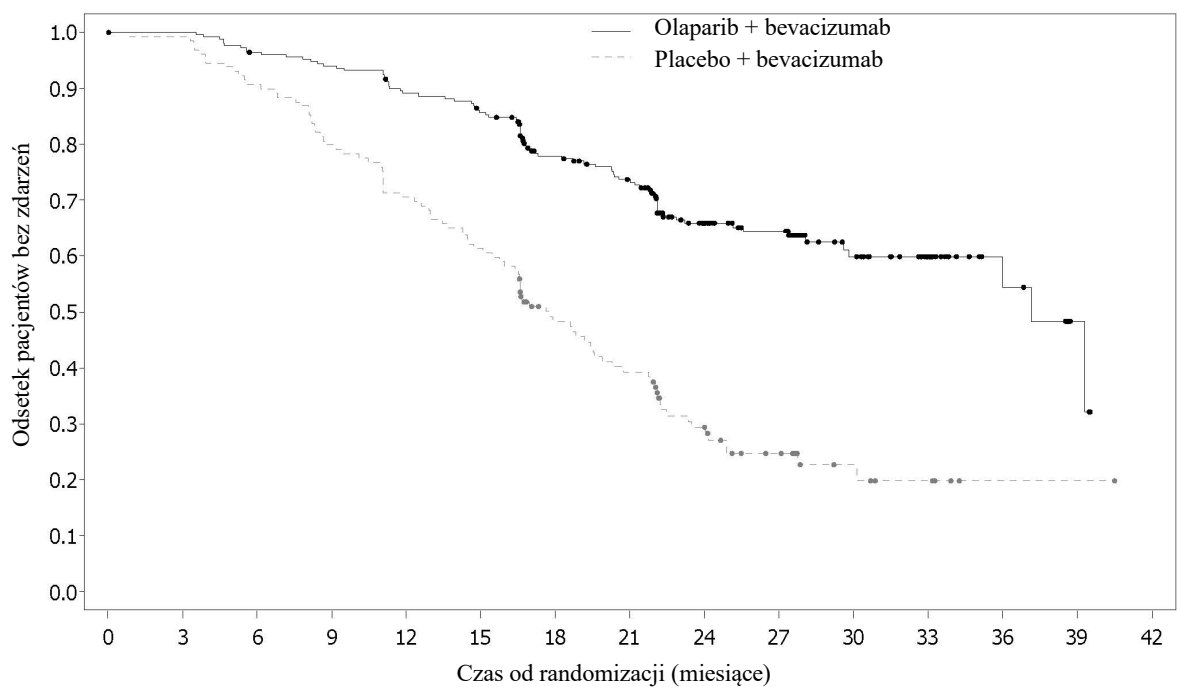
^a Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera, odsetek pacjentów bez progresji choroby po 12 i 24 miesiącach wyniósł 89% i 66% w grupie otrzymującej olaparyb/bewacyzumab w porównaniu z 71% i 29% w grupie otrzymującej placebo/bewacyzumab.

^b Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analizę przeprowadzono przy użyciu modelu proporcjonalnych hazardów Coxa ze stratyfikacją według wyniku leczenia pierwszego rzutu podczas przesiewu i wyniku badania laboratoryjnego na obecność *tBRCA* podczas przesiewu.

^c obecność *tBRCA* na podstawie Myriad

^d Wskaźnik niestabilności genomu (GIS) według Myriad ≥ 42 (wcześniej określony punkt odcięcia)
CI Przedział ufności; HR Współczynnik ryzyka; NR nie osiągnięto

Rycina 7 Badanie PAOLA-1: wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS u pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika zdefiniowanym jako HRD-dodatni w badaniu PAOLA-1 (46% zdarzeń – na podstawie oceny badacza)



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

Olaparyb + bewacyzumab

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

Placebo + bewacyzumab

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

Rozsiany HER-2 ujemny rak piersi z mutacją gBRCA1/2 OlympiAD (badanie D0819C00003)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu u pacjentów z mutacjami gBRCA1/2, u których występował HER2-ujemny rozsiany rak piersi były oceniane w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy z grupą kontrolną (OlympiAD). W tym badaniu 302 pacjentów z udokumentowaną patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją gBRCA zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt Lynparza (w dawce 300 mg [2 tabletki po 150 mg] dwa razy na dobę) lub do grupy otrzymującej chemioterapię wybraną przez lekarza (kapecytabina 42%, erybulina 17% lub winorelbina 35%) aż do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Stratyfikacja pacjentów uwzględniała: wcześniejsze otrzymywanie schematów chemioterapii z powodu rozsianego raka piersi (tak/nie), obecność receptorów hormonalnych (HR) w porównaniu z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), wcześniejsze leczenie związkami platyny z powodu raka piersi (tak/nie). Pierwszorzędowym punktem końcowym było PFS oceniane przez niezależny centralny zespół oceniający (BICR), na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały PFS2, OS, odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) i HRQoL.

Pacjenci musieli otrzymywać leczenie, które obejmowało stosowanie antracykliny - chyba że było ono przeciwwskazane - i taksanu w ramach terapii (neo)adjuwantowej lub z powodu choroby rozsianej. Pacjenci z guzami HR+ (ER i (lub) PgR-dodatnimi) musieli wcześniej otrzymać przynajmniej jedną linię leczenia hormonalnego (jako leczenie adjuwantowe lub z powodu choroby rozsianej) w trakcie którego musiało dojść do progresji choroby lub w opinii lekarza prowadzącego nie mogli oni kwalifikować się do terapii hormonalnej. Wcześniejsza terapia związkami platyny była dozwolona w leczeniu choroby rozsianej, pod warunkiem braku dowodów na progresję choroby w trakcie tego leczenia oraz w leczeniu (neo)adjuwantowym, pod warunkiem, że pacjent otrzymał ostatnią dawkę przynajmniej 12 miesięcy przed randomizacją. Wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, w tym olaparybem nie było dozwolone.

Dane demograficzne i początkowa charakterystyka pacjentów były na ogół dobrze wyważone między grupą otrzymującą olaparyb a grupą kontrolną (patrz Tabela 9).

Tabela 9. Dane demograficzne i początkowa charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu OlympiAD

| | Olaparyb 300 mg bd n=205 | Chemioterapia n=97 |
|--|-------------------------------------|-------------------------------|
| Wiek - lata (mediana) | 44 | 45 |
| Płeć (%) | | |
| Kobiety | 200 (98) | 95 (98) |
| Mężczyźni | 5 (2) | 2 (2) |
| Rasa (%) | | |
| Biała | 134 (65) | 63 (65) |
| Żółta | 66 (32) | 28 (29) |
| Inna | 5 (2) | 6 (6) |
| Stan sprawności według ECOG (%) | | |
| 0 | 148 (72) | 62 (64) |
| 1 | 57 (28) | 35 (36) |
| Ogólna klasyfikacja choroby | | |
| Rozsiana | 205 (100) | 97 (100) |
| Miejscowo zaawansowana | 0 | 0 |
| Nowy rozsiany rak piersi (%) | 26 (13) | 12 (12) |
| Obecność receptorów hormonalnych (%) | | |
| HR+ | 103 (50) | 49 (51) |
| TNBC | 102 (50) | 48 (50) |
| Typ mutacji gBRCA (%) | | |
| gBRCA1 | 117 (57) | 51 (53) |
| gBRCA2 | 84 (41) | 46 (47) |
| gBRCA1 i gBRCA2 | 4 (2) | 0 |
| ≥2 lokalizacje przerzutów (%) | 159 (78) | 72 (74) |
| Lokalizacja przerzutów (%) | | |
| Tylko kości | 16 (8) | 6 (6) |
| Inne | 189 (92) | 91 (94) |
| Choroba mierzalna wg BICR (%) | 167 (81) | 66 (68) |
| Progresja choroby w chwili randomizacji (%) | 159 (78) | 73 (75) |
| Liczba wcześniejszych linii chemioterapii z powodu rozsianego raka piersi (%) | | |
| 0 | 68 (33) | 31 (32) |
| 1 | 80 (39) | 42 (43) |
| 2 | 57 (28) | 24 (25) |
| Wcześniejsza terapia związkami platyny (%) | 55 (27) | 21 (22) |
| tylko w leczeniu (neo)adjuwantowym | 12 (6) | 6 (6) |
| tylko w leczeniu choroby rozsianej | 40 (20) | 14 (14) |
| w leczeniu (neo)adjuwantowym i z powodu choroby rozsianej | 3 (1) | 1 (1) |

| Wcześniejsze leczenie antracykliną | | |
|--|------------|---------|
| w terapii (neo)adjuwantowej | 169 (82) | 76 (78) |
| z powodu choroby rozsianej | 41 (20) | 16 (17) |
| Wcześniejsze leczenie taksanem | | |
| w terapii (neo)adjuwantowej | 146 (71) | 66 (68) |
| z powodu choroby rozsianej | 107 (52) | 41 (42) |
| Wcześniejsze leczenie antracykliną i taksanem | | |
| | 204 (99,5) | 96 (99) |

Jako kolejną terapię 0,5% i 8% pacjentów otrzymało inhibitor PARP odpowiednio w grupie leczonej olaparybem i w grupie kontrolnej, odpowiednio 29% i 42% pacjentów otrzymało następnie terapię związkami platyny.

Wykazano statystycznie znamienne poprawę PFS, pierwszorzędnego punktu końcowego oceny skuteczności u pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (patrz Tabela 10 i Rycina 8).

Tabela 10. Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności otrzymanych u pacjentów z HER2-ujemnym rozsiałym rakiem piersi z mutacją *gBRCA1/2* w badaniu OlympiAD

| | Olaparyb 300 mg bd | Chemioterapia |
|---|-------------------------------|-------------------------|
| PFS (77% zdarzeń) – zakończenie zbierania danych 09 grudnia 2016 r. | | |
| Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentów (%) | 163:205 (80) | 71:97 (73) |
| Mediana czasu (miesiące) (95% CI) | 7,0 (5,7-8,3) | 4,2 (2,8-4,3) |
| HR (95% CI) | 0,58 (0,43-0,80) | |
| Wartość p (test 2-stronny) ^a | p=0,0009 | |
| PFS2 (65% zdarzeń) - zakończenie zbierania danych 25 września 2017 r.^b | | |
| Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentów (%) | 130:205 (63) | 65:97 (67) |
| Mediana czasu (miesiące) (95% CI) | 12,8 (10,9-14,3) | 9,4 (7,4-10,3) |
| HR (95% CI) | 0,55 (0,39-0,77) | |
| Wartość p (test 2-stronny) ^a | p=0,0005 | |
| OS (64% zdarzeń) – zakończenie zbierania danych 25 września 2017 r. | | |
| Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentów (%) | 130:205 (63) | 62:97 (64) |
| Mediana czasu (miesiące) (95% CI) | 19,3 (17,2-21,6) ^c | 17,1 (13,9-21,9) |
| HR (95% CI) | 0,90 (0,66-1,23) | |
| Wartość p (test 2-stronny) ^a | p=0,5131 | |
| Potwierdzony ORR – zakończenie zbierania danych 09 grudnia 2016 r. | | |
| Liczba pacjentów z odpowiedzią obiektywną: Całkowita liczba pacjentów z chorobą mierzalną (%) | 87: 167 (52) ^d | 15:66 (23) ^d |
| 95% CI | 44,2-59,9 | 13,3-34,7 |
| DOR – zakończenie zbierania danych 09 grudnia 2016 r. | | |
| Mediana, miesiące (95% CI) | 6,9 (4,2; 10,2) | 7,9 (4,5; 12,2) |

^a Na podstawie logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją.

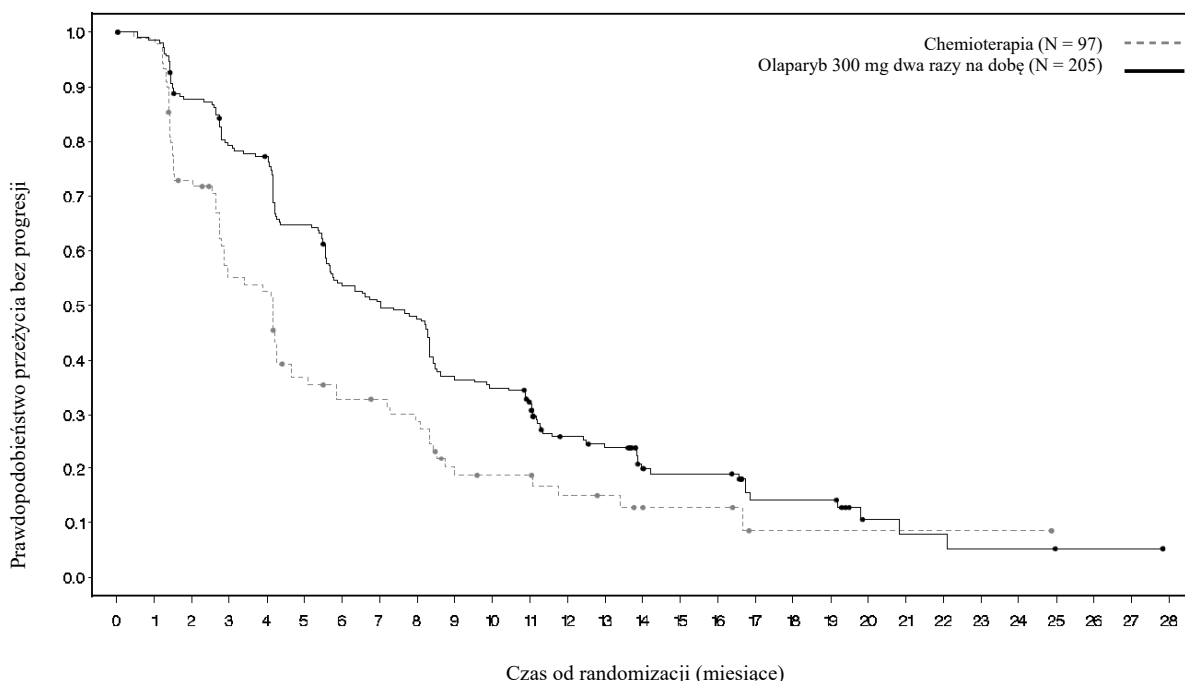
^b Analiza post-hoc.

c Mediana czasu obserwacji u pacjentów z danymi uciętymi wyniosła 25,3 miesiąca w grupie leczonej olaparybem i 26,3 miesiąca w grupie leczonej komparatorami.

d Potwierdzone odpowiedzi (przez BICR) definiowano jako udokumentowaną odpowiedź CR/PR, potwierdzoną powtórным badaniem obrazowym wykonanym najwcześniej 4 tygodnie po wizycie, na której po raz pierwszy stwierdzono odpowiedź na leczenie. W grupie leczonej olaparybem u 8% pacjentów z chorobą mierzalną osiągnęło odpowiedź całkowitą w por. z 1,5% pacjentów z grupy kontrolnej; 74/167 (44%) pacjentów z grupy leczonej olaparybem osiągnęło odpowiedź częściową w por. z 14/66 (21%) pacjentów z grupy leczonej chemioterapią. W podgrupie pacjentów z TNBC potwierdzony ORR wyniósł 48% (41/86) w grupie leczonej olaparybem i 12% (4/33) w grupie kontrolnej. W podgrupie pacjentów z HR+ potwierdzony ORR wyniósł 57% (46/81) w grupie leczonej olaparybem i 33% (11/33) w grupie kontrolnej.

bd Dwa razy na dobę; CI Przedział ufności; DOR Czas trwania odpowiedzi; DCO zakończenie zbierania danych; HR Współczynnik ryzyka; HR+ z obecnością receptorów hormonalnych, ORR Odsetek odpowiedzi obiektywnych; OS Przeżycie całkowite; PFS przeżycie wolne od progresji choroby; PFS2 Czas do drugiej progresji lub zgonu, TNBC potrójnie ujemny rak piersi.

Rycina 8 Badanie OlympiAD: Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS w ocenie BICR u pacjentów z HER2-ujemnym rozsianym rakiem piersi z *gBRCA1/2* (77% zdarzeń)
Zakończenie zbierania danych 09 grudnia 2016 r.



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko
Olaparyb 300 mg dwa razy na dobę, tabletki

205 201 177 159 154 129 107 100 94 73 69 61 40 36 23 21 21 11 11 11 4 3 3 2 2 1 1 1 0

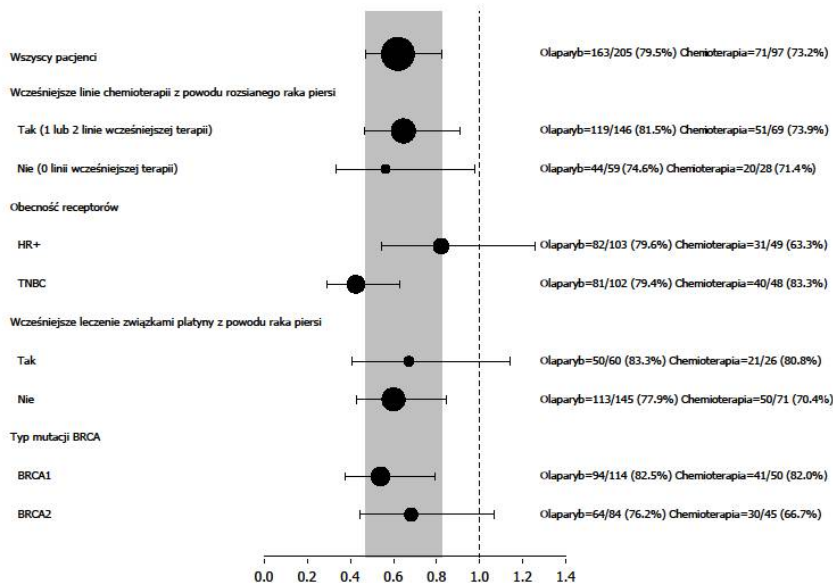
Chemioterapia

97 88 63 46 44 29 25 24 21 13 11 11 8 7 4 4 4 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0

Spójne wyniki otrzymano we wszystkich predefiniowanych podgrupach pacjentów (patrz Rycina 9). Analiza podgrup wskazywała na korzystny wpływ olaparybu na PFS w por. z leczeniem kontrolnym w podgrupie pacjentów z TNBC (HR 0,43; 95% CI: 0,29-0,63, n=152) i w podgrupie pacjentów z HR+ (HR 0,82; 95% CI: 0,55-1,26, n=150).

Rycina 9

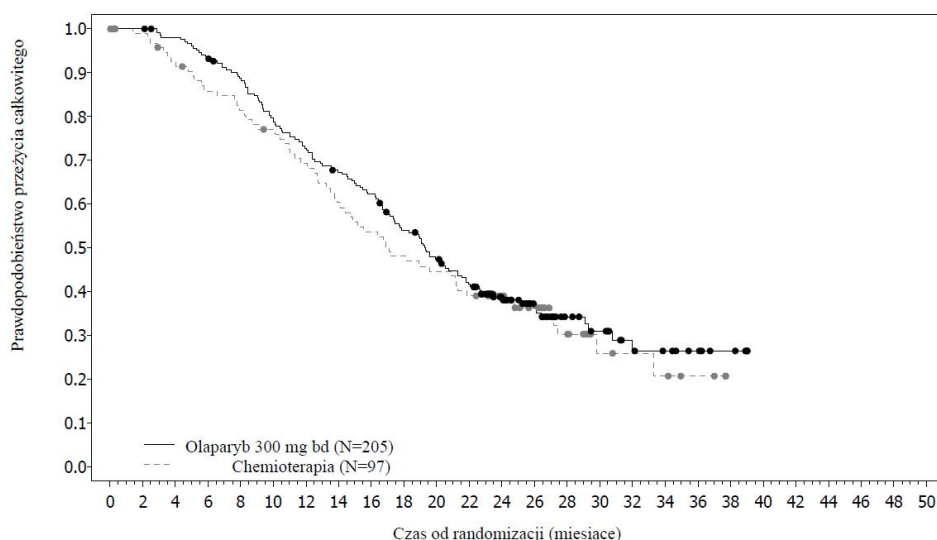
PFS (BICR), wykres typu „forest plot” z uwzględnieniem predefiniowanych podgrup



W analizie post-hoc podgrupy pacjentów, u których nie wystąpiła progresja choroby podczas chemioterapii innej niż chemioterapia związkami platyny, mediana PFS w grupie leczonej olaparybem (n=22) wyniosła 8,3 miesiąca (95% CI 3,1-16,7) i 2,8 miesiąca (95% CI 1,4-4,2) w grupie chemioterapii (n=16) przy HR=0,54 (95% CI 0,24-1,23). Jednak liczba pacjentów jest zbyt ograniczona, aby można było wyciągnąć jednoznaczne wnioski dotyczące skuteczności w tej podgrupie.

Losowemu przydziałowi do grup poddano siedmiu pacjentów płci męskiej (5 zostało przydzielonych do grupy leczonej olaparybem i 2 do grupy kontrolnej). W chwili przeprowadzania analizy PFS u 1 pacjenta wystąpiła potwierdzona odpowiedź częściowa z czasem trwania odpowiedzi wynoszącym 9,7 miesiąca w grupie leczonej olaparybem. Nie odnotowano potwierdzonych odpowiedzi w grupie kontrolnej.

Rycina 10 Badanie OlympiAD: Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS u pacjentów z HER2-ujemnym rozlanym rakiem piersi z mutacją *gBRCA1/2* (77% zdarzeń) – zakończenie zbierania danych 25 września 2017 r.



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| 205 | 205 | 199 | 189 | 178 | 159 | 146 | 134 | 124 | 106 | 92 | 79 | 55 | 36 | 23 | 18 | 11 | 9 | 6 | 3 | 0 |
| 97 | 92 | 85 | 78 | 74 | 69 | 62 | 54 | 48 | 43 | 40 | 35 | 30 | 23 | 15 | 6 | 5 | 4 | 2 | 0 | 0 |
| Olaparyb 300 mg bd | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Chemioterapia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Analiza OS u pacjentów nieotrzymujących wcześniej chemioterapii z powodu rozlanego raka piersi wskazywała na występowanie korzyści w tej grupie pacjentów przy HR = 0,45 (95% CI: 0,27-0,77), natomiast w przypadku dalszych linii terapii HR przekroczył 1.

Leczenie podtrzymujące po pierwszej linii leczenia przerzutowego gruczolaka trzustki z dziedziczną mutacją w genach BRCA:

Badanie POLO

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu w leczeniu podtrzymującym badano w ramach randomizowanego (3:2), wielośrodkowego badania kontrolowanego placebo, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wśród 154 pacjentów z przerzutowym gruczolakiem trzustki z dziedziczną mutacją w genach *BRCA1/2*. Pacjenci otrzymywali produkt Lynparza 300 mg (2 tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę (n = 92) lub placebo (n = 62) aż do wystąpienia progresji radiologicznej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. U pacjentów nie powinno być do przejścia choroby w trakcie stosowania pierwszej linii chemioterapii opartej na związkach platyny trwającej co najmniej 16 tygodni. Po tym czasie podawanie związku platyny mogło zostać zakończone w dowolnym momencie z powodu niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, a podawanie pozostałych leków mogło być kontynuowane zgodnie z zaplanowanym schematem leczenia lub do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Pacjenci, którzy tolerowali pełny schemat chemioterapii zawierający związki platyny do czasu wystąpienia progresji choroby, nie zostali uwzględnieni w tym badaniu. Leczenie podtrzymujące rozpoczynano od 4 do 8 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki chemioterapii pierwszej linii o ile nie było dowodów na progresję choroby i jeśli wszystkie działania toksyczne w wyniku wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego zmniejszyły się do stopnia 1. według CTCAE, z wyjątkiem łysienia, neuropatii obwodowej stopnia 3. i Hgb \geq 9 g/dl.

Trzydzieści jeden procent (31%) pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2* zostało zidentyfikowanych na podstawie wyników testów przeprowadzonych lokalnie, a 69% pacjentów – na podstawie testów przeprowadzonych przez laboratorium centralne. W grupie olaparybu 32% pacjentów było nosicielami dziedzicznej mutacji *BRCA1*, 64% - dziedzicznej mutacji *BRCA2*, a 1% było nosicielami zarówno dziedzicznej mutacji *BRCA1*, jak i dziedzicznej mutacji *BRCA2*. W grupie placebo 26% pacjentów było nosicielami dziedzicznej mutacji *BRCA1*, 73% było nosicielami dziedzicznej mutacji *BRCA2* i u żadnego pacjenta nie występowała zarówno dziedziczna mutacja *BRCA1*, jak i dziedziczna mutacja *BRCA2*. Status mutacji *BRCA* u wszystkich pacjentów zidentyfikowanych na podstawie wcześniejszych testów przeprowadzonych lokalnie został potwierdzony, w tych przypadkach, w których wysłano próbki, przez laboratorium centralne. Dziewięćdziesiąt osiem procent (98%) pacjentów było nosicielami patogenicznej mutacji, a 2% pacjentów było nosicielami prawdopodobnie patogenicznej mutacji. Duże rearanżacje w genach *BRCA1/2* wykryto u 5,2 % (8/154) pacjentów poddanych randomizacji.

Dane demograficzne i początkowa charakterystyka pacjentów były na ogół dobrze wyważone między grupą otrzymującą olaparyb a grupą placebo. Mediana wieku wyniosła 57 lat w obu grupach; 30% pacjentów z grupy olaparybu miało \geq 65 lat w porównaniu z 20% pacjentów z grupy placebo. Pięćdziesiąt osiem procent (58%) pacjentów z grupy olaparybu i 50% pacjentów z grupy placebo stanowili mężczyźni. W grupie olaparybu 89% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, a 11% - rasy innej niż biała; w grupie placebo 95% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, a 5% - rasy innej niż biała. U większości pacjentów stan sprawności według ECOG wyniósł 0 (71% w grupie olaparybu i 61% w grupie placebo). Lokalizacja zmian przerzutowych przed chemioterapią kształtowała się następująco: wątroba 72%, płuco 10% i inne miejsca 50%. Mediana czasu od pierwszego rozpoznania do randomizacji w obu grupach wyniosła 6,9 miesiąca (zakres 3,6 do 38,4 miesiąca).

Ogółem 75% pacjentów otrzymywało FOLFIRINOX, mediana liczby cykli wyniosła 9 (zakres 4-61), 8% otrzymywało FOLFOX lub XELOX, 4% otrzymywało GEMOX, a 3% otrzymywało gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną; pozostałe 10% pacjentów otrzymało inne schematy chemioterapii. Odsetek pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię przez 4 do 6 miesięcy, od >6 do <12 miesięcy i \geq 12 miesięcy wynosił odpowiednio 77%, 19% i 4% w grupie otrzymującej olaparyb oraz 80%, 17% i 3%

w grupie otrzymującej placebo, z medianą czasu od zakończenia stosowania jakiegokolwiek leku z chemioterapii pierwszej linii do rozpoczęcia badanego leczenia wynoszącą około 1 miesiąca w obu ramionach. Jako najlepszą odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii, 7% pacjentów leczonych olaparybem i 5% pacjentów otrzymujących placebo uzyskało odpowiedź całkowitą, 44% pacjentów leczonych olaparybem i 44% pacjentów otrzymujących placebo uzyskało odpowiedź częściową, a 49% pacjentów leczonych olaparybem i 50% pacjentów otrzymujących placebo uzyskało stabilizację choroby. Zmiany mierzalne w momencie randomizacji do badania stwierdzono u 85% i 84% pacjentów odpowiednio w ramieniu olaparybu oraz placebo. Mediana czasu od rozpoczęcia chemioterapii pierwszej linii opartej na pochodnych platyny do randomizacji wyniosła 5,7 miesiąca (zakres od 3,4 do 33,4 miesiąca).

W momencie analizy PFS w badaniu pozostawało 33% pacjentów w grupie otrzymującej olaparyb i 13% w grupie otrzymującej placebo. Czterdzieści dziewięć procent pacjentów (49%) w ramieniu olaparybu i 74% w grupie otrzymującej placebo otrzymało kolejną terapię. Czterdzieści dwa procent (42%) pacjentów w ramieniu olaparybu i 55% w grupie otrzymującej placebo otrzymało związki platyny w kolejnej terapii. Jeden procent (1%) pacjentów w ramieniu olaparybu i 15% w grupie otrzymującej placebo otrzymało inhibitor PARP jako kolejną terapię. Spośród 33 (36%) i 28 (45%) pacjentów, którzy otrzymali pierwszą kolejną terapię opartą na związkach platyny, w ramieniu z olaparybem i placebo, stabilizację choroby stwierdzono odpowiednio u 8 vs 6 pacjentów, podczas gdy odpowiedź na leczenie uzyskano odpowiednio u 1 vs 2 pacjentów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby w ocenie BICR za pomocą radiologicznych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (RECIST) 1.1 zmodyfikowanych w celu oceny pacjentów bez oznak choroby, lub do zgonu. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały przeżycie całkowite (OS), czas od randomizacji do drugiej progresji lub zgonu (PFS2), czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TFST), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi (DoR), odsetek odpowiedzi, czas do wystąpienia odpowiedzi oraz jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL).

Badanie wykazało statystycznie znamienne poprawę PFS po zastosowaniu olaparybu w porównaniu z placebo (Tabela 11). Ocena PFS dokonana przez BICR była spójna z oceną badaczy.

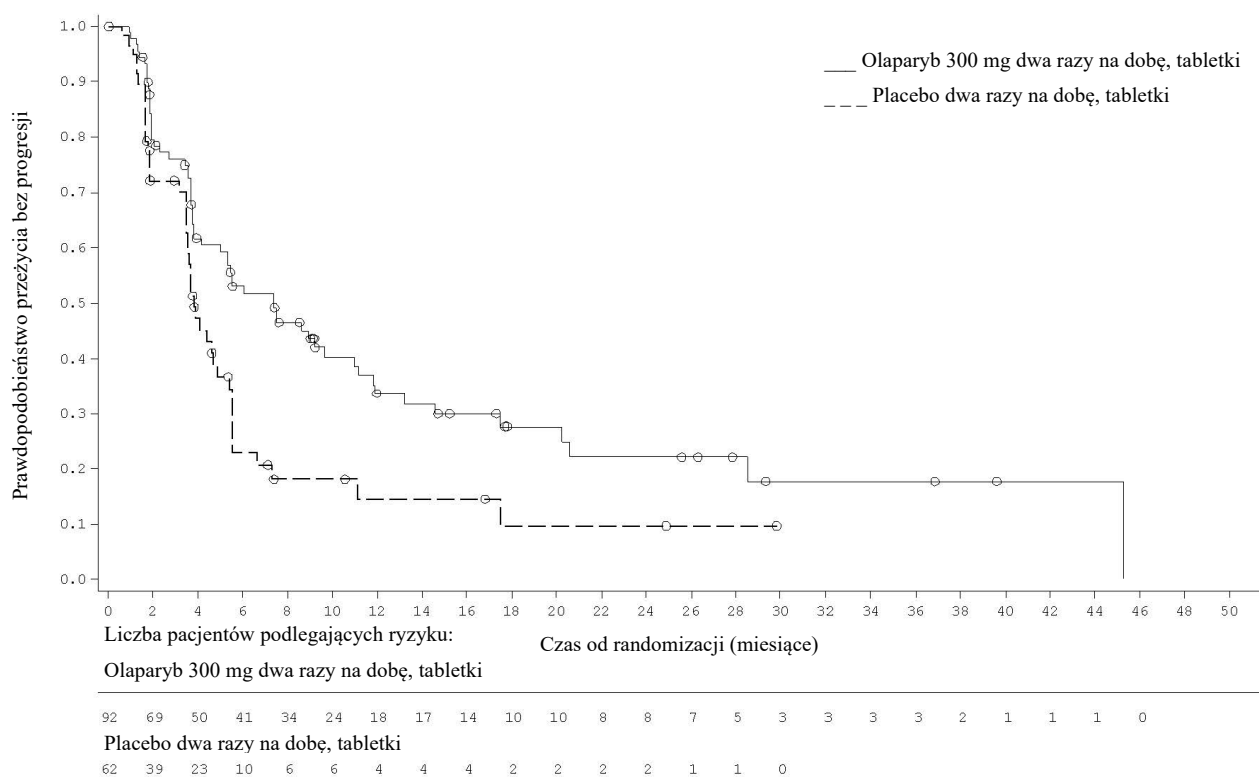
W analizie końcowej OS odsetek pacjentów żyjących i obserwowanych wynosił 28% w grupie otrzymującej olaparyb i 18% w grupie placebo.

Tabela 11 Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z mutacją *gBRCA* w badaniu POLO

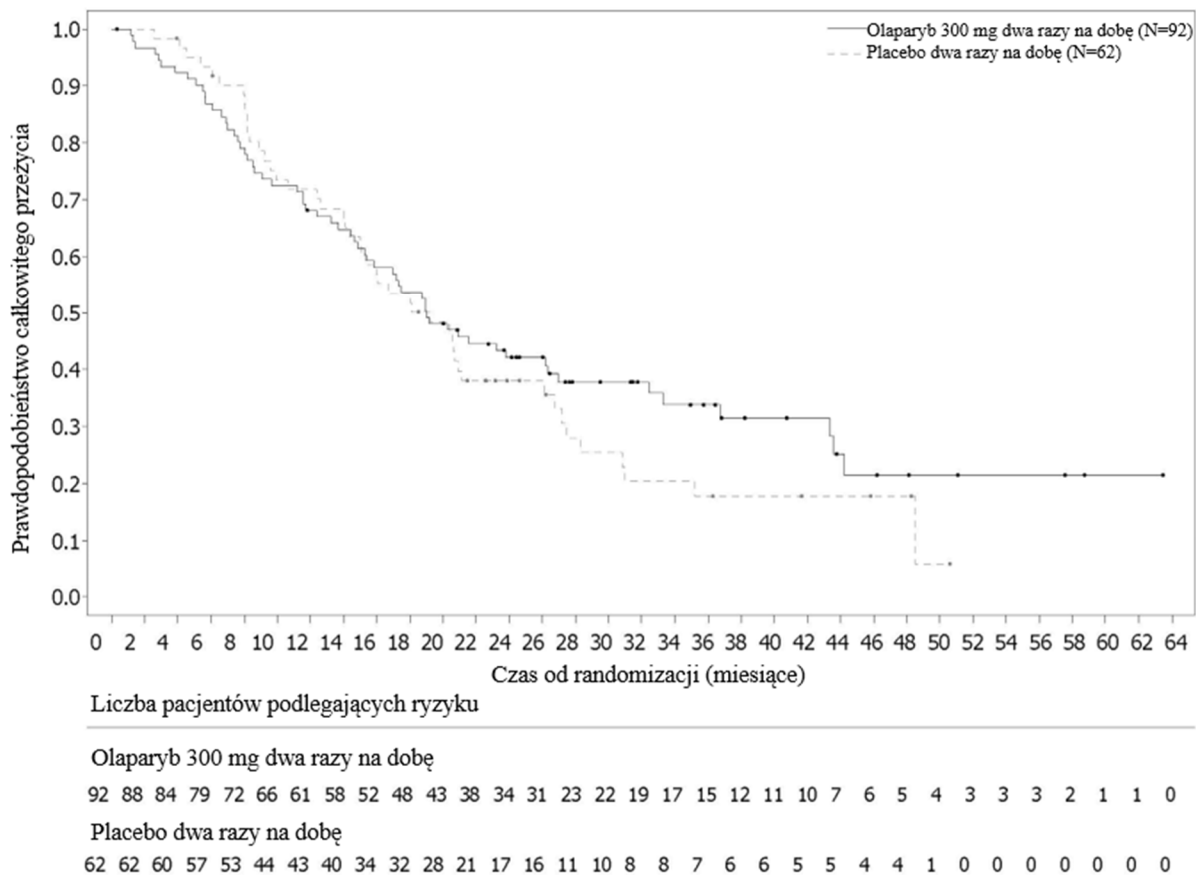
| | Olaparyb 300 mg bd | Placebo |
|---|---------------------------|--------------------|
| PFS (68% zdarzeń)^{a,b} (BICR, DCO 15 stycznia 2019) | | |
| Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%) | 60:92 (65) | 44:62 (71) |
| Mediana czasu, miesiące (95% CI) | 7,4 (4,14-11,01) | 3,8 (3,52-4,86) |
| HR (95% CI) ^{c,d} | 0,53 (0,35-0,82) | |
| Wartość p (test 2-stronny) | p=0,0038 | |
| OS (70% zdarzeń)^e (DCO 21 lipca 2020) | | |
| Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%) | 61:92 (66) | 47:62 (76) |
| Mediana czasu (miesiące) (95% CI) | 19,0 (15,28-26,32) | 19,2 (14,32-26,12) |
| HR (95% CI) ^d | 0,83 (0,56-1,22) | |
| Wartość p (test 2-stronny) | p=0,3487 | |

- a Na podstawie krzywej przeżycia Kaplana–Meiera, odsetek pacjentów żyjących i wolnych od progresji choroby po 12 i 24 miesiącach wyniósł 34% i 22% w grupie olaparybu w porównaniu z 15% i 10% w grupie placebo.
- b W przypadku PFS mediana czasu obserwacji u pacjentów z danymi uciętymi wyniosła 9,1 miesiąca w grupie otrzymującej olaparyb oraz 3,8 miesiąca w grupie placebo.
- c Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu.
- d Analizę przeprowadzono przy użyciu logarytmicznego testu rang.
- e W przypadku OS mediana czasu obserwacji u pacjentów z danymi uciętymi wyniosła 31,3 miesiąca w grupie otrzymującej olaparyb i 23,9 miesiąca w grupie placebo.
- bd Dwa razy na dobę; CI przedział ufności; HR współczynnik ryzyka; OS całkowity czas przeżycia; PFS przeżycie bez progresji choroby.

Rycina 11 Badanie POLO: Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji według Kaplana–Meiera u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z mutacją *gBRCA* (68% zdarzeń – BICR, zakończenie zbierania danych 15 stycznia 2019)



Rycina 12 Badanie POLO: Krzywe całkowitego czasu przeżycia według Kaplana-Meiera u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z mutacją *gBRCA* (70% zdarzeń, zakończenie zbierania danych 21 lipca 2020)



Przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*:
Badanie PROfound

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu analizowano u mężczyzn z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) w ramach wielośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania fazy III, które oceniało skuteczność produktu Lynparza w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą wybrany przez badacza lek z grupy nowych leków hormonalnych ([ang. *new hormonal agent, NHA*] enzalutamid lub octan abirateronu).

Warunkiem udziału w badaniu była progresja podczas wcześniejszego stosowania nowego leku hormonalnego w ramach leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego i (lub) CRPC. W celu włączenia do Kohorty A pacjenci musieli posiadać patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutację w genach *BRCA1* lub *BRCA2*. Pacjenci z mutacjami *ATM* zostali również zrandomizowani do Kohorty A, ale w tej subpopulacji pacjentów nie można było wykazać korzystnego stosunku korzyści do ryzyka. Pacjenci z mutacjami w innych genach zostali zrandomizowani do Kohorty B.

387 pacjentów biorących udział w badaniu zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej olaparyb (300 mg [2 x 150 mg w tabletkach] 2 razy na dobę) lub komparator. Kohorta A liczyła 245 pacjentów (162 olaparyb i 83 komparator), a Kohorta B liczyła 142 pacjentów (94 olaparyb i 48 komparator). Pacjentów stratyfikowano według wcześniejszego przyjmowania taksanu oraz dowodów na obecność choroby mierzalnej. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby. Pacjenci zrandomizowani do grupy przyjmującej komparator mieli możliwość zmiany leku na olaparyb po potwierdzeniu progresji radiologicznej wg BICR. Pacjenci z *BRCA1m*, *BRCA2m* wykrytymi w guzach byli włączeni do badania na podstawie testu centralnego wykonanego prospektywnie, z wyjątkiem 3 pacjentów zakwalifikowanych na podstawie wyniku testu wykonanego lokalnie. Spośród 160 pacjentów z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2* w badaniu PROfound, 114 pacjentów

zostało retrospektywnie przebadanych w celu ustalenia, czy zidentyfikowana mutacja *BRCA1/2* była mutacją germinálną czy somatyczną. U tych pacjentów zidentyfikowano w próbce krwi 63 mutacje *BRCA1/2*, a zatem określono je jako mutacje germinálne. U pozostałych 51 pacjentów nie wykryto w próbce krwi mutacji *BRCA1/2* wykrytej w guzie, a zatem te mutacje *BRCA1/2* określono jako somatyczne. U pozostałych 46 pacjentów pochodzenie mutacji, germinálna czy somatyczna, nie zostało określone.

Dane demograficzne i charakterystyka początkowa pacjentów z mutacjami *BRCA1/2* między grupą otrzymującą olaparyb a grupą kontrolną były na ogół dobrze wyważone. Mediana wieku wynosiła 68 lat i 67 lat odpowiednio w grupie otrzymującej olaparyb oraz grupie kontrolnej. Pacjenci z grupy leczonej olaparybem byli wcześniej leczeni taksanem (71%), enzalutamidem (41%), octanem abirateronu (37%) oraz zarówno enzalutamidem jak i octanem abirateronu (20%). Pacjenci z grupy kontrolnej byli wcześniej leczeni taksanem (60%), enzalutamidem (50%), octanem abirateronu (36%) oraz zarówno enzalutamidem jak i octanem abirateronu (14%). Pięćdziesiąt osiem procent (58%) pacjentów z grupy przyjmującej olaparyb i 55% pacjentów z grupy kontrolnej miało chorobę mierzalną w chwili wejścia do badania. Odsetek pacjentów z przerzutami do kości, węzłów chłonnych, układu oddechowego i wątroby wynosił odpowiednio 89%, 62%, 23% i 12% w grupie przyjmującej olaparyb oraz odpowiednio 86%, 71%, 16% i 17% w grupie kontrolnej. U większości pacjentów w obu ramionach badania stan sprawności według ECOG wynosił 0 lub 1 (93%). Ocena nasilenia bólu w chwili rozpoczęcia badania (BPI-SF najsilniejszy ból) wynosiła 0-<2 (52%), 2-3 (10%) lub >3 (34%) w grupie przyjmującej olaparyb oraz 0-<2 (45%), 2-3 (7%) lub >3 (45%) w grupie kontrolnej. Mediana stężenia PSA w chwili rozpoczęcia badania wynosiła 57,48 µg/l w grupie leczonej olaparybem i 103,95 µg/l w grupie kontrolnej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji radiologicznej (rPFS) w Kohorcie A określony przez BICR na podstawie kryteriów RECIST 1.1 (tkanki miękkie) i Prostate Cancer Working Group (PCWG3) (kości). Do najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych należał odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi (ORR) według BICR, rPFS według BICR czas do progresji bólu (TTPP) i czas przeżycia całkowitego (OS).

Badanie w Kohorcie A wykazało statystycznie istotną poprawę rPFS wg BICR oraz czasu przeżycia całkowitego w grupie przyjmującej olaparyb, w porównaniu z komparatorem.

Wyniki dla pacjentów z mutacjami *BRCA1/2* przedstawiono w Tabeli 12. Stwierdzono statystycznie istotną poprawę rPFS w ocenie BICR dla olaparybu w porównaniu z pacjentami leczonymi NHA wg wyboru badacza. Końcowa analiza OS wykazała nominalnie statystycznie istotną poprawę w zakresie OS u pacjentów z mutacjami *BRCA1/2* zrandomizowanymi do grupy Lynparza w porównaniu z komparatorem.

Tabela 12 Streszczenie kluczowych wyników dotyczących skuteczności w badaniu PROfound u pacjentów z mCRPC z mutacjami *BRCA1/2*

| | Olaparyb 300 mg bd (n=102) | Lek hormonalny wybrany przez badacza (n=58) |
|---|-------------------------------|---|
| rPFS wg BICR^{a,b,c} DCO 4 czerwca 2019 | | |
| Liczba zdarzeń/całkowita liczba pacjentów (%) | 62/102 (61) ^c | 51/58 (88) ^c |
| Mediana rPFS (95% CI) [miesiące] | 9,8 (7,6; 11,3) | 3,0 (1,8; 3,6) |
| HR (95% CI) ^d | | 0,22 (0,15; 0,32) |
| Odsetek potwierdzonych odpowiedzi obiektywnych wg BICR^a | | |
| Liczba pacjentów z obiektywną odpowiedzią/całkowita liczba pacjentów z obecną wyjściowo chorobą mierzalną (%) | 25/57 (44) | 0/33 (0) |
| Iloraz szans (95% CI) | | NC (NC,NC) |
| OS^a DCO 20 marca 2020^c | | |
| Liczba zdarzeń/całkowita liczba pacjentów (%) | 53/102 (52) | 41/58 (71) |
| Mediana OS (95% CI) [miesiące] | 20,1 (17,4; 26,8) | 14,4(10,7; 18,9) |
| HR (95% CI) | | 0,63 (0,42; 0,95) |

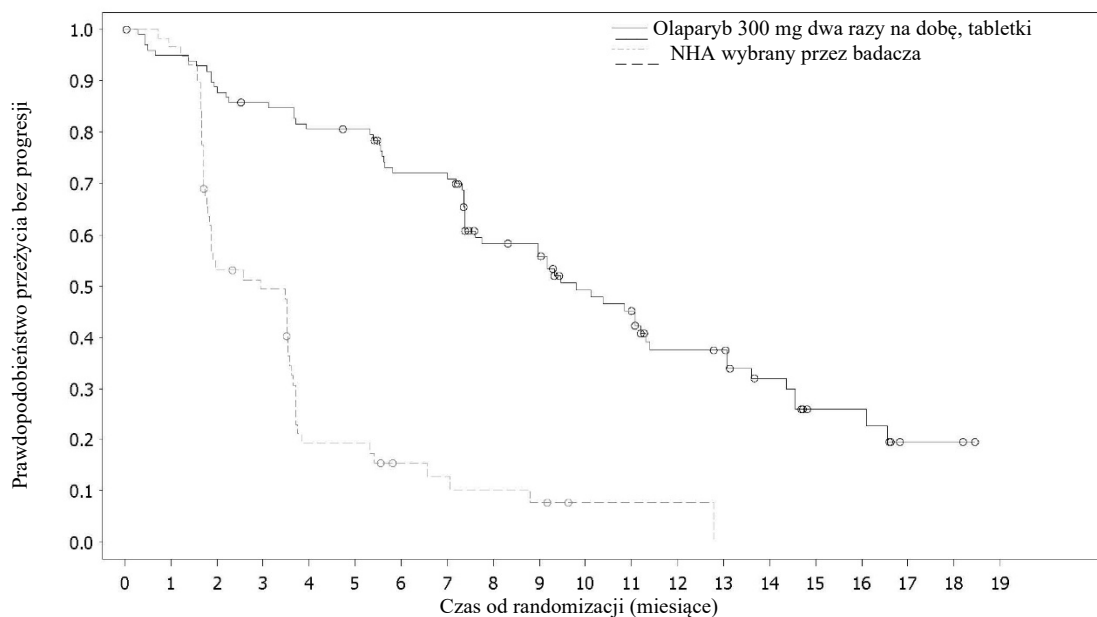
^a Niekontrolowane pod względem wielokrotności

^b rPFS dojrzałość danych 71%

^c HR i CI obliczono za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, który uwzględnia zmienną wskazującą grupę porównywaną (aktywna/placebo), czynnik oraz interakcję czynnika z grupą.

bd Dwa razy na dobę; BICR Niezależny centralny zespół oceniający; CI Przedział ufności; HR Współczynnik ryzyka; NC nie wyliczone, NHA Nowy lek hormonalny, ORR Odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS Czas przeżycia całkowitego;; rPFS Czas przeżycia wolny od progresji radiologicznej

Rycina 13 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający rPFS (wg BICR) u pacjentów z mutacją *BRCA1/2*



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

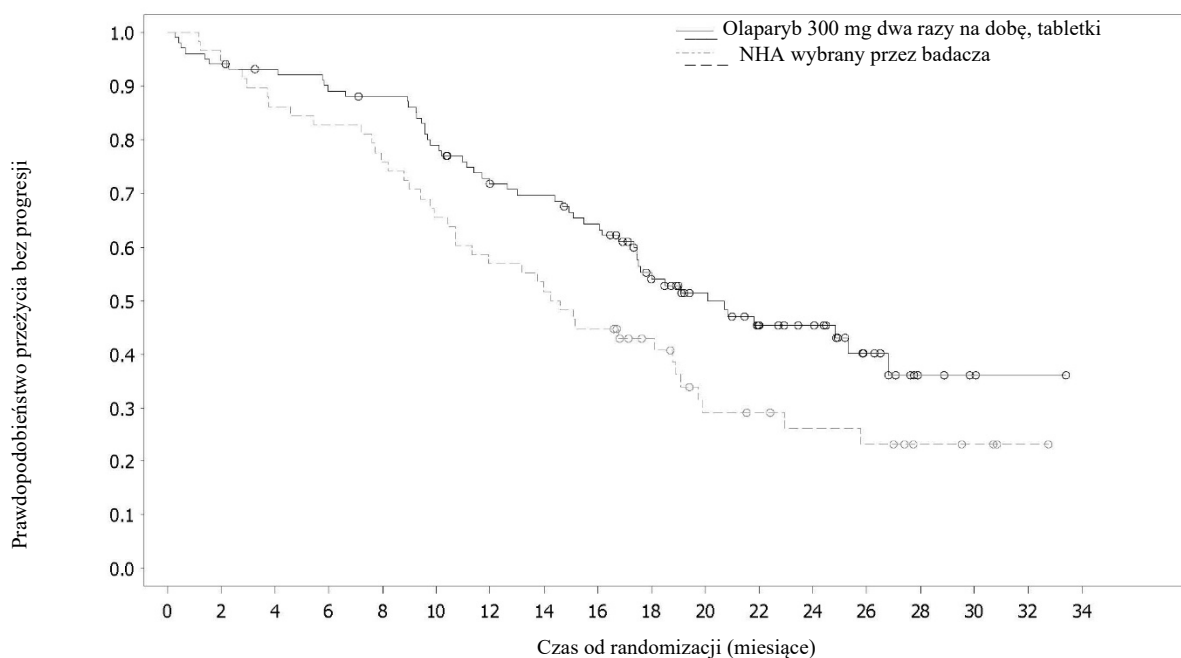
Olaparyb 300 mg dwa razy na dobę, tabletki

102 93 87 83 78 77 67 66 48 45 36 33 23 22 16 8 8 2 2 0

NHA wybrany przez badacza

58 56 30 27 10 10 6 5 4 3 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0

Rycina 14 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS u pacjentów z mutacją *BRCA1/2*



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

Olaparyb 300 mg dwa razy na dobę, tabletki

102 96 93 89 87 78 68 66 60 46 35 27 22 12 4 2 1 0

NHA wybrany przez badacza

58 55 50 48 44 38 33 30 26 20 12 11 9 8 5 3 1 0

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lynparza we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku jajnika (z wyjątkiem mięsaka prążkowanokomórkowego oraz nowotworów z komórek zarodkowych) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę olaparybu stosowanego w dawce 300 mg w tabletkach charakteryzuje pozorny klirens osoczowy wynoszący ok. 7 L/h, pozorna objętość dystrybucji wynosząca ok. 158 L oraz czas półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszący 15 godzin. Po podaniu wielokrotnych dawek leku współczynnik akumulacji AUC wyniósł 1,8, a właściwości farmakokinetyczne wydawały się być w niewielkim stopniu zależne od czasu.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu olaparybu w postaci tabletek (2 x 150 mg) wchłanianie następuje szybko, a mediana maksymalnego stężenia w osoczu osiągnięta jest zazwyczaj po 1,5 godzinie od przyjęcia dawki leku.

Podawanie leku jednocześnie z pokarmem spowalnia tempo wchłaniania (t_{max} opóźniony o 2,5 godziny, a C_{max} zmniejszone o około 21%), jednak nie ma istotnego wpływu na stopień wchłaniania olaparybu (AUC zwiększa się o 8%). W związku z tym produkt Lynparza może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosi około 82% przy stężeniu 10 µg/ml, co stanowi w przybliżeniu C_{max} .

W warunkach *in vitro* wiązanie olaparybu z białkami osocza ludzkiego było zależne od dawki; frakcja związana wyniosła około 91% przy stężeniu 1 µg/ml, zmniejszając się do 82% gdy stężenie wynosi 10 µg/ml i do 70% gdy stężenie wynosi 40 µg/ml. W roztworach oczyszczonych białek frakcja olaparybu związana z albuminami wyniosła około 56%, niezależnie od stężenia olaparybu. Stosując tę samą metodę frakcja związana z kwaśną glikoproteiną alfa-1 wyniosła 29% gdy stężenie wynosiło 10 µg/ml, z tendencją do mniejszego wiązania w wyższych stężeniach.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* wykazano, że CYP3A4/5 były głównymi enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm olaparybu (patrz punkt 4.5).

Po doustnym podaniu pacjentkom ^{14}C -olaparybu, olaparyb w postaci niezmienionej stanowił większość krążącego nośnika radioaktywności w osoczu (70%) i był głównym składnikiem obecnym zarówno w moczu, jak i w kale (odpowiednio 15% i 6% dawki). Olaparyb jest metabolizowany w znacznym stopniu. Większość metabolizmu polega na reakcjach utleniania prowadzących do powstania szeregu substancji, które następnie podlegają sprzęganiu z glukuronianem lub siarczanem. W osoczu, moczu oraz kale wykryto odpowiednio do 20, 37 i 20 metabolitów, z których większość odpowiadała < 1% materiału podanego. Reszta piperazyno-3-olowa o otwartym pierścieniu, a także dwa jednoutlenowane metabolity (każdy po ok. 10%) stanowiły główne substancje obecne w krążeniu, przy czym jeden z tych jednoutlenowanych metabolitów był również głównym metabolitem w wydalinach (odpowiednio 6% oraz 5% radioaktywności w moczu i w kale).

W warunkach *in vitro*, olaparyb nie powodował lub powodował tylko niewielkiego stopnia hamowanie UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 lub enzymów cytochromu P: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 lub 2E1 i nie przypuszcza się, aby był on klinicznie istotnym zależnym od czasu inhibitorem tych enzymów cytochromu P. Olaparyb hamował UGT1A1 w warunkach *in vitro*, jednak symulacje PBPK sugerują, że nie ma to znaczenia klinicznego. W warunkach *in vitro* olaparyb jest substratem dla nośnika odkomórkowego P-gp, jednak jest mało prawdopodobne, by fakt ten miał znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.5).

Dane uzyskane *in vitro* wykazują również, że olaparyb nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP lub MRP2 i nie jest inhibitorem wobec OATP1B3, OAT1 lub MRP2.

Eliminacja

Po podaniu dawki pojedynczej ^{14}C -olaparybu około 86% podanej radioaktywności zostało odzyskane w czasie do 7 dni; około 44% z moczem, a około 42% z kałem. Większość podanego materiału została wydalona w postaci metabolitów.

Populacje szczególne

W analizach farmakokinetycznych prowadzonych w różnych populacjach, wiek pacjentów, płeć, masa ciała, umiejscowienie guza lub rasa (w tym pacjenci rasy białej lub narodowości japońskiej) nie były istotnymi współzmiennymi.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min), AUC zwiększyło się o 24%, a C_{max} zwiększyło się o 15% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu Lynparza u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min), AUC zwiększyło się o 44%, a C_{max} zwiększyło się o 26% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zalecana jest zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), AUC zwiększyło się o 15%, a C_{max} wzrosło o 13%, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) AUC zwiększyło się o 8%, a C_{max} zmniejszyło się o 13% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano żadnych badań służących ocenie farmakokinetyki olaparybu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność dawek powtarzanych

W badaniach toksyczności dawek powtarzanych trwających do 6 miesięcy przeprowadzonych u szczurów i psów dobowe dawki doustne olaparybu były dobrze tolerowane. Narządem, w którym przede wszystkim obserwowano toksyczne oddziaływanie olaparybu u obu gatunków, był szpik kostny, czemu towarzyszyły zmiany parametrów krwi obwodowej. Zmiany te były odwracalne w ciągu 4 tygodni od zaprzestania podawania leku. U szczurów odnotowano również minimalnie degeneracyjny wpływ na przewod pokarmowy. Te zmiany występowały przy ekspozycjach mniejszych niż obserwowane w warunkach klinicznych. Badania z wykorzystaniem komórek ludzkiego szpiku kostnego wykazały również, że bezpośrednia ekspozycja na olaparyb może wywierać działanie toksyczne wobec komórek ludzkiego szpiku kostnego w badaniach *ex vivo*.

Genotoksyczność

Olaparyb nie wykazywał działania mutagennego, lecz był czynnikiem klastogennym w komórkach ssaków w warunkach *in vitro*. Przy podawaniu doustnym u szczurów olaparyb indukował powstawanie mikrojąder w komórkach szpiku kostnego. To działanie klastogenne jest spójne ze znanymi cechami farmakologicznymi olaparybu i wskazuje na możliwość toksycznego oddziaływania na genom u człowieka.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości olaparybu.

Oddziaływanie toksyczne na rozród

W badaniu oddziaływania olaparybu na płodność samic szczura, w którym zwierzętom podawano lek do czasu zagnieżdżenia zarodka, mimo iż obserwowano wydłużenie okresu rui u niektórych osobników, nie stwierdzono wpływu olaparybu na spółkowanie i odsetek ciąży. Jednakże, obserwowano niewielkie zmniejszenie przeżycia zarodków i płodów.

W badaniach dotyczących rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów, w dawkach, które nie wywoływały istotnych objawów toksycznych u matek, olaparyb powodował zmniejszenie przeżycia zarodków i płodów, zmniejszenie masy ciała płodów oraz nieprawidłowości i wady rozwojowe płodów, w tym poważne wady oczu (np. anoftalmia, mikroftalmia), deformacje kręgow/żeber oraz wady rozwojowe trzewi i kośćca.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kopowidon
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Mannitol
Sodu fumaran stearylowy

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172) (tylko tabletki 150 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieperforowane blistry Alu/Alu zawierające 8 tabletek powlekanych.

Wielkości opakowań:

56 tabletek powlekanych (7 blistrów).

Opakowanie zbiorcze zawierające 112 (2 opakowania po 56) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/959/002 56 tabletek powlekanych (100 mg)

EU/1/14/959/003 112 tabletek powlekanych (2 opakowania po 56) (100 mg)

EU/1/14/959/004 56 tabletek powlekanych (150 mg)

EU/1/14/959/005 112 tabletek powlekanych (2 opakowania po 56) (150 mg)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 października 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lynparza 50 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera 50 mg olaparybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biała, matowa kapsułka twarda rozmiaru 0, oznaczona „OLAPARIB 50 mg” oraz logo koncernu AstraZeneca czarnym atramentem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Lynparza powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza konieczne jest potwierdzenie u pacjenta obecności patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji genu podatności na raka piersi (ang. *breast cancer susceptibility gene, BRCA*) (w komórkach linii zarodkowej lub w komórkach guza). Status ze względu na mutację *BRCA* powinien zostać określony przez posiadające doświadczenie laboratorium z użyciem walidowanego testu (patrz punkt 5.1).

Należy przeprowadzać poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentów z mutacjami w genach *BRCA1/2*, zgodnie z lokalnymi regulacjami.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 400 mg (osiem kapsułek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg.

Pacjenci powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Nie ma danych dotyczących powtórnego leczenia produktem Lynparza po wystąpieniu progresji (patrz punkt 5.1).

Istotne różnice w dawkowaniu między produktem Lynparza kapsułki a tabletki

Produkt Lynparza kapsułki (50 mg) nie powinien być zastępowany produktem Lynparza tabletki (100 mg i 150 mg) w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci. Z tego względu należy przestrzegać konkretnych zaleceń dawkowania dotyczących każdej postaci.

Pominięcie dawki leku

Jeżeli pacjent pominie dawkę produktu Lynparza, powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych

Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.8).

Zalecana dawka zredukowana wynosi 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).

W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zaleca się zmniejszenie jej do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).

Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A

Nie zaleca się stosowania olaparybu równoległe z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych produktów leczniczych. W przypadku konieczności zastosowania silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg).

W przypadku konieczności zastosowania umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg) (patrz punkty 4.4 oraz 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza to 300 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg) (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Lynparza może być podawany u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min) bez zmiany dawki.

Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentów. Produkt leczniczy Lynparza może być zastosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają potencjalne ryzyko, a wtedy pacjent musi być uważnie obserwowany w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Lynparza może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A lub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone.

Pacjenci rasy niekawkaskiej

Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.

Sposób podawania

Produkt Lynparza jest przeznaczony do podawania doustnego.

Ze względu na wpływ pożywienia na wchłanianie olaparybu produkt leczniczy Lynparza należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po posiłku i powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej dwie godziny od przyjęcia leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna

U pacjentów leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilii powinny odpowiadać \leq stopniowi 1. wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub zależności od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.

Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa

Całkowita częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła $<1,5\%$, przy czym częstość występowania była większa u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z *BRCAm*, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwie linie chemioterapii opartej na związkach platyny i byli poddani obserwacji przez okres do 5 lat (patrz punkt 4.8). Większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania terapii olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od < 6 miesięcy do > 4 lat.

W przypadku podejrzenia MDS/AML pacjenta należy skierować do hematologa w celu wykonania dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. Jeśli po wykonaniu badań w kierunku długotrwałej toksyczności hematologicznej diagnoza MDS/AML

zostanie potwierdzona, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia.

Zapalenie płuc

Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjenta podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjenta nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód

Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia zarodka/płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę.

Ciąża/antykoncepcja u kobiet

Produktu Lynparza nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza (patrz punkt 4.6). Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji.

Interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5). W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy pacjent już przyjmujący produkt Lynparza wymaga leczenia silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza może być znacznie zmniejszona (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Badania kliniczne olaparybu stosowanego w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, w tym z substancjami uszkadzającymi DNA, wykazują nasilenie oraz przedłużenie trwania działania mielosupresyjnego. Zalecana dawka produktu Lynparza do stosowania w monoterapii nie jest odpowiednia do stosowania w leczeniu skojarzonym z mielosupresyjnymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi.

Nie prowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania olaparybu ze szczepionkami lub lekami immunosupresyjnymi. Z tego względu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem Lynparza oraz ściśle monitorować pacjentów.

Interakcje farmakokinetyczne

Oddziaływanie innych produktów leczniczych na olaparyb

Za klirens metaboliczny olaparybu odpowiedzialne są głównie izoenzymy CYP3A4/5.

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania itrakonazolu, który jest znanym inhibitorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie go z olaparybem zwiększa średnią wartość C_{max} olaparybu o 42% (90% CI: 33-52%), a średnią wartość AUC o 170% (90% CI: 144-197%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Lynparza leków będących silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. itrakonazolu, telitromycyny, klarytromycyny, inhibitorów proteaz wzmocnionych rytonawirem lub kobicystatem, boceprewiru, telaprewiru) lub leków będących umiarkowanymi inhibitorami tego izoenzymu (np. erytromycyny, diltiazemu, flukonazolu, werapamilu) (patrz punkt 4.4). Jeżeli jednoczesne stosowanie z produktem Lynparza silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona. Zalecane jest zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) z silnymi inhibitorami CYP3A lub do 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg) z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4). Podczas leczenia produktem Lynparza nie należy również spożywać soku grejpfrutowego, ponieważ jest on inhibitorem CYP3A.

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania ryfampicyny, która jest znanym induktorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie jej z olaparybem zmniejsza średnią wartość C_{max} o 71% (90% CI: 76-67%), a średnią wartość AUC o 87% (90% CI: 89-84%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków będących silnymi induktorami tego izoenzymu (np. fenytoiny, ryfampicyny, ryfapentyny, karbamazepiny, newirapiny, fenobarbitalu oraz ziela dziurawca) z produktem Lynparza, ponieważ w takim przypadku możliwe jest znaczne zmniejszenie skuteczności produktu Lynparza. Nie ustalono wielkości wpływu umiarkowanych do silnych induktorów (np. efawirenz, ryfabutyna) na ekspozycję na olaparyb, dlatego jednoczesne podawanie produktu Lynparza z tymi produktami leczniczymi nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Oddziaływanie olaparybu na inne produkty lecznicze

Olaparyb hamuje CYP3A4 w warunkach *in vitro* i spodziewane jest jego łagodne oddziaływanie hamujące aktywność CYP3A w warunkach *in vivo*. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania jednocześnie z olaparybem substratów wrażliwych na aktywność CYP3A lub substratów o wąskim przedziale terapeutycznym (np. symwastatyny, cyzaprydu, cyklosporyny, alkaloidów sporyszu, fentanylu, pimozydu, syrolimusa, takrolimusa oraz kwetiapiny). U pacjentów przyjmujących substraty CYP3A o wąskim przedziale terapeutycznym jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego.

W warunkach *in vitro* wykazano indukujące oddziaływanie olaparybu na izoenzymy CYP1A2, 2B6 oraz 3A4, przy czym największe prawdopodobieństwo indukcji aktywności w stopniu istotnym klinicznie dotyczy izoenzymu CYP2B6. Nie można wykluczyć także zdolności olaparybu do indukowania również CYP2C9, CYP2C19 oraz P-gp. Z tego względu, zastosowanie jednocześnie z olaparybem może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na substraty tych enzymów metabolicznych oraz białka transportowego. Skuteczność niektórych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich stosowania jednocześnie z olaparybem (patrz również punkty 4.4 i 4.6).

W warunkach *in vitro* olaparyb hamuje aktywność transportera odkomórkowego P-gp ($IC_{50} = 76\mu M$), z tego względu nie można wykluczyć, że olaparyb może powodować klinicznie istotne interakcje lekowe z substratami P-gp (np. z symwastatyną, prawastatyną, dabigatranem, digoksyną i kolchicyną). U pacjentów przyjmujących tego rodzaju produkt leczniczy jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego.

W warunkach *in vitro* wykazano, że olaparyb jest inhibitorem BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 oraz MATE2K. Nie można wykluczyć, że olaparyb może zwiększać ekspozycję na substraty BCRP (np. metotreksat, rozuwastatynę), OATP1B1 (np. bozentan, glibenklamid, repaglinid, statyny oraz walsartan), OCT1 (np. metforminę), OCT2 (np. kreatyninę w surowicy), OAT3 (np. furosemid i metotreksat), MATE1 (np. metforminę) oraz MATE2K (np. metforminę). W

szczegółności należy zachować ostrożność, jeżeli olaparyb jest stosowany jednocześnie z jakąkolwiek statyną.

Leczenie skojarzone z anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny leczenia skojarzonego olaparybem z anastrozolem, letrozolem lub tamoksyfenem. Nie obserwowano istotnych interakcji z anastrozolem lub letrozolem, natomiast tamoksyfen zmniejszył ekspozycję na olaparyb o 27%. Kliniczne znaczenie tego działania jest nieznane. Olaparyb nie wpływa na farmakokinetykę tamoksyfenu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu Lynparza oraz nie mogą być w ciąży rozpoczynając leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy ciążowe u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym i rozważyć regularne ich wykonywanie podczas leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie skuteczne metody zapobiegania ciąży przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza, chyba że wybraną metodą antykoncepcji jest wstrzemięźliwość od kontaktów seksualnych (patrz punkt 4.4). Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji.

Jako, że nie można wykluczyć wpływu olaparybu na zmniejszenie ekspozycji na substraty CYP2C9 poprzez indukcję tego enzymu, skuteczność pewnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich jednoczesnego stosowania z olaparybem. Z tego względu, zaleca się rozważenie zastosowania dodatkowej, niehormonalnej metody antykoncepcji oraz regularne wykonywanie testów ciążowych podczas leczenia (patrz punkt 4.5). U kobiet z nowotworem hormonozależnym należy rozważyć zastosowanie dwóch niehormonalnych metod antykoncepcji.

Ciąża

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczne oddziaływanie leku na rozród, w tym ciężkie działanie teratogenne i wpływ na przeżycie zarodków i płodów u szczurów po matczynej ekspozycji systemowej mniejszej niż w przypadku stosowania dawek terapeutycznych u ludzi (patrz punkt 5.3). Brak jest danych dotyczących stosowania olaparybu u kobiet w ciąży, jednakże mając na uwadze mechanizm działania olaparybu, produkt Lynparza nie powinien być stosowany podczas ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. (Patrz poprzedni punkt: „Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja u kobiet” w celu uzyskania informacji dotyczących zapobiegania ciąży oraz wykonywania testów ciążowych.)

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania olaparybu do mleka. Nie wiadomo czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości farmakologiczne produkt Lynparza jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu leku (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu leku na płodność. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na zapłodnienie, lecz obserwowano niekorzystny wpływ na rozwój i przeżycie zarodka i płodu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Lynparza ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących produkt Lynparza może wystąpić uczucie zmęczenia, osłabienie lub

zawroty głowy. Pacjenci, u których wystąpią takie objawy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze stosowaniem produktu Lynparza w monoterapii związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, kaszel, zaburzenia smaku, duszność, neutropenia, zawroty głowy, niestrawność, leukopenia i małopłytkowość.

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $> 2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (5%), małopłytkowość (3%) i leukopenię (2%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (17%), uczucie zmęczenia/astenia (6%), wymioty (6%), nudności (6%) i neutropenia (6%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,8%), małopłytkowość (0,8%), uczucie zmęczenia/astenia (0,7%), nudności (0,6%), neutropenia (0,5%) i wymioty (0,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 3077 pacjentów z guzami litymi, leczonych produktem Lynparza w monoterapii w badaniach klinicznych w zalecanej dawce.

Podczas badań klinicznych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii, w których ekspozycja pacjentów na lek jest znana, stwierdzono występowanie działań niepożądanych przedstawionych poniżej. Działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) MedDRA, a następnie z użyciem preferowanych określeń słownikowych wg MedDRA w Tabeli 1. W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy zostały uporządkowane według zmniejszającej się częstości występowania, a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

| | Działania niepożądane | |
|---|---|--|
| Klasa układów i narządów wg MedDRA | Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE | Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Niezbyt często Zespół mielodysplastyczny/ Ostra białaczka szpikowa ^a | Niezbyt często Zespół mielodysplastyczny/ Ostra białaczka szpikowa |

| | | |
|--|--|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często Niedokrwistość ^a , neutropenia ^a , małopłytkowość ^a , leukopenia ^a Często Limfopenia ^a | Bardzo często Niedokrwistość ^a Często Neutropenia ^a , małopłytkowość ^a leukopenia ^a Niezbyt często Limfopenia ^a |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często Nadwrażliwość ^a , Obrzęk naczynioruchowy* | Rzadko Nadwrażliwość ^a |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często Zmniejszenie łaknienia | Niezbyt często Zmniejszenie łaknienia |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku ^a | Niezbyt często Zawroty głowy, ból głowy |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często Kaszel ^a , duszność ^a | Często Duszność ^a Niezbyt często Kaszel ^a |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność Często Zapalenie jamy ustnej ^a , ból w nadbrzuszu | Często Wymioty, biegunka, nudności Niezbyt często Zapalenie jamy ustnej ^a , ból w nadbrzuszu Rzadko Niestrawność |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Często Wysypka ^a Niezbyt często Zapalenie skóry ^a Rzadko Rumień guzowaty | Niezbyt często Wysypka ^a |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie) | Często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie) |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Badania diagnostyczne | <p>Często Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi</p> <p>Niezbyt często Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych</p> | <p>Rzadko Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi</p> |
|-----------------------|---|--|

^a MDS/AML obejmuje preferowane terminy oznaczające ostrą białaczkę szpikową, zespół mielodysplastyczny i (przewlekłą) białaczkę szpikową.
Niedokrwistość obejmuje preferowane terminy oznaczające niedokrwistość, niedokrwistość makrocytarną, erytropenię, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość normocytową i zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.
Neutropenia obejmuje preferowane terminy oznaczające gorączkę neutropeniczną, neutropenię, zakażenie neutropeniczne, posocznicę neutropeniczną i zmniejszenie liczby neutrofilów.
Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.
Leukopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.
Limfopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenię.
Nadwrażliwość obejmuje preferowane terminy oznaczające nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość.
Zaburzenia smaku obejmują preferowane terminy oznaczające upośledzenie odczuwania smaku i zaburzenia smaku.
Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odkrztuszaniem.
Duszność obejmuje preferowane terminy oznaczające duszność i duszność wysiłkową.
Zapalenie jamy ustnej obejmuje preferowane terminy oznaczające afty, owrzodzenie jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej.
Wysypka obejmuje preferowane terminy oznaczające rumień, wysypkę złuszczącą, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem;
Zapalenie skóry obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie skóry and alergiczne zapalenie skóry.

* Jak zaobserwowano po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczność hematologiczna

Niedokrwistość oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie (stopień 1 lub 2 wg CTCAE), jednakże, zdarzały się również zgłoszenia zdarzeń w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE. Niedokrwistość była najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 wg CTCAE w badaniach klinicznych. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości wyniosła około 4 tygodnie (około 7 tygodni w przypadku zdarzeń stopnia ≥ 3 wg CTCAE). Postępowanie z niedokrwistością polegało na przerwaniu podawania leku i zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2) oraz na przetoczeniu krwi, jeśli było to właściwe. W badaniu 19 częstość występowania niedokrwistości wyniosła 22,8% (7,4% stopnia ≥ 3 wg CTCAE), a częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia z powodu niedokrwistości wyniosła odpowiednio 2,9%, 5,1% i 0%; 16,2% pacjentów leczonych olaparybem wymagało jednej lub więcej transfuzji krwi podczas leczenia. Wykazano istnienie zależności ekspozycji od odpowiedzi między olaparybem a zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmiany (zmniejszenia) o ≥ 2 stopnie wg CTCAE od wartości początkowych wyniosła 20% w przypadku hemoglobiny, 20% w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilów, 5% w przypadku płytek krwi, 30% w przypadku limfocytów i 20% w przypadku leukocytów (wszystkie wartości procentowe są przybliżone).

Częstość występowania zwiększenia średniej objętości krwinki czerwonej od wartości niskich lub prawidłowych na początku badania do wartości przekraczających GGN wyniosła około 68%. Wydaje się, że wartości te wróciły do normy po zakończeniu leczenia i nie miały żadnych konsekwencji klinicznych.

Zaleca się wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania w zakresie klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia, które mogą wymagać przerwania stosowania leku lub zmniejszenia dawkowania i (lub) dalszego leczenia (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

MDS/AML to ciężkie działania niepożądane, które występowały niezbyt często w monoterapii dawką terapeutyczną w ramach badań klinicznych, we wszystkich wskazaniach (0,4%). Częstość występowania wyniosła 0,5%, z uwzględnieniem zdarzeń zgłaszanych w długookresowej obserwacji bezpieczeństwa (częstość obliczona w oparciu o całkowitą populację oceny bezpieczeństwa składającą się z 16108 pacjentów narażonych na co najmniej jedną dawkę olaparybu w postaci doustnej podawaną w badaniach klinicznych). U wszystkich pacjentów obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjenci otrzymywali uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wielu pacjentów otrzymywało także inne terapie uszkadzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germlinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (*gBRCA1/2*). Częstość występowania przypadków MDS/AML była podobna u pacjentów z *gBRCA1m* i *gBRCA2m* (odpowiednio 2,3% i 1,6%). U niektórych pacjentów stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie.

Wśród pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z *BRCAm*, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwie linie chemioterapii związkami platyny i którzy otrzymywali badane leczenie do czasu progresji choroby (badanie SOLO2, lek w postaci tabletek, terapia olaparybem przez ≥ 2 lata u 45% pacjentów) częstość występowania MDS/AML wyniosła 8,2% w grupie pacjentów otrzymujących olaparyb i 4% w grupie pacjentów otrzymujących placebo w okresie obserwacji trwającej do 5 lat. W grupie otrzymującej olaparyb 9 z 16 przypadków MDS/AML wystąpiło po zakończeniu leczenia olaparybem w okresie obserwacji przeżycia. Częstość występowania MDS/AML obserwowano w kontekście wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej olaparyb i późnego początku MDS/AML. Ryzyko wystąpienia MDS/AML pozostaje na poziomie $< 1,5\%$ w 5-letnim okresie obserwacji w terapii pierwszej linii, gdy leczenie podtrzymujące olaparybem jest podawane po jednej linii chemioterapii związkami platyny przez okres 2 lat (1,2% w badaniu SOLO1 i 0,7% w badaniu PAOLA-1, lek w postaci tabletek). Informacje o zmniejszaniu ryzyka i postępowaniu, patrz punkt 4.4.

Inne wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmian (zwiększenia) stężenia kreatyniny we krwi stopnia ≥ 2 wg CTCAE względem wartości początkowych wyniosła około 11%. Dane z kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że mediana zwiększenia tego stężenia wyniosła do 23% względem wartości początkowych i pozostawała stała w miarę upływu czasu, powracając do wartości początkowych po zakończeniu leczenia i bez widocznych następstw klinicznych. U 90% pacjentów stężenie kreatyniny odpowiadało stopniowi 0 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania, a u 10% odpowiadało ono stopniowi 1 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania.

Toksyczny wpływ na układ pokarmowy

Nudności na ogół zgłaszano na bardzo wczesnym etapie leczenia, przy czym u większości pacjentów ich pierwsze wystąpienie miało miejsce w pierwszym miesiącu leczenia produktem Lynparza. Wymioty zgłaszano wcześnie, a u większości pacjentów pierwsze ich wystąpienie miało miejsce w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia produktem Lynparza. Zarówno nudności, jak i wymioty u większości pacjentów zgłaszano jako zdarzenia występujące z przerwami i reagujące na przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i (lub) zastosowanie leków przeciwwymiotnych. Profilaktyka lekami przeciwwymiotnymi nie jest wymagana.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono żadnych badań u pacjentów pediatrycznych.

Inne szczególne populacje pacjentów

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów rasy niekawkaskiej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania nie zostały określone i nie ma żadnego swoistego leczenia w przypadku przedawkowania. Przy przedawkowaniu lekarze powinni stosować działania ogólnie podtrzymujące i prowadzić objawowe leczenie pacjentów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, ATC: L01XK01

Mechanizm działania i efekty farmakodynamiczne

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach *in vitro* oraz wzrost guzów *in vivo*, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami.

Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. *base excision repair*, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*, HRR), która wymaga czynnych genów *BRCA1* oraz 2, jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku czynnych genów *BRCA1* lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać naprawione metodą HRR. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. *non-homologous end joining*, NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi.

W modelach *in vivo* z dysfunkcją genu *BRCA*, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem tylko związkami platyny.

Wykrycie mutacji *BRCA*

W różnych badaniach z udziałem olaparybu diagnostyka mutacji w obrębie genu *BRCA1/2* była wykonywana lokalnie lub centralnie. W zależności od wykorzystywanego testu i międzynarodowej klasyfikacji wariantów genetycznych, mutacje w genach *BRCA1/2* klasyfikowano jako mutacje

upośledzające funkcje białka/prawdopodobnie upośledzające funkcje białka lub patogenne/prawdopodobnie patogenne. Badania genetyczne powinny być przeprowadzone przez doświadczone laboratorium z użyciem walidowanego testu.

Skuteczność kliniczna

Badanie 19

Bezpieczeństwo i skuteczność olaparybu jako terapii podtrzymującej w leczeniu pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym (ang. *platinum-sensitive relapsed, PSR*) surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej po leczeniu dwoma lub większą liczbą schematów zawierających związki platyny, były badane w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy II z porównaniem względem placebo (badanie 19). W badaniu tym porównywano skuteczność leczenia podtrzymującego olaparybem przyjmowanym do czasu wystąpienia progresji choroby względem grupy, w której nie stosowano żadnego leczenia podtrzymującego, u 265 pacjentów (136 przyjmujących olaparyb i 129 przyjmujących placebo) z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, u których uzyskano uprzednio odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą [ang. *complete response, CR*] lub odpowiedź częściową [ang. *partial response, PR*]), potwierdzoną wg kryteriów RECIST i (lub) wg kryteriów Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) dotyczących stężenia CA-125 (zmniejszenie o co najmniej 50% stężenia CA-125 w porównaniu do wartości sprzed leczenia, potwierdzone w kolejnym badaniu po upływie 28 dni) po zakończeniu leczenia z zastosowaniem dwóch lub większej liczby schematów chemioterapii zawierających związki platyny. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival, PFS*) określany na podstawie oceny badacza wg kryteriów RECIST 1.0. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności stanowiły: czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival, OS*), wskaźnik (odsetek) kontroli choroby (ang. *disease control rate, DCR*) definiowany jako suma odsetków CR, PR i SD (ang. *stable disease, stabilizacja choroby*), jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health related quality of life, HRQoL*), a także objawy związane z chorobą. Przeprowadzono również analizy zwiadowcze dotyczące czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (ang. *time to first subsequent therapy or death, TFST*) oraz czasu do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu (ang. *time to second subsequent therapy or death, TSST*; aproksymacja PFS2).

Do badania zostali włączeni tylko pacjenci z częściowo platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika (nawrót w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny) oraz z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika (nawrót po >12 miesiącach od zakończenia leczenia pochodnymi platyny), którzy byli w stadium remisji po ukończeniu ostatniej chemioterapii zawierającej związek platyny. Pacjenci musieli spełniać warunek, że wcześniej nie otrzymywali olaparybu lub leczenia innymi inhibitorami PARP. Dopuszczalne było wcześniejsze przyjmowanie przez pacjentów bewacyzumabu, z wyjątkiem jego stosowania w schemacie leczenia bezpośrednio poprzedzającym randomizację. Po progresji w trakcie leczenia olaparybem nie było dopuszczalne powtórne leczenie olaparybem. U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wyniósł 0 (77%), nie ma danych dotyczących pacjentów ze stanem sprawności 2 do 4.

Mediana czasu od zakończenia ostatniego schematu chemioterapii zawierającego związek platyny do randomizacji do badania wynosiła 40 dni. Chorzy otrzymywali przeciętnie 3 uprzednie linie chemioterapii (zakres 2-11) oraz 2,6 uprzednich schematów chemioterapii zawierających pochodne platyny (zakres 2-8). Okres wolny od leczenia pochodnymi platyny wyniósł >12 miesięcy u 60% i 6-12 miesięcy u 40% pacjentów. Odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię opartą na związkach platyny była całkowita u 45% i częściowa u 55% pacjentów. W grupach otrzymujących olaparyb i placebo odpowiednio 6% i 5% pacjentów było wcześniej leczonych bewacyzumabem.

Pacjenci w grupie leczonej olaparybem kontynuowali przyjmowanie leczenia dłużej niż w grupie placebo. Łącznie 32 pacjentów (23,5%) było leczonych przez ≥ 2 lata w grupie olaparybu w porównaniu z 5 pacjentami (3,9%) w grupie placebo. Łącznie 18 (13,2%) pacjentów otrzymało

leczenie trwające ≥ 5 lat w grupie leczonej olaparybem w porównaniu z 1 (0,8%) pacjentem w grupie placebo.

W badaniu osiągnięto założony cel wykazując statystycznie istotną poprawę czasu przeżycia bez progresji (PFS) w przypadku stosowania leczenia olaparybem w porównaniu z placebo w populacji ogólnej, przy współczynniku ryzyka (HR) wynoszącym 0,35 (95% CI 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediana 8,4 miesiąca w przypadku olaparybu w por. z 4,8 miesiąca w przypadku placebo). W analizie końcowej OS (zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.) HR przy 79% zdarzeń porównujący olaparyb z placebo wyniósł 0,73 (95% CI 0,55-0,95; $p = 0,02138$ [nie osiągnął określonego wcześniej poziomu istotności wynoszącego $< 0,0095$]; mediana 29,8 miesiąca w przypadku olaparybu w por. z 27,8 miesiąca w przypadku placebo).

Zaplanowana a priori analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na status mutacji *BRCA* zidentyfikowała pacjentów z rakiem jajnika z mutacją *BRCA* ($n = 136$; 51,3%) jako podgrupę, która odniosła największe korzyści kliniczne z leczenia podtrzymującego olaparybem w monoterapii. Włączenie do badania nie wymagało udokumentowania obecności mutacji *BRCA1/2* (obecność mutacji *BRCA* u niektórych pacjentów została określona retrospektywnie). Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z somatycznymi mutacjami *BRCA* w guzie nowotworowym; u 10 pacjentów z grupy olaparybu i 10 pacjentów z grupy placebo stwierdzono występowanie mutacji somatycznej *BRCA1/2*. Nie przyjęto strategii wielokrotnego testowania w ramach analiz w podgrupach.

U pacjentów z mutacją *BRCA* ($n = 136$) stwierdzono statystycznie znamienne wydłużenie PFS, TFST oraz TSST. Mediana wydłużenia PFS u pacjentów leczonych olaparybem względem pacjentów przyjmujących placebo wyniosła 6,9 miesiąca (HR 0,18; 95% CI 0,10-0,31; $p < 0,00001$; mediana odpowiednio 11,2 miesiąca *versus* 4,3 miesiąca). Ocena PFS przez badacza była spójna z zaślepioną, niezależną, centralną oceną radiologiczną PFS. W analizie końcowej (zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.) czas od randomizacji do rozpoczęcia stosowania pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST) był o 9,4 miesiąca dłuższy w grupie pacjentów leczonych olaparybem (HR 0,33; 95% CI 0,22–0,49; $p < 0,00001$; mediana 15,6 miesiąca *versus* 6,2 miesiąca). Czas od randomizacji do rozpoczęcia stosowania drugiej kolejnej terapii lub zgonu (TSST) był o 6,1 miesiąca dłuższy w grupie pacjentów leczonych olaparybem (HR 0,43; 95% CI 0,29-0,64; $p = 0,00003$; mediana 21,4 miesiąca *versus* 15,3 miesiąca). W przypadku drugorzędowego punktu końcowego OS, HR dla porównania olaparybu z placebo wyniósł 0,62 (95% CI 0,42-0,93; $p = 0,02140$; mediana 34,9 miesiąca *versus* 30,2 miesiąca) (Tabela 2). W grupie leczonej olaparybem 28,4% pacjentów stosowało leczenie przez ≥ 2 lata, a 14,9% przez ≥ 5 lat. W grupie otrzymującej placebo 8,1% pacjentów otrzymywało leczenie przez ≥ 2 lata, a 1,6% przez ≥ 5 lat. W populacji z mutacją genu *BRCA* wskaźnik kontroli choroby po 24 tygodniach wynosił 57% oraz 24% odpowiednio w grupach pacjentów przyjmujących olaparyb oraz placebo.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między chorymi leczonymi olaparybem a otrzymującymi placebo pod względem objawów/dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów lub HRQoL, mierzonej odsetkami poprawy i pogorszenia określonymi przy użyciu wskaźników FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI), Trial Outcome Index (TOI) oraz punktacji Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score (FACT-O total).

Kluczowe dane dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu 19 u pacjentów z mutacją genu *BRCA* zostały przedstawione w Tabeli 2, a także na Wykresach 1 i 2.

Tabela 2 Podsumowanie kluczowych danych dotyczących skuteczności uzyskanych w badaniu 19 u pacjentów z rakiem jajnika PSR z mutacją *BRCA*

| PFS (zakończenie zbierania danych 30 czerwca 2010 r.) | N (zdarzenia/pacjenci) (%) | Mediana PFS (miesiące) | HR ^a | 95% CI | Wartość p* (test 2-stronny) |
|---|----------------------------|------------------------|-----------------|--------|-----------------------------|
|---|----------------------------|------------------------|-----------------|--------|-----------------------------|

| | | | | | |
|----------------------------------|------------|------|------|-----------|----------|
| Olaparyb 400 mg dwa razy na dobę | 26/74 (35) | 11,2 | 0,18 | 0,10-0,31 | <0,00001 |
| Placebo | 46/62 (74) | 4,3 | | | |

| TSST- aproksymacja PFS2 (zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.) | N | Mediana TSST (miesiące) | HR ^a | 95% CI | Wartość p* (test 2-stronny) |
|---|------------|-------------------------|-----------------|-----------|-----------------------------|
| Olaparyb 400 mg dwa razy na dobę | 53/74 (72) | 21,4 | 0,43 | 0,29-0,64 | 0,00003 |
| Placebo | 56/62 (90) | 15,3 | | | |

| OS (73% zdarzeń) (zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.) | N | Mediana OS (miesiące) | HR ^a | 95% CI | Wartość p* (test 2-stronny) |
|--|-------------|-----------------------|-----------------|-----------|-----------------------------|
| Olaparyb 400 mg dwa razy na dobę | 49/74 (66%) | 34,9 | 0,62 | 0,42-0,93 | 0,02140 |
| Placebo ^b | 50/62 (81) | 30,2 | | | |

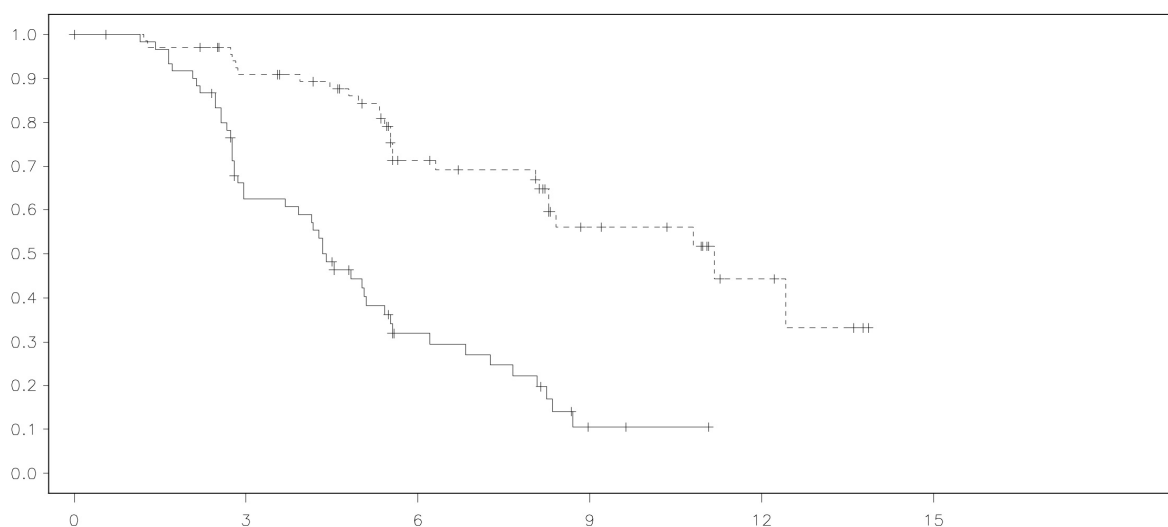
* Nie przyjęto żadnej strategii w wielokrotnych badaniach wykonywanych w ramach analiz podgrup.

^a HR = Hazard Ratio, współczynnik ryzyka. Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analiza została przeprowadzona przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, z uwzględnieniem czynników: rodzaju leczenia, pochodzenia etnicznego, platynowrażliwości i odpowiedzi na ostatnią terapię związkami platyny.

^b W przybliżeniu jedna czwarta pacjentów otrzymujących placebo w grupie pacjentów z mutacją *BRCA* (14/62; 22,6%) otrzymywała następnie inhibitor PARP.

N Liczba zdarzeń/liczba pacjentów zrandomizowanych; OS = Overall survival, czas przeżycia całkowitego; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia wolnego od progresji; CI = Confidence interval, przedział ufności; TSST = Time from randomisation to start of second subsequent therapy or death, czas od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu.

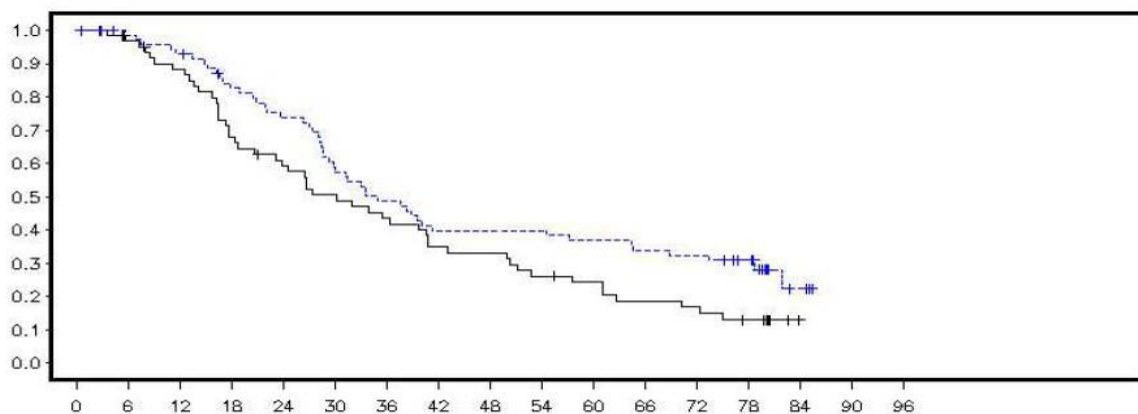
Wykres 1 Badanie 19: Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera u pacjentów z mutacją *BRCA* (wynik w ocenie badacza po wystąpieniu 53% zdarzeń)



| | | | | | | |
|------------|----|----|----|----|----|----|
| miesiące | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 |
| n-olaparyb | 74 | 59 | 34 | 15 | 5 | 0 |
| n-placebo | 62 | 35 | 13 | 2 | 0 | 0 |

-----olaparyb 400 mg dwa razy na dobę, ____ placebo, oś x = czas od randomizacji w miesiącach, oś y = PFS (czas przeżycia wolny od progresji, ang. *progression-free survival*), n-olaparyb = liczba chorych podlegających ryzyku- olaparyb, n-placebo = liczba chorych podlegających ryzyku - placebo

Wykres 2 Badanie 19: Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS) wg Kaplana-Meiera u pacjentów z mutacją *BRCA* (73% zdarzeń)



| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| miesiące | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 | 72 | 78 | 84 | 90 | 96 |
| n-olaparyb | 74 | 69 | 65 | 56 | 50 | 39 | 33 | 27 | 27 | 27 | 25 | 23 | 22 | 16 | 3 | 0 | 0 |
| n-placebo | 62 | 58 | 52 | 40 | 34 | 29 | 25 | 20 | 19 | 15 | 13 | 10 | 9 | 6 | 0 | 0 | 0 |

-----olaparyb 400 mg dwa razy na dobę, ____ placebo, oś x= czas od randomizacji w miesiącach, oś y= OS (czas przeżycia całkowitego, ang. *overall survival*), n-olaparyb = liczba chorych podlegających ryzyku - olaparyb, n-placebo = liczba chorych podlegających ryzyku - placebo

W badaniu 19 u 20 chorych stwierdzono somatyczne mutacje *BRCA* w guzie nowotworowym (mutacje w guzie nowotworowym, lecz w komórkach rozrodczych gen typu dzikiego). Ograniczone dane dotyczące pacjentów z somatycznymi mutacjami *BRCA* w guzie nowotworowym (*sBRCA*) wskazują, że u mniejszej liczby chorych leczonych olaparybem doszło do progresji choroby lub zgonu niż u chorych otrzymujących placebo (Tabela 3).

Tabela 3 Zestawienie danych dotyczących czasu przeżycia wolnego od progresji i czasu przeżycia całkowitego: populacja z mutacjami somatycznymi *BRCA* (*sBRCA*) w badaniu 19

| | N zdarzenia/ pacjenci (%) |
|-----------------------------|---------------------------------|
| PFS | |
| Olaparyb 400 mg 2 x na dobę | 3/10 (30%) |
| Placebo | 8/10 (80%) |
| OS | |
| Olaparyb 400 mg 2 x na dobę | 6/10 (60%) |
| Placebo | 8/10 (80%) |

Badanie ORZORA

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z dziedzicznymi lub somatycznymi mutacjami *BRCA*, u których uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową po wcześniejszym leczeniu co najmniej 2 liniami chemioterapii opartej na związkach platyny oceniano w otwartym, wielośrodkowym badaniu IV fazy z jedną grupą terapeutyczną (ORZORA).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była ocena rzeczywistej skuteczności klinicznej olaparybu w monoterapii podtrzymującej na podstawie przeżycia bez progresji choroby (PFS) ocenianego przez badacza według zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (RECIST) w. 1.1 u pacjentów z rakiem jajnika z mutacją w genach *BRCA* (*BRCAm*) i somatyczną mutacją w genach *BRCA* (*sBRCA*). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z rakiem jajnika *mBRCA* i *sBRCA*. Do kohorty *mBRCA* włączono 145 pacjentów (87 pacjentów z mutacją dziedziczną w genach *BRCA* (*gBRCA*), 55 pacjentów z mutacją somatyczną w genach *BRCA* (*sBRCA*) i 3 pacjentów z nieokreślonym statusem mutacji dziedzicznej lub somatycznej).

Badanie wykazało, że PFS u pacjentów z mutacją *sBRCA* było spójne z PFS obserwowanym u pacjentów *mBRCA* i *gBRCA*. W chwili przeprowadzania analizy PFS dane dotyczące OS obejmowały 30% zdarzeń. Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z mutacją w genach *BRCA* w badaniu ORZORA przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4 Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z mutacją *BRCA* w badaniu ORZORA

| | Olaparyb kapsułki 400 mg bd | | |
|---|--|---|---|
| | Kohorta z mutacją <i>BRCA</i> n=145 | Pacjenci z mutacją <i>sBRCA</i> n=55 | Pacjenci z mutacją <i>gBRCA</i> n=87 |
| PFS | | | |
| Liczba zdarzeń/całkowita liczba pacjentów (%) | 88/145 (61) | 35/55 (64) | 52/87 (60) |
| Mediana PFS (95% CI), miesiące | 18,0 (14,3; 22,1) | 16,6 (12,4; 22,2) | 19,3 (14,3; 27,6) |

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lynparza we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku jajnika (z wyjątkiem mięsaka prążkowanokomórkowego oraz nowotworów z komórek germinalnych) (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji o stosowaniu produktu leczniczego u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę olaparybu stosowanego w dawce 400 mg dwa razy na dobę w kapsułkach charakteryzuje pozorny klirens osoczowy wynoszący ok. 8,6 L/h, pozorna objętość dystrybucji wynosząca ok. 167 L oraz czas półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 11,9 godziny.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu olaparybu w postaci kapsułek wchłanianie następuje szybko, a maksymalne stężenie w osoczu jest zwykle osiągnięte po 1 do 3 godzinach od przyjęcia dawki leku. W przypadku podawania dawek powtarzanych nie występuje znacząca akumulacja leku, a ekspozycja w stanie stacjonarnym jest osiągnięta po około 3 do 4 dniach.

Podawanie leku jednocześnie z pokarmem spowalnia tempo wchłaniania (t_{max} opóźniony o 2 godziny), a nieznacznie zwiększa stopień wchłaniania olaparybu (AUC zwiększa się o około 20%). W związku z tym zaleca się, aby pacjenci przyjmowali produkt Lynparza co najmniej jedną godzinę po posiłku oraz aby powstrzymywali się od jedzenia przez co najmniej 2 godziny po przyjęciu leku (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Wiązanie z białkami w warunkach *in vitro* wynosi około 82% przy klinicznie istotnych stężeniach wynoszących 10 µg/ml.

W warunkach *in vitro* wiązanie olaparybu z białkami osocza ludzkiego było zależne od dawki; frakcja związana wyniosła około 91% gdy stężenie wynosi 1 µg/ml, zmniejszając się do 82% gdy stężenie wynosi 10 µg/ml i do 70% gdy stężenie wynosi 40 µg/ml. W roztworach oczyszczonych białek frakcja olaparybu związana z albuminami wyniosła około 56%, niezależnie od stężenia olaparybu. Stosując tę samą metodę frakcja związana z kwaśną glikoproteiną alfa-1 wyniosła 29% gdy stężenie wyniosło 10 µg/ml, z tendencją do mniejszego wiązania w wyższych stężeniach.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* wykazano, że CYP3A4/5 były głównymi enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm olaparybu (patrz punkt 4.5).

Po doustnym podaniu pacjentkom ^{14}C -olaparybu, olaparyb w postaci niezmienionej stanowił większość krążącego nośnika radioaktywności w osoczu (70%) i był głównym składnikiem obecnym zarówno w moczu, jak i w kale (odpowiednio 15% i 6% dawki). Olaparyb jest metabolizowany w znacznym stopniu. Większość metabolizmu polega na reakcjach utleniania prowadzących do powstania szeregu substancji, które następnie podlegają sprzęganiu z glukuronianem lub siarczanem. W osoczu, moczu oraz kale wykryto odpowiednio do 20, 37 i 20 metabolitów, z których większość odpowiadała <1% materiału podanego. Reszta piperazyno-3-olowa o otwartym pierścieniu, a także dwa jednoutlenowane metabolity (każdy po ok. 10%) stanowiły główne substancje obecne w krążeniu, przy czym jeden z tych jednoutlenowanych metabolitów był również głównym metabolitem w wydalinach (odpowiednio 6% oraz 5% radioaktywności w moczu i w kale).

W warunkach *in vitro*, olaparyb nie powodował lub powodował tylko niewielkiego stopnia hamowanie UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 lub enzymów cytochromu P: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 lub 2E1 i nie przypuszcza się, aby był on klinicznie istotnym zależnym od czasu inhibitorem tych enzymów cytochromu P. Olaparyb hamował UGT1A1 w warunkach *in vitro*, jednak symulacje PBPK sugerują, że nie ma to znaczenia klinicznego. W warunkach *in vitro* olaparyb jest substratem dla nośnika odkomórkowego P-gp, jednak jest mało prawdopodobne, by fakt ten miał znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.5).

Dane uzyskane *in vitro* wykazują również, że olaparyb nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP lub MRP2 oraz nie jest inhibitorem wobec OATP1B3, OAT1 lub MRP2.

Eliminacja

Po podaniu dawki pojedynczej ^{14}C -olaparybu około 86% podanej radioaktywności zostało odzyskane w czasie do 7 dni; 44% z moczem a 42% z kałem. Większość podanego materiału została wydalona w postaci metabolitów.

Szczególne populacje

W analizach farmakokinetycznych prowadzonych w różnych populacjach, wiek pacjentów, masa ciała lub rasa (w tym pacjenci rasy białej lub narodowości japońskiej) nie były istotnymi współzmiennymi.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min), AUC zwiększyło się o 24%, a C_{max} wzrosło o 15% w porównaniu do pacjentów z prawidłową

czynnością nerek. Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min), AUC zwiększyło się o 44%, a C_{max} wzrosło o 26% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zalecana jest zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), AUC zwiększyło się o 15%, a C_{max} wzrosło o 13%, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) AUC zwiększyło się o 8%, a C_{max} zmniejszyło się o 13% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono żadnych badań służących ocenie farmakokinetyki olaparybu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność dawek powtarzanych

W badaniach toksyczności dawek powtarzanych trwających do 6 miesięcy przeprowadzonych u szczurów i psów dobowe dawki doustne olaparybu były dobrze tolerowane. Narządem, w którym przede wszystkim obserwowano toksyczne oddziaływanie olaparybu u obu gatunków, był szpik kostny, czemu towarzyszyły zmiany parametrów krwi obwodowej. Zmiany te były przemijające w ciągu 4 tygodni od zaprzestania podawania leku. U szczurów odnotowano również minimalnie degeneracyjny wpływ na przewod pokarmowy. Te zmiany występowały przy ekspozycjach mniejszych niż obserwowane w warunkach klinicznych. Badania z wykorzystaniem komórek ludzkiego szpiku kostnego wykazały również, że bezpośrednia ekspozycja na olaparyb może wywierać działanie toksyczne wobec komórek ludzkiego szpiku kostnego w badaniach *ex vivo*.

Genotoksyczność

Olaparyb nie wykazywał działania mutagennego, lecz był czynnikiem klastogennym w komórkach ssaków w warunkach *in vitro*. Przy podawaniu doustnym u szczurów olaparyb indukował powstawanie mikrojąder w komórkach szpiku kostnego. To działanie klastogenne jest spójne ze znanymi cechami farmakologicznymi olaparybu i wskazuje na możliwość toksycznego oddziaływania na genom u człowieka.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości olaparybu.

Oddziaływanie toksyczne na rozród

W badaniu oddziaływania olaparybu na płodność samic szczura, w którym zwierzętom podawano lek do czasu zagnieżdżenia zarodka, mimo iż obserwowano wydłużenie okresu rui u niektórych osobników, nie stwierdzono wpływu olaparybu na spółkowanie i odsetek ciąży. Jednakże, obserwowano niewielkie zmniejszenie przeżycia zarodków i płodów.

W badaniach dotyczących rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów, w dawkach, które nie wywoływały objawów toksycznych u matek, olaparyb powodował zmniejszenie przeżycia zarodków i płodów, zmniejszenie masy ciała płodów oraz nieprawidłowości i wady rozwojowe płodów, w tym

poważne wady oczu (np. anoftalmia, mikroftalmia), deformacje kręgosłupa/żebier oraz wady rozwojowe trzewi i kośćca.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Korpus kapsułki

Estry kwasu laurynowego-32 i glicerolu

Powłoka kapsułki

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Guma gellan (E418)

Potasu octan

Atrament do nadruku

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Należy wyrzucić wszelkie kapsułki Lynparza, które uległy zamrożeniu.

W razie potrzeby produkt Lynparza, kapsułki można przechowywać poza lodówką (w temperaturze poniżej 30°C) przez okres do 3 miesięcy.

Po tym okresie należy wyrzucić wszelkie kapsułki, które nie zostały użyte. Zaleca się zapisać datę wyjęcia kapsułek z lodówki i datę, po której należy je wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka plastikowa z HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci zawierająca 112 kapsułek.

Opakowanie zawierające 448 kapsułek (4 butelki po 112 kapsułek twardych).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Szwecja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/959/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 października 2019

**11. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.