

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lynparza 100 mg potahované tablety

Lynparza 150 mg potahovné tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lynparza 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 100 mg.

Lynparza 150 mg potahovné tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 150 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 0,24 mg sodíku v jedné 100 mg tabletě a 0,35 mg sodíku v jedné 150 mg tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Lynparza 100 mg potahované tablety

Žlutá až tmavě žlutá, oválná, bikonvexní tableta s vyraženým "OP100" na jedné straně a hladká na druhé straně.

Lynparza 150 mg potahovné tablety

Zelená až zelenošedá, oválná, bikonvexní tableta s vyraženým "OP150" na jedné straně a hladká na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Karcinom vaječníku

Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii:

- jako udržovací léčba dospělých pacientek s mutovaným *BRCA1/2* (stadium III a IV podle FIGO) (zárodečná a/nebo somatická mutace) pokročilým high-grade epitelovým karcinomem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem, které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platiny.
- jako udržovací léčba dospělých pacientek s relabujícím high-grade epitelovým karcinomem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním karcinomem citlivým k platině, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině.

Přípravek Lynparza je indikován v kombinaci s bevacizumabem:

- jako udržovací léčba dospělých pacientek s pokročilým (stadium III a IV podle FIGO) high-grade epitelovým karcinomem vaječníků, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem, které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi

platiny v kombinaci s bevacizumabem a jejichž nádorové onemocnění je asociováno s pozitivním stavem poruchy homologní rekombinace (HRD) definovaným buďto mutací *BRCA1/2* a/nebo genomovou nestabilitou (viz bod 5.1).

#### Karcinom prsu

Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s diagnózou HER2–negativního lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivní zárodečnou (germinální) mutací *BRCA1/2*. Předchozí (neo)adjuvantní terapie nebo léčba generalizovaného onemocnění má zahrnovat antracyklin a taxan, kromě pacientů, kteří nebyli pro tuto léčbu vhodní (viz bod 5.1).

U pacientů, kteří mají HR–pozitivní karcinom prsu, muselo rovněž dojít k progresi na nebo po předchozí hormonální terapii, nebo nejsou vhodní pro hormonální léčbu.

#### Adenokarcinom pankreatu

Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientů s germinální mutací *BRCA1/2* s metastatickým adenokarcinomem pankreatu, kteří neprogredovali po minimálně 16týdenní léčbě derivátem platiny v rámci chemoterapie v první linii léčby.

#### Karcinom prostaty

Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s germinální a/nebo somatickou mutací *BRCA1/2* metastazujícího kastročně rezistentního karcinomu prostaty, u kterých došlo k progresi po předchozí léčbě zahrnující nový hormonální léčivý přípravek.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba přípravkem Lynparza má být zahajována a kontrolována lékařem se zkušenostmi s protinádorovými léčivými přípravky.

#### Výběr pacientů

##### *Udržovací léčba pokročilého karcinomu ovaria s mutací BRCA v první linii:*

Před zahájením léčby přípravkem Lynparza v první linii udržovací léčby high-grade epitelového karcinomu vaječníku (epithelial ovarian cancer, EOC), karcinomu vejcovodu (fallopian tube cancer, FTC) nebo primárně peritoneálního karcinomu (PPC), musí mít pacientky potvrzenou škodlivou nebo podezření na škodlivou zárodečnou a/nebo somatickou mutaci genů *BRCA 1* nebo *2* za použití validované testovací metody.

##### *Udržovací léčba relabujícího karcinomu ovaria citlivého na platinu:*

Testy na mutaci *BRCA1/2* před použitím přípravku Lynparza v monoterapii pro udržovací léčbu u pacientek léčených pro relabující EOC, FTC nebo PPC, které vykazují kompletní nebo částečnou odpověď na léčbu na bázi platiny, nejsou nutné.

##### *První linie udržovací léčby pokročilého HRD pozitivního karcinomu vaječníků v kombinaci s bevacizumabem:*

Před zahájením léčby přípravkem Lynparza s bevacizumabem k udržovací léčbě první linie EOC, FTC nebo PPC musí mít pacientky potvrzený pozitivní status HRD definovaný buď jako škodlivá mutace *BRCA1/2* nebo s podezřením na škodlivou mutaci *BRCA1/2* a/nebo genomovou nestabilitu stanovenou validovaným testem (viz bod 5.1).

##### *HER2-negativní metastazující karcinom prsu s mutací gBRCA1/2*

U HER2 (receptor pro lidský epidermální růstový faktor) - negativního lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu se zárodečnou mutací genů *BRCA1/2* (*gBRCA1/2*) musí mít pacienti před zahájením léčby přípravkem Lynparza potvrzenou škodlivou nebo suspektní škodlivou mutaci *gBRCA1/2*. Mutace *gBRCA1/2* má být stanovena v osvědčené laboratoři za použití validovaných kontrolních metod.

Údaje prokazující klinickou validaci nádorových testů *BRCA1/2* u karcinomu prsu nejsou v současné době k dispozici.

*Udržovací léčba metastazujícího adenokarcinomu pankreatu s mutací gBRCA v první linii:*

Pro první linii udržovací léčby metastazujícího adenokarcinomu pankreatu s germinální mutací *BRCA1/2*, je nezbytné, aby pacienti měli před zahájením léčby přípravkem Lynparza prokázanou škodlivou nebo suspektní škodlivou mutaci *gBRCA1/2*. Stav mutace *gBRCA1/2* má být stanoven v osvědčené laboratoři za použití validovaných kontrolních metod. V současné době nejsou k dispozici údaje prokazující klinickou validitu testů na nádorovou mutaci *BRCA1/2* u adenokarcinomu pankreatu.

*BRCA1/2 mutovaný metastazující kastročně rezistentní karcinom prostaty:*

U *BRCA1/2* mutovaného metastazujícího kastročně rezistentního karcinomu prostaty (mCRPC) musí být potvrzena škodlivá nebo suspektní škodlivá mutace *BRCA1/2* (za použití vzorku nádorové tkáně nebo z krevního vzorku) před zahájením léčby přípravkem Lynparza (viz bod 5.1). Stav mutace *BRCA1/2* má být stanoven v osvědčené laboratoři za použití validovaných kontrolních metod.

Genetické poradenství pro pacienty testované na mutaci genů *BRCA1/2* má být provedeno podle místních předpisů.

### Dávkování

Přípravek Lynparza je dostupný jako 100mg a 150mg tablety .

Doporučená dávka přípravku Lynparza v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem je 300 mg (dvě tablety po 150 mg) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 600 mg. Tablety po 100 mg jsou dostupné pro snížené dávkování.

*Přípravek Lynparza v monoterapii*

Pacientky s relapujícím high-grade epitelovým ovariálním karcinomen, karcinomen vejcovodu, nebo primárně peritoneálním karcinomen citlivým k platině (PSR), které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině, mají zahájit léčbu přípravkem Lynparza nejpozději 8 týdnů po podání poslední dávky režimu s deriváty platiny.

*Přípravek Lynparza v kombinaci s bevacizumabem*

Jestliže se přípravek Lynparza používá v kombinaci s bevacizumabem k udržovací léčbě v první linii high-grade epitelového karcinomu vaječnicků, vejcovodu nebo primárně peritoneálního karcinomu, po ukončení první linie chemoterapie na bázi platiny s bevacizumabem, je dávka bevacizumabu 15 mg/kg jednou za 3 týdny. Přečtěte si úplnou informaci o přípravku pro bevacizumab (viz bod 5.1).

### Délka léčby

*Udržovací léčba pokročilého ovariálního karcinomu s mutací BRCA v první linii:*

Pacientky mohou pokračovat v léčbě až do radiologické progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 2 let, pokud po 2 letech léčby nebylo onemocnění radiologicky prokázáno. Pacientky s prokázaným onemocněním po 2 letech, které podle názoru ošetřujícího lékaře mohou mít další prospěch z pokračující léčby přípravkem Lynparza, mohou být léčeny déle než 2 roky.

*Udržovací léčba relabujícího ovariálního karcinomu citlivého na platinu:*

U pacientek s relabujícího high-grade epitelovým karcinomen vaječnicku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním karcinomen citlivým k platině se doporučuje pokračovat v léčbě až do progresse základního onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

*První linie udržovací léčby pokročilého HRD pozitivního karcinomu vaječnicků v kombinaci s bevacizumabem:*

Pacientky mohou pokračovat v léčbě přípravkem Lynparza až do radiologické progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 2 let, pokud po 2 letech léčby nebylo onemocnění radiologicky prokázáno. Pacientky s prokázaným onemocněním po 2 letech, které podle názoru ošetřujícího lékaře mohou mít další prospěch z pokračující léčby přípravkem Lynparza, mohou být léčeny déle než 2 roky. V informacích o přípravku pro bevacizumab naleznete informace o doporučeném celkovém trvání léčby maximálně 15 měsíců, včetně období kombinované léčby s chemoterapií a udržovací léčby (viz bod 5.1).

#### *HER2-negativní metastazující karcinom prsu s mutací gBRCA1/2*

Doporučuje se pokračovat v léčbě až do progresse základního onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

#### *Udržovací léčba metastazujícího adenokarcinomu pankreatu s mutací gBRCA v první linii:*

Doporučuje se pokračovat v léčbě až do progresse základního onemocnění nebo až do nepřijatelné toxicity.

#### *BRCA1/2 mutovaný metastazující kastročně rezistentní karcinom prostaty:*

Doporučuje se pokračovat v léčbě až do progresse základního onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. U pacientů, kteří nejsou chirurgicky kastrovaní, má během léčby pokračovat léková kastrace analogem hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH).

Nejsou k dispozici údaje o účinnosti a bezpečnosti udržovací léčby přípravkem Lynparza po první nebo další recidivě u pacientek s karcinomem vaječníků nebo opakované léčbě pacientů s karcinomem prsu (viz bod 5.1).

#### Důležité rozdíly v dávkování mezi přípravkem Lynparza tablety a tobolky

Lynparza tablety (100 mg a 150 mg) se nesmí vzájemně zaměňovat za přípravek Lynparza tobolky (50 mg) na podkladě obsahu léčivé látky v miligramech, neboť existují rozdíly v dávkování a biologické dostupnosti obou lékových forem. Je třeba se řídit specifickými doporučeními, která se týkají dávkování pro každou lékovou formu.

#### Vynechaná dávka

Pokud pacient zapomene užít dávku přípravku Lynparza, má pokračovat až následující pravidelnou dávkou.

#### Úprava dávkování v důsledku nežádoucích účinků

V případě výskytu nežádoucích účinků jako je nauzea, zvracení, průjem a anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávky (viz bod 4.8).

Doporučuje se snížit dávku na 250 mg (jedna tableta 150 mg a jedna tableta 100 mg) dvakrát denně (odpovídající celkové denní dávce 500 mg).

Pokud je potřeba dále snížit dávku, doporučuje se snížení na 200 mg (dvě tablety po 100 mg) dvakrát denně (odpovídající celkové denní dávce 400 mg).

#### Úprava dávkování s ohledem na souběžné podávání inhibitorů CYP3A

Souběžné podávání silných a středně silných inhibitorů CYP3A se nedoporučuje a má se uvažovat o alternativních léčivých přípravcích. Pokud musí být silné inhibitory CYP3A podávány souběžně, doporučuje se snížit dávku přípravku Lynparza na 100 mg (jedna tableta 100 mg) dvakrát denně (ekvivalentní celkové denní dávce 200 mg). Pokud se má souběžně podávat středně silný inhibitor CYP3A, je doporučená dávka přípravku Lynparza 150 mg (jedna tableta 150 mg) dvakrát denně (ekvivalentní celkové denní dávce 300 mg) (viz body 4.4 a 4.5).

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Úprava počáteční dávky u starších pacientů není potřebná.

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) je doporučena dávka přípravku Lynparza 200 mg (dvě tablety po 100 mg) dvakrát denně (to odpovídá celkové denní dávce 400 mg) (viz bod 5.2).

Přípravek Lynparza může být podáván pacientům s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) bez úpravy dávkování.

Použití přípravku Lynparza se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stadiu renální nemoci (clearance kreatininu  $\leq 30$  ml/min), protože u těchto pacientů nebyla studována bezpečnost a farmakokinetika. Přípravek Lynparza lze použít u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin pouze tehdy, pokud prospěch z léčby převáží nad možnými riziky. Pacienti musí být pečlivě sledováni se zaměřením na funkci ledvin a výskyt nežádoucích příhod.

#### *Porucha funkce jater*

Přípravek Lynparza může být podáván pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Childova-Pughova klasifikace A nebo B) bez úpravy dávkování (viz bod 5.2). Přípravek Lynparza se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Childova-Pughova klasifikace C), protože bezpečnost a farmakokinetika nebyly u těchto pacientů studovány.

#### *Pacienti jiné než kavkazské rasy*

Klinické údaje o použití u pacientů jiné než kavkazské (bílé) rasy jsou omezené. Úprava dávkování na základě etnické příslušnosti však není nutná (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Lynparza u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Lynparza je určen k perorálnímu podání.

Tablety přípravku Lynparza se mají spolknout celé a nesmí se žvýkat, drtit, rozpouštět nebo dělit. Tablety přípravku Lynparza mohou být užívány nezávisle na jídle.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Kojení v průběhu léčby a 1 měsíc po podání poslední dávky (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hematologická toxicita

U pacientů léčených přípravkem Lynparza byla hlášena hematologická toxicita zahrnující klinické diagnózy a/nebo laboratorní nálezy nejčastěji lehké nebo středně těžké (CTCAE stupeň 1 nebo 2) anémie, neutropenie, trombocytopenie a lymfopenie. U pacientů, u kterých se projevila hematologická toxicita předchozí protinádorové léčby, nemá být terapie přípravkem Lynparza zahájena dříve, než se z tohoto stavu zotaví (hladiny hemoglobinu, trombocytů a neutrofilů mají být  $\leq 1$  podle CTCAE). Doporučuje se kompletní vyšetření krevního obrazu na počátku léčby, následně jednou měsíčně po dobu prvních 12 měsíců léčby a nadále pravidelně i po skončení tohoto období proto, aby mohly být zachyceny klinicky významné změny jakéhokoli parametru během léčby (viz bod 4.8).

Pokud se u pacientů rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a má být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. Pokud krevní parametry zůstávají abnormální i 4 týdny po přerušení léčby přípravkem Lynparza, doporučuje se provést analýzu kostní dřeně a/nebo cytogenetické vyšetření krve.

### Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie

Celkový výskyt myelodysplastického syndromu/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML u pacientů léčených v klinických studiích přípravkem Lynparza v monoterapii, včetně dlouhodobého sledování přežití, byl < 1,5 % a většina příhod měla fatální zakončení. Doba léčby olaparibem u pacientů, u kterých se vyvinul MDS/AML, byla < 6 měsíců až > 2 roky; údaje s delším trváním expozice jsou omezené. Všichni pacienti měli potenciálně komplikující faktory pro vývoj MDS/AML; předchozí podávání chemoterapie na bázi platinových derivátů. Mnozí podstoupili léčebné režimy, které poškozují DNA a radioterapii. Většina hlášení se vyskytla u nositelů zárodečné mutace genu náchylnosti ke karcinomu prsu 1 nebo 2 (*gBRCA1/2*). Incidence případů MDS/AML byla u pacientů s *gBRCA1m* a *gBRCA2m* podobná (1,6 %, resp. 1,0 %). Někteří pacienti měli v anamnéze předchozí nádorové onemocnění nebo dysplazii kostní dřeně. Pokud je v průběhu léčby přípravkem Lynparza potvrzen rozvoj MDS a/nebo AML, doporučuje se přerušit léčbu přípravkem Lynparza a pacienti mají být odpovídajícím způsobem léčeni.

### Pneumonitida

Pneumonitida, včetně případů, které skončily fatálně, byla hlášena u < 1,0 % pacientů, kterým byl podáván přípravek Lynparza v klinických studiích. Případy pneumonitidy neměly ucelený klinický projev a jejich rozvoj mohl souviset i s mnohými predisponujícími faktory (karcinom plic a/nebo metastázy v plicích, základní plicní onemocnění, anamnéza kouření a/nebo předchozí chemoterapie a radioterapie). Pokud se u pacientů objeví nové, nebo se zhorší stávající, respirační příznaky, jako například dušnost, kašel a horečka, nebo se pozorují abnormality na radiologických snímcích hrudníku, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacienti má být okamžitě vyšetřeni. Pokud je pneumonitida potvrzena, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacient má být odpovídajícím způsobem léčen.

### Embryofetální toxicita

Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může přípravek Lynparza podávaný těhotným ženám způsobit poškození plodu. V neklinických studiích prováděných na potkanech bylo zjištěno, že olaparib má při expozicích nižších, než k jakým dochází u člověka při doporučeném dávkování 300 mg dvakrát denně, nežádoucí vliv na embryofetální přežití a vyvolává vznik velkých fetálních malformací.

### Těhotenství/antikoncepce

Přípravek Lynparza se nemá podávat v průběhu těhotenství. Ženy ve fertilním věku musí používat dvě spolehlivé metody antikoncepce před zahájením léčby, v průběhu léčby a dále ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza. Doporučují se dvě vysoce účinné a komplementární metody antikoncepce. Pacienti mužského pohlaví a jejich partnerky ve fertilním věku mají používat spolehlivou antikoncepci v průběhu léčby a dále ještě 3 měsíce po podání poslední dávky přípravku Lynparza (viz bod 4.6).

### Interakce

Souběžné podávání přípravku Lynparza se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud se silné nebo středně silné inhibitory CYP3A musí podávat souběžně, dávka přípravku Lynparza se má snížit (viz body 4.2 a 4.5).

Souběžné podávání přípravku Lynparza se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A se nedoporučuje. V případě, že pacient užívající přípravek Lynparza má být léčen silným nebo středně silným induktorem CYP3A, předepisující lékař si má být vědom, že účinnost přípravku Lynparza může být podstatně snížena (viz bod 4.5).

### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 100mg nebo 150mg tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Farmakodynamické interakce

Z výsledků klinických studií vyplývá, že při současném užití olaparibu s jinými protinádorovými léčivými přípravky včetně látek poškozujících DNA, dochází k potenciaci a prodloužení myelosupresivního účinku. Doporučená dávka přípravku Lynparza pro monoterapii není vhodná pro kombinaci s myelosupresivními protinádorovými léčivými přípravky.

Kombinace olaparibu s vakcínami nebo imunosupresivy nebyla studována. Pokud se tyto léčivé přípravky podávají souběžně s přípravkem Lynparza, je třeba opatrnosti a pacienti mají být pečlivě sledováni.

### Farmakokinetické interakce

#### *Vliv jiných léčivých přípravků na olaparib*

Izoenzymy převážně zodpovědné za metabolickou clearance olaparibu jsou CYP3A4/5.

Klinická studie hodnotící vliv itraconazolu, známého inhibitoru CYP3A, prokázala, že souběžné podávání s olaparibem zvýšilo průměrnou hodnotu  $C_{max}$  o 42 % (90% CI: 33-52 %) a průměrnou hodnotu AUC o 170 % (90% CI: 144-197 %). Z tohoto důvodu se nedoporučuje, aby se známé silné inhibitory (např. itraconazol, telithromycin, klarithromycin, inhibitory proteáz potencované ritonavirem nebo kobicistatem, boceprevir, telaprevir) nebo středně silné inhibitory (erythromycin, diltiazem, flukonazol, verapamil) tohoto isoenzymu podávaly s přípravkem Lynparza (viz bod 4.4). Pokud se silné nebo středně silné inhibitory CYP3A musí podávat souběžně s přípravkem Lynparza, dávka přípravku Lynparza se má snížit. U silných inhibitorů CYP3A se doporučuje snížit dávku přípravku Lynparza na 100 mg dvakrát denně (odpovídá celkové denní dávce 200 mg) a na 150 mg dvakrát denně (odpovídá celkové denní dávce 300 mg) u středně silných inhibitorů CYP3A (viz body 4.2 a 4.4). V průběhu léčby přípravkem Lynparza se též nedoporučuje pít grapefruitovou šťávu, neboť jde o inhibitor CYP3A.

Klinická studie hodnotící vliv rifampicinu, známého induktoru CYP3A, prokázala, že souběžné podávání s olaparibem snížilo průměrnou hodnotu  $C_{max}$  o 71 % (90% CI: 76-67 %) a průměrnou hodnotu AUC o 87 % (90% CI: 89-84 %). Z tohoto důvodu se nedoporučuje, aby se známé silné induktory tohoto isoenzymu (např. fenytoin, rifampicin, rifapentin, karbamazepin, nevirapin, fenobarbital a třezalka tečkovaná) podávaly s přípravkem Lynparza, neboť je možné, že se podstatně sníží účinnost přípravku Lynparza. Velikost účinku středně silných až silných induktorů (např. efavirenz, rifabutin) na expozici olaparibu nebyla stanovena, a proto se souběžné podávání přípravku Lynparza s těmito léčivými přípravky též nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### *Vliv olaparibu na jiné léčivé přípravky*

V podmínkách *in vitro* olaparib inhibuje CYP3A4 a předpokládá se, že je mírným inhibitorem CYP3A v podmínkách *in vivo*. Proto je třeba dbát zvýšené opatrnosti v případě citlivých substrátů pro CYP3A4 nebo substrátů s úzkým terapeutickým rozmezím (např. simvastatin, cisaprid, cyklosporin, námelové alkaloidy, fentanyl, pimozid, sirolimus, takrolimus a kvetiapin), pokud jsou podávány souběžně s olaparibem. Pacienty souběžně léčené substráty pro CYP3A s úzkým terapeutickým rozmezím a olaparibem se doporučuje vhodným způsobem klinicky monitorovat.

V podmínkách *in vitro* byla prokázána indukce CYP1A2, 2B6 a 3A4, přičemž indukce CYP2B6 může pravděpodobně dosahovat klinicky významného rozsahu. Potenciál olaparibu indukovat CYP2C9, CYP2C19 a P-gp nelze vyloučit. Z tohoto důvodu může olaparib při souběžném podávání se substráty těchto metabolických enzymů a transportního proteinu snížit jejich expozice. Účinnost některých přípravků hormonální antikoncepce může být při současném podávání s olaparibem snížena (viz též body 4.4 a 4.6).

V podmínkách *in vitro* olaparib inhibuje efluxní transportér P-gp ( $IC_{50} = 76 \mu M$ ), a proto nelze vyloučit klinicky relevantní lékové interakce se substráty pro P-gp (např. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoxin a kolchicin). U pacientů, kteří jsou souběžně léčeni těmito léčivými přípravky, se doporučuje provádět vhodné klinické monitorování.

V podmínkách *in vitro* bylo prokázáno, že olaparib inhibuje BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 a MATE2K. Nemůže být vyloučeno, že olaparib může zvyšovat expozici substrátů pro BCRP (např. methotrexát, rosuvastatin), OATP1B1 (např. bosentan, glibenklamid, repaglinid, statiny a valsartan), OCT1

(např. metformin), OCT2 (např. sérový kreatinin), OAT3 (např. furosemid a methotrexát), MATE1 (např. metformin) a MATE2K (např. metformin). Zvýšené opatrnosti je třeba dbát zejména v situaci, kdy je olaparib podáván souběžně s některým ze statinů.

#### *Kombinace s anastrozolem, letrozolem a tamoxifenem*

Byla provedena klinická studie hodnotící vliv kombinace olaparibu s anastrozolem, letrozolem nebo tamoxifenem. U kombinace s anastrozolem nebo letrozolem, nebyla pozorována významná interakce, zatímco tamoxifen snížil expozici olaparibu o 27 %. Klinický význam tohoto účinku není znám. Olaparib nemá vliv na farmakokinetiku tamoxifenu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku nesmí otěhotnět v průběhu léčby přípravkem Lynparza a nesmí být těhotné na počátku léčby. U všech žen ve fertilním věku musí být před zahájením léčby proveden těhotenský test a je třeba zvážit pravidelné provádění těhotenských testů v průběhu léčby.

Ženy ve fertilním věku musí před zahájením léčby, v průběhu léčby a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza používat dvě spolehlivé metody antikoncepce jestliže není jako antikoncepce zvolena sexuální abstinence (viz bod 4.4). Doporučují se dvě vysoce spolehlivé a komplementární metody antikoncepce.

Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit snížení expozice substrátům pro CYP2C9 olaparibem cestou enzymové indukce, může být účinnost hormonální antikoncepce snížena při souběžném užívání olaparibu. Proto je třeba zvážit dodatečnou nehormonální metodu antikoncepce v průběhu léčby (viz bod 4.5). U žen s hormonálně dependentním karcinomem je třeba zvážit dvě metody nehormonální antikoncepce.

### Antikoncepce u mužů

Není známo, zda se olaparib nebo jeho metabolity nacházejí v semenné tekutině. Pacienti musí při pohlavním styku s těhotnou ženou nebo se ženou ve fertilním věku v průběhu léčby a ještě 3 měsíce po podání poslední dávky přípravku Lynparza používat kondom. Partnerky pacientů musí také používat vysoce účinnou antikoncepci, pokud jsou ve fertilním věku (viz bod 4.4). Pacienti nesmí v průběhu léčby a 3 měsíce po podání poslední dávky přípravku Lynparza darovat spermie.

### Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně závažných teratogenních účinků a účinků na embryofetální přežití u potkanů při systémových expozicích nižších než při použití terapeutických dávek u člověka (viz bod 5.3). Neexistují údaje o použití olaparibu u těhotných žen, avšak s ohledem na mechanismus účinku olaparibu, nemá být přípravek Lynparza užíván v průběhu těhotenství a ženami ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou metodu antikoncepce v průběhu léčby a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza (viz předchozí odstavec: „Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen“ ohledně dalších informací o kontrole početí a těhotenských testech).

### Kojení

Neexistují studie na zvířatech studující vylučování olaparibu do mateřského mléka. Není známo, zda jsou olaparib nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka u člověka. Přípravek Lynparza je kontraindikován v průběhu kojení a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky s ohledem na farmakologické vlastnosti přípravku (viz bod 4.3).

### Fertilita

Neexistují žádné klinické údaje o vlivu na fertilitu. Studie u zvířat neprokázaly vliv na početí, ale prokázaly negativní vlivy na embryofetální přežití (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**



Přípravek Lynparza má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti užívající přípravek Lynparza mohou mít pocit únavy, astenie nebo závratě. Pacienti, u nichž se tyto stavy rozvinou, mají být při řízení nebo obsluze strojů obezřetné.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Léčba přípravkem Lynparza byla provázena nežádoucími účinky nejčastěji lehké nebo středně těžké závažnosti (Společná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky - CTCAE stupeň 1 nebo 2), které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v klinických studiích u pacientů užívajících přípravek Lynparza v monoterapii ( $\geq 10\%$ ) byly nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, únava, bolest hlavy, dysgeusie, snížená chuť k jídlu, závratě, kašel, dyspnoe, anémie, neutropenie, trombocytopenie a leukopenie.

Nežádoucí účinky stupně  $\geq 3$ , které se vyskytly u  $> 2\%$  pacientů byly anémie (17%), neutropenie (6%), únava/astenie (5%), leukopenie (3%), trombocytopenie (3%) a zvracení (2%).

Nežádoucí účinky, které nejčastěji vedly k přerušení a/nebo snížení dávky v monoterapii, byly anémie (16,2%), zvracení (6,8%), nauzea (6,2%), neutropenie (6,2%) a únava/astenie (6,0%). Nežádoucí účinky, které nejčastěji vedly k trvalému ukončení léčby, byly anémie (1,8%), únava/astenie (0,7%), nauzea (0,7%) a trombocytopenie (0,7%).

Jestliže se přípravek Lynparza používá v kombinaci s bevacizumabem, bezpečnostní profil přípravku se obvykle shoduje s bezpečnostním profilem jednotlivých terapií.

Výskyt nežádoucích účinků nejčastěji vedl k přerušení podávání a/nebo snížení dávky olaparibu v kombinaci s bevacizumabem u 57,4% pacientů a k trvalému ukončení léčby olaparibem/bevacizumabem u 20,4% pacientů, resp. u 5,6% pacientů užívajících placebo/bevacizumab. Nežádoucí účinky, které nejčastěji vedly k přerušení nebo snížení dávky, byly anémie (20,6%) a nauzea (7,5%). Nežádoucí účinky, které nejčastěji vedly k trvalému ukončení léčby, byly anémie (3,6%), nauzea (3,4%) a únava/astenie (1,5%).

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil přípravku je odvozen od souhrnných údajů u 2351 pacientů se solidními nádory léčených přípravkem Lynparza v monoterapii v klinických studiích v doporučené dávce.

V průběhu klinických studií se u pacientů užívajících přípravek Lynparza v monoterapii, u kterých je známa expozice, vyskytly níže uvedené nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a preferovaných termínů podle klesající četnosti a dále podle klesající závažnosti v tabulce 1. Četnosti výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Tabulkový seznam nežádoucích účinků

	Nežádoucí účinek	
Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence všech stupňů CTCAE	Četnost CTCAE stupeň 3 a vyšší
Poruchy krve a lymfatického systému	<b>Velmi časté</b> Anémie <sup>a</sup> , neutropenie <sup>a</sup> , trombocytopenie <sup>a</sup> leukopenie <sup>a</sup> <b>Časté</b> Lymfopenie <sup>a</sup>	<b>Velmi časté</b> Anémie <sup>a</sup> <b>Časté</b> Neutropenie <sup>a</sup> , trombocytopenie <sup>a</sup> , leukopenie <sup>a</sup> <b>Méně časté</b> Lymfopenie <sup>a</sup>
Poruchy imunitního systému	<b>Časté</b> Vyrážka <sup>a</sup> <b>Méně časté</b> Hypersenzitivita <sup>a</sup> , dermatitida <sup>a</sup>	<b>Vzácné</b> Vyrážka <sup>a</sup> , hypersenzitivita <sup>a</sup>
Poruchy metabolismu a výživy	<b>Velmi časté</b> Snížená chuť k jídlu	<b>Méně časté</b> Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	<b>Velmi časté</b> Závrať, bolest hlavy, dysgeuzie	<b>Méně časté</b> Závrať, bolest hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<b>Velmi časté</b> Kašela, dyspnoe <sup>a</sup>	<b>Časté</b> Dyspnoe <sup>a</sup> <b>Méně časté</b> Kašel <sup>a</sup>
Gastrointestinální poruchy	<b>Velmi časté</b> Zvracení, průjem nauzea, dyspepsie <b>Časté</b> Stomatitida <sup>a</sup> , bolest v epigastriu	<b>Časté</b> Zvracení, průjem, nauzea <b>Méně časté</b> Stomatitida <sup>a</sup> , bolest v epigastriu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<b>Velmi časté</b> Únava (včetně astenie)	<b>Časté</b> Únava (včetně astenie)
Vyšetření	<b>Časté</b> Zvýšený kreatinin v krvi <b>Méně časté</b> Zvýšení středního objemu erytrocytu	<b>Méně časté</b> Zvýšený kreatinin v krvi

<sup>a</sup> Anémie zahrnuje preferované termíny (PT) pro anémii, makrocytární anémie, erytropenie, snížený hematokrit, snížený hemoglobin, normochromní anémie, normochromní normocytární anémie, normocytární anémie a snížený počet erytrocytů; neutropenie zahrnuje PT agranulocytóza, febrilní neutropenie, snížený počet granulocytů, granulocytopenie, idiopatická neutropenie, neutropenie, infekce při neutropenii, sepse při neutropenii a snížený počet neutrofilů; trombocytopenie zahrnuje PT snížený počet trombocytů, sníženou produkci trombocytů, snížený počet trombocytů a trombocytopenie; leukopenie zahrnuje PT leukopenie a snížený počet leukocytů; lymfopenie zahrnuje PT snížený počet B lymfocytů, snížený počet lymfocytů, lymfopenie a snížený počet T lymfocytů; kašel zahrnuje PT kašel, produktivní kašel; vyrážka zahrnuje PT exfoliativní vyrážka, generalizovaný erytém, vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, papulózní vyrážka a svědící vyrážka; hypersenzitivita zahrnuje PT přecitlivělost na lék a hypersenzitivita; dermatitida zahrnuje PT dermatitida, alergická dermatitida a exfoliativní dermatitida. Dyspnoe zahrnuje PT dyspnoe a námahová dušnost; stomatitida zahrnuje PT aftózní vřed, vřed úst a stomatitida.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Hematologická toxicita*

Anémie a další hematologické toxicity byly většinou nízkého stupně (CTCAE stupeň 1 nebo 2), avšak byly hlášeny i případy CTCAE stupně 3 a vyšších. Anémie byla nejčastějším nežádoucím účinkem CTCAE stupně  $\geq 3$  hlášeným v klinických studiích. Medián doby do prvního objevení anémie byl přibližně 4 týdny (přibližně 7 týdnů u příhod CTCAE stupně  $\geq 3$ ). Anémia byla léčena přerušением léčby nebo snížením dávky (viz bod 4.2), a pokud to bylo vhodné podáním transfuzí. V klinických studiích s lékovou formou tablet byl výskyt anémie jako nežádoucího účinku 40,8 % (CTCAE stupně  $\geq 3$  18,1 %) a výskyt přerušení, snížení a ukončení léčby v důsledku anémie 17,7 %, resp. 12,2 %, resp. 2,5 %; 22,6 % pacientů léčených olaparibem potřebovalo během léčby jednu nebo více krevních transfuzí. Byl prokázán vztah mezi sníženou hladinou hemoglobinu a expozicí-odpovědí na olaparib. V klinických studiích s přípravkem Lynparza byl výskyt posunu (snížení) CTCAE o  $\geq 2$  ve srovnání s výchozí hodnotou 23 % u hemoglobinu, 19 % u absolutního počtu neutrofilů, 6 % u trombocytů, 29 % u lymfocytů a 20 % u leukocytů (všechna % přibližně).

Výskyt zvětšení průměrného objemu erytrocytů z nízké nebo normální hodnoty na počátku léčby na hodnoty vyšší než ULN byl přibližně 58 %. Po přerušení léčby se zdá, že se hodnoty vracejí k normálu a zdá se, že není doprovázeno klinickými důsledky.

Doporučuje se kompletní vyšetření krevního obrazu na počátku léčby, následně jednou měsíčně po dobu prvních 12 měsíců léčby a dále pravidelně i po skončení tohoto období proto, aby mohly být během léčby zachyceny klinicky významné změny některého z parametrů, které by vyžadovaly přerušení léčby, snížení dávky a/nebo další léčbu (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Další laboratorní nálezy*

V klinických studiích s přípravkem Lynparza byl výskyt posunu CTCAE o  $\geq 2$  (zvýšení) ve srovnání s výchozí hodnotou u kreatininu v krvi přibližně 11 %. Údaje z dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studie ukazují na střední vzestup až o 23 % ve srovnání s výchozí hodnotou a zůstává konzistentní po dobu studie a po přerušení léčby se vracejí k hodnotám před léčbou bez zjevných klinických následků. Devadesát procent pacientů mělo hodnoty kreatininu na počátku léčby stupně 0 podle CTCAE a 10 % stupně 1 podle CTCAE.

#### *Gastrointestinální toxicita*

Nauzea je obecně hlášena velmi časně s prvním nástupem projevů během prvního měsíce léčby přípravkem Lynparza u většiny pacientů. Zvracení bylo hlášeno časně s prvními projevy v průběhu prvních dvou měsíců léčby přípravkem Lynparza u většiny pacientů. Jak nauzea, tak zvracení, jsou u většiny pacientů intermitentní a ustupují po přerušení užívání přípravku, snížení dávky a/nebo po podání antiemetik. Antiemetická profylaxe není nutná.

V udržovací léčbě první linie ovariálního karcinomu se u pacientek vyskytly nauzea (77 % u olaparibu, 38 % u placeba), zvracení (40 % u olaparibu, 15 % u placeba), průjem (34 % u olaparibu, 25 % u placeba) a dyspepsie (17 % u olaparibu, 12 % u placeba). Nauzea vedla k přerušení léčby u 2,3 % pacientek léčených olaparibem (CTCAE stupně 2) a u 0,8 % pacientek léčených placebem (CTCAE stupně 1); 0,8 %, resp. 0,4 % pacientek léčených olaparibem přerušilo léčbu z důvodu nízkého stupně zvracení, resp. dyspepsie (CTCAE stupeň 2). Z důvodu průjmu nedošlo k přerušení léčby u žádné pacientky léčené olaparibem nebo placebem. Z důvodu zvracení nebo dyspepsie nedošlo k přerušení léčby u žádné pacientky léčené placebem. Nauzea vedla k přerušení dávkování, resp. snížení dávky u 14 %, resp. 4 % pacientek léčených olaparibem. Zvracení vedlo k přerušení dávkování u 10 % pacientek léčených olaparibem; u žádné pacientky léčené olaparibem nedošlo ke zvracení, které by vedlo ke snížení dávky.

#### Pediatrická populace

U dětí nebyly provedeny žádné studie.

#### Další zvláštní populace

U pacientů (jiné než kavkazské rasy) jsou k dispozici pouze omezené údaje o bezpečnosti.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Existují omezené zkušenosti s předávkováním olaparibem. U malého počtu pacientů kteří užívali denní dávku olaparibu v tabletách až 900 mg po dobu dvou dnů, nebyly hlášeny žádné neočekávané nežádoucí účinky. Příznaky předávkování nejsou stanoveny a neexistuje specifická léčba při předávkování přípravkem Lynparza. Lékaři mají v případě předávkování dodržovat obecná podpůrná opatření a poskytovat pacientům symptomatickou léčbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX46

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Olaparib je účinným inhibítozem skupiny lidských enzymů poly (ADP-ribózo) polymerázy (PARP-1, PARP-2 a PARP-3) a byl prokázán jeho inhibiční účinek na růst určitých nádorových buněčných linií v prostředí *in vitro* a na růst nádoru v prostředí *in vivo* jak v monoterapii, tak v kombinaci se zavedenými metodami chemoterapie.

Enzymy PARP jsou potřebné k účinné reparaci jednovláknových zlomů DNA a pro uskutečnění opravy indukované PARP je důležité, aby se PARP po modifikaci chromatinu sám pozměnil, odloučil se tak od DNA a usnadnil tím přístup enzymům zprostředkovávajícím opravy DNA prostřednictvím excize bází (base excision repair, BER). Pokud je olaparib navázán na aktivní místo komplexu PARP-DNA, brání odloučení PARP a udržuje tak vazbu na DNA, což znemožňuje reparaci. V mnohých se buňkách to vede k dvouvláknovým zlomům DNA (double strand breaks, DSB) ve chvíli, kdy se replikační vidlice setkává s komplexem PARP-DNA. V normálních buňkách jsou tyto DSB účinně reparovány pomocí homologní rekombinační opravy (homologous recombination repair, HRR). V nádorových buňkách, ve kterých chybí kriticky důležité funkční komponenty pro účinnou HRR, jako jsou geny *BRCA1* nebo *BRCA2*, DNA DSB nemohou být přesně nebo účinně opraveny, což vede k podstatné poruše homologní rekombinace (HRD). Namísto toho se aktivují alternativní cesty náchylné ke vzniku chyb jako například cesta nehomologního připojení konců (non-homologous end joining, NHEJ), které vedou ke zvýšení genomové nestability. Po několika cyklech replikace může genomová nestabilita dosáhnout neúnosné úrovně a vyústit tak ve smrt nádorové buňky, neboť nádorové buňky obsahují větší množství poškození DNA oproti buňkám normálním. Cesta HRR může být nahrazena jinými mechanismy, byť kauzální aberace a penetrace nejsou zcela vysvětleny. Nepřítomnost plně funkční HRR cesty je jedním z klíčových faktorů citlivosti na platinové deriváty u nádoru vaječníku a případně dalších nádorů.

V *in vivo* modelech s nefunkčními *BRCA1/2* vedl olaparib podávaný v návaznosti na léčbu platinou k oddálení nádorové progresy a k prodloužení celkové doby přežití ve srovnání se samotnou léčbou platinou, která korelovala s dobou udržovací léčby olaparibem.

#### Detekce mutací *BRCA1/2*

Genetické testování má být provedeno osvědčenou laboratoří za použití validovaných kontrolních metod.

V různých studiích bylo testování germinální a/nebo somatické mutace *BRCA1/2* v krvi nebo vzorku nádorové tkáně provedeno v místní nebo centrální laboratoři. DNA získaná ze vzorku tkáně nebo z krve byla

testována ve většině studií, přičemž testování ctDNA bylo použito pro výkumné účely. V závislosti na použitém testu a na mezinárodním klasifikačním konsenzu byly mutace *BRCA1/2* klasifikovány jako škodlivé/předpokládané škodlivé nebo patogenní/pravděpodobně patogenní. Pozitivní stav poruchy homologní rekombinace (HRD) lze definovat detekcí mutace *BRCA1/2* klasifikované jako škodlivá/suspektně škodlivá nebo patogenní/pravděpodobně patogenní. Detekce těchto mutací může být kombinována s pozitivním skóre HRD (níže) pro stanovení pozitivního stavu HRD.

#### Detekce genomové nestability

Změny v genomu spojené s poruchou HR, které byly zkoumány ve studii Paola-1, zahrnují ztrátu heterozygosity na úrovni genomu, alelickou nestabilitu telomer a rozsáhlé přestavby, což jsou kontinuální hodnoty s předem definovanými kritérii a skóre. Kompozitní skóre genomové nestability (GIS, také nazývané HRD skóre) se stanoví, když se kombinovaná měření a příslušná skóre použijí k posouzení rozsahu specifických genomových aberací kumulovaných v nádorových buňkách. Nižší skóre definuje nižší pravděpodobnost poruchy HR nádorových buněk a vyšší skóre určuje vyšší pravděpodobnost poruchy HR nádorových buněk v době odběru vzorku vzhledem k expozici látkám poškozujícím DNA. K určení pozitivního stavu GIS se mají použít validované mezní hodnoty.

Pozitivní status HRD lze definovat složeným skóre GIS pro alterace genomu v důsledku poruchy HR a testované osvědčenou laboratorní za použití validovaných kontrolních metod.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Udržovací léčba pokročilého ovariálního karcinomu s mutací *BRCA* v první linii:

###### Studie SOLO1

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii fáze III byla hodnocena bezpečnost a účinnost olaparibu v udržovací terapii pacientek, kterým byl nově diagnostikován high-grade (stadium III-IV podle FIGO) serózní nebo endometrioidní ovariální karcinom s mutací *BRCA1/2* (*BRCA1/2m*) po dokončení první linie chemoterapie na bázi platiny. V této studii bylo 391 pacientek randomizováno v poměru 2:1 do ramene s přípravkem Lynparza (300 mg [2x150 mg tablety] dvakrát denně) nebo ramene s placebem. Pacientky byly stratifikovány podle odpovědi v první linii chemoterapie na bázi platiny; kompletní odpověď (CR) nebo částečná odpověď (PR). Léčba pokračovala až do radiologicky potvrzené progresy základního onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 2 let. U pacientek, které zůstaly v kompletní klinické odpovědi (tj. bez radiologického průkazu onemocnění), byla maximální doba léčby 2 roky; pacientky, které měly známky stabilizovaného onemocnění (tj. bez prokázané progresy onemocnění), mohly pokračovat v užívání přípravku Lynparza déle než 2 roky.

Pacientky se zárodečnými nebo somatickými mutacemi *BRCA1/2* byly identifikovány buď testováním zárodečné mutace v krvi místními testy (n = 208) nebo s využitím centrálního testování (n = 181) nebo testováním vzorku nádorové tkáně místními testy (n = 2). Centrálním testováním byly zjištěny škodlivé, resp. předpokládané škodlivé zárodečné mutace u 95,3 % pacientek (365/383), resp. u 4,7 % pacientek (18/383). Velké přeskupení genů *BRCA1/2* bylo zjištěno u 5,5 % (21/383) randomizovaných pacientek. Stav pacientek *gBRCAm* zařazených do místního testování byl retrospektivně potvrzen centrálním testováním. Retrospektivní testování u pacientek s dostupnými nádorovými vzorky bylo provedeno prostřednictvím centrálního testování a vedlo k pozitivním výsledkům u 341 pacientek, z nichž 95 % mělo správnou mutaci (známé [n = 47] nebo pravděpodobně patogenní [n = 277]) a pouze 2 pacientky *gBRCAwt* měly potvrzenou mutaci *sBRCAm*. Ve studii SOLO1 mělo 389 pacientek zárodečnou mutaci *BRCA1/2m* a 2 pacientky měly somatickou mutaci *BRCA1/2m*.

Demografické údaje a údaje výchozích hodnot byly většinou dobře vyváženy mezi ramenem s olaparibem a ramenem s placebem. Medián věku pacientek v obou ramenech byl 53 let. U > 85 % pacientek byl ovariální karcinom primárním karcinomem. Nejběžnější histologický typ byl serózní karcinom (96 %), u 2 % pacientek byla hlášena endometrioidní histologie. Většina pacientek měla výkonnostní stav ECOG 0 (78 %), u pacientek s výkonnostním stavem 2 až 4 nejsou k dispozici žádné údaje. Šedesát tři procent (63 %) pacientek dříve podstoupilo chirurgický zákrok, tzv. debulking, z nichž většina (75 %) neměla žádné makroskopické reziduální onemocnění. Intervalový debulking byl proveden u 35 % pacientek a u 82 %

z nich nebylo hlášeno žádné makroskopické reziduální onemocnění. Sedm pacientek, všechny stupně IV, nepodstoupilo cytoredukční chirurgický zákrok. Všechny pacientky dostaly léčbu na bázi platiny v první linii. Na začátku studie nebylo u 73 % pacientek v rameni s olaparibem, resp. 77 % pacientek v rameni s placebem zjištěno onemocnění (CR) definované jako žádný radiologický průkaz onemocnění a nádorový antigen 125 (CA-125) v rámci normálního rozmezí. PR, definované jako přítomnost jakékoli měřitelné nebo neměřitelné léze při vstupu do studie nebo zvýšené hodnotě CA-125, bylo hlášeno u 27%, resp. 23 % pacientek v rameni s olaparibem, resp. placebem. Devadesát tři procent (93 %) pacientek bylo randomizováno do 8 týdnů od posledního podání chemoterapie na bázi platiny. Pacientky, které byly léčeny bevacizumabem, byly ze studie vyloučeny, a proto nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientek léčených olaparibem, které dříve dostávaly bevacizumab. U pacientek se somatickou mutací *BRCA* jsou k dispozici velmi omezené údaje.

Primárním cílovým parametrem byla doba přežití bez progresu (PFS) definovaná jako čas od randomizace do progresu hodnocená zkoušejícím podle Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1, nebo úmrtím. Mezi sekundární cílové parametry účinnosti patřily doba od randomizace do druhé progresu nebo úmrtí (PFS2), celkové přežití (OS), doba od randomizace do přerušení terapie nebo úmrtí (time to discontinuation of treatment or death, TDT), doba od randomizace do první následné terapie nebo úmrtí (time to first subsequent therapy or death, TFST) a kvalita života související se zdravím (health related quality of life, HRQoL). Posouzení nádoru proběhlo na začátku léčby a každých 12 týdnů po dobu 3 let a potom každých 24 týdnů ve vztahu k datu randomizace až do objektivní progresu podle radiologického posouzení.

Studie prokázala klinicky významné a statisticky významné zlepšení PFS pro olaparib podle posudku zkoušejícího v porovnání s placebem. Hodnocení PFS zkoušejícím bylo podpořeno pomocí zaslepeného nezávislého centrálního radiologického vyšetření (BICR). V době analýzy PFS byly údaje OS neúplné (21 %), s hodnotu HR 0,95 (95 % CI 0,60; 1,53; hodnota  $p = 0,9$ ). Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 2 a na obrázcích 1 a 2.

Tabulka 2 Výsledky účinnosti u nově diagnostikovaných pacientek s pokročilým karcinomem vaječníků s *BRCA1/2m* ve studii SOLO1

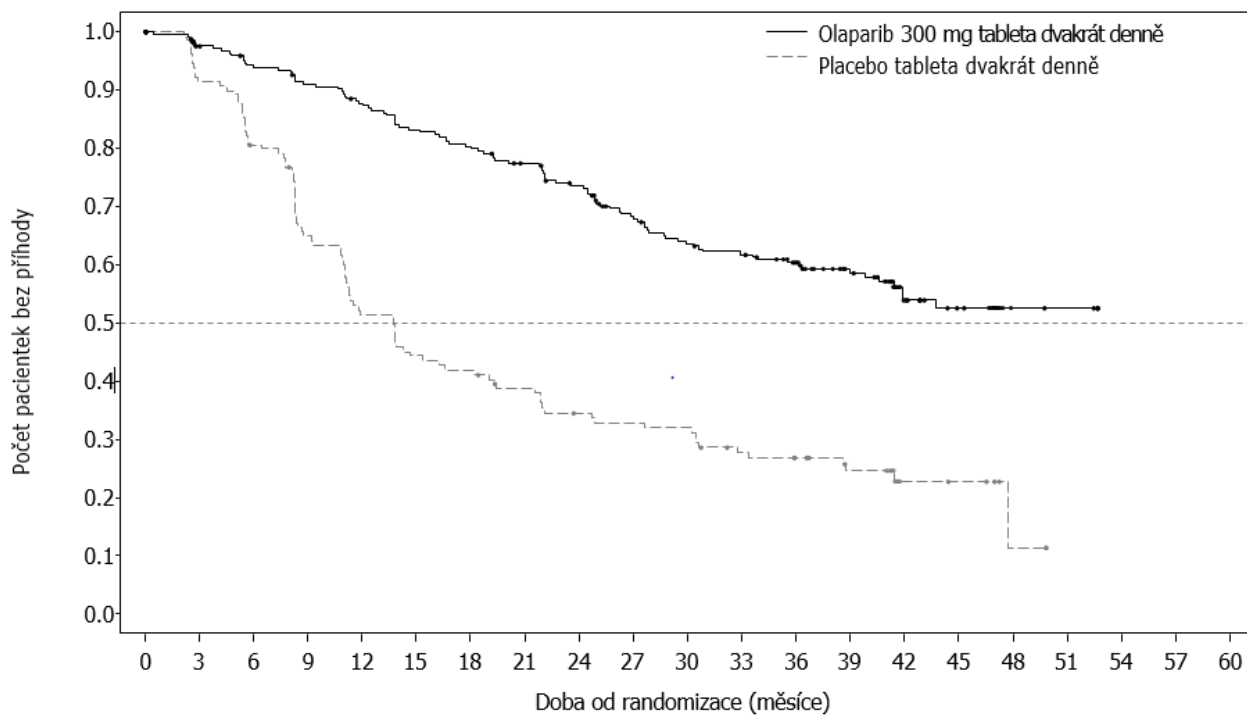
	<b>Olaparib 300 mg bd</b>	<b>Placebo<sup>c</sup></b>
<b>PFS (51% úplnost údajů)<sup>a</sup></b>		
Počet příhod: Celkový počet pacientek (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Medián času (měsíce)	NR	13,8
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,30 (0,23-0,41)	
Hodnota p (2stranná)	$p < 0,0001$	
<b>PFS2 (31% úplnost údajů)</b>		
Počet příhod: Celkový počet pacientek (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Medián času (měsíce)	NR	41,9
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,50 (0,35-0,72)	
Hodnota p (2stranná)	$p = 0,0002$	
<b>TFST (49% úplnost údajů)</b>		
Počet příhod: Celkový počet pacientek (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
Medián času (měsíce)	51,8	15,1
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,30 (0,22-0,40)	
Hodnota p (2stranná)	$p < 0,0001$	

<sup>a</sup> Na základě odhadu Kaplanovy-Meierovy křivky v měsících 24 a 36 byl podíl pacientek bez progresu 74 %, resp. 60 % u olaparibu ve srovnání s 35 %, resp. 27 % u placeba; medián doby sledování byl 41 měsíců v rameni s olaparibem a placebem.

<sup>b</sup> Hodnota  $< 1$  preferuje olaparib. Analýza byla provedena za použití Coxova modelu poměru rizik včetně odpovědi na předchozí chemoterapii na bázi platiny (CR nebo PR) jako kovariančních faktorů.

- <sup>c</sup> Z 94 pacientek ve skupině s placebem, které dostávaly následnou léčbu, dostalo 49 pacientek (52 %) inhibitor PARP.
- <sup>\*</sup> Nebyla provedena kontrola multiplicity.
- <sup>bd</sup> Dvakrát denně; NR nedosažen; CI interval spolehlivosti; PFS přežití bez progresce; PFS2 čas do druhé progresce nebo úmrtí; OS celkové přežití; TFSF doba od randomizace do první následné terapie nebo úmrtí.

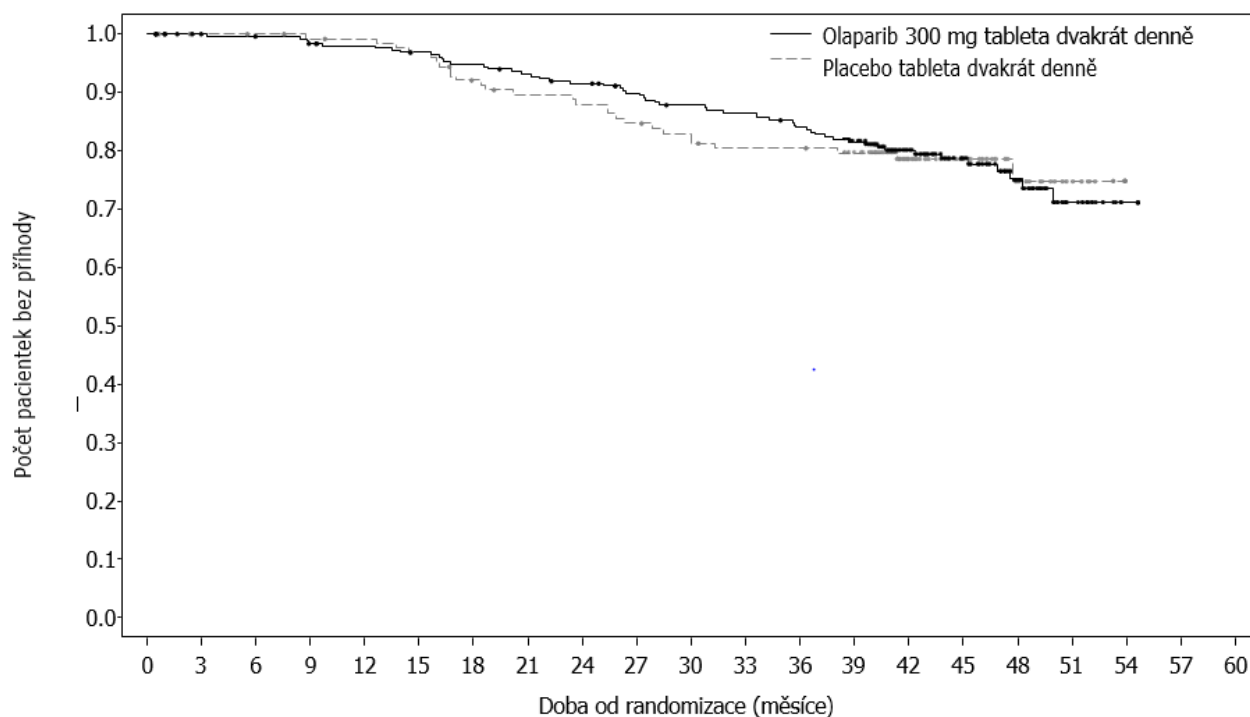
Obrázek 1 Studie SOLO1: Kaplanova-Meierova křivka pro PFS u nově diagnostikovaných pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem s mutací *BRCA1/2m* (hodnocení zkoušejících při 51 % úplnosti údajů)



Počet rizikových pacientek:

Olaparib 300 mg tableta dvakrát denně	260	240	229	221	212	201	194	184	172	149	138	133	111	88	45	36	4	3	0	0	0
Placebo tableta dvakrát denně	131	118	103	82	65	56	53	47	41	39	38	31	28	22	6	5	1	0	0	0	0

Obrázek 2 Studie SOLO1: Kaplanova-Meierova křivka pro OS u nově diagnostikovaných pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem s mutací *BRCA1/2m* (hodnocení zkoušejících při 21% úplnosti údajů)



Počet rizikových pacientek:

Olaparib 300 mg tableta dvakrát denně	260	252	250	246	243	239	234	229	224	216	210	207	200	189	131	84	51	17	1	0	0
Placebo tableta dvakrát denně	131	129	128	126	125	121	113	109	107	103	99	96	96	91	58	36	18	9	0	0	0

Konzistentní výsledky byly pozorovány v podskupinách pacientek podle prokázaného onemocnění při vstupu do studie. Pacientky s CR hodnocenou zkoušejícím měly HR 0,34 (95% CI 0,24–0,47); medián PFS nebyl u olaparibu dosažen ve srovnání s 15,3 měsíci u placeba). Ve 24. a 36. měsíci zůstalo 68 %, resp. 45 % pacientek v rameni s olaparibem v CR a 34 %, resp. 22 % pacientek v rameni s placebem. Pacientky s PR ve studii měly PFS HR 0,31 (95% CI 0,18, 0,52; medián PFS 30,9 měsíců u olaparibu ve srovnání s 8,4 měsíce u placeba). Pacientky s PR při vstupu do studie dosáhly CR (15 % v rameni s olaparibem a 4 % v rameni s placebem ve 24. měsíci, pacientky zůstaly v CR ve 36. měsíci) nebo měly další PR/stabilizované onemocnění (43 % v rameni s olaparibem a 15 % v rameni s placebem ve 24. měsíci; 17 % ve skupině s olaparibem a 15 % ve skupině s placebem ve 36. měsíci). Podíl pacientek, které progredovaly do 6 měsíců po poslední dávce chemoterapie na bázi platiny, byl 3,5 % na olaparibu, resp. 8,4 % na placebu.

### Udržovací léčba relabujícího ovariálního karcinomu senzitivního k platině (PSR)

#### Studie SOLO2

Bezpečnost a účinnost olaparibu v udržovací terapii pacientek léčených pro recidivující karcinom ovaria, vejcovodu nebo primárně peritoneální karcinom PSR byla hodnocena v randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii fáze III u pacientek s přítomnou zárodečnou mutací BRCA1/2. Studie porovnávala účinnost udržovací léčby přípravkem Lynparza u 295 pacientek s high grade serózním nebo endometrioidním ovariálním karcinomem (PSR) (300 mg [2 x tableta po 150 mg] dvakrát denně) (randomizace 2:1: 196 olaparib a 99 placebo), s odpovědí (CR nebo PR) po ukončení chemoterapie obsahující platinu.

Do studie byly zařazeny pacientky léčené dvěma nebo více režimy s obsahem platiny a jejichž onemocnění se opakovaně vyskytlo > 6 měsíců po ukončení předposlední chemoterapie na bázi platiny. Pacientky nepodstoupily předchozí léčbu olaparibem nebo jiným inhibítorem PARP. Pacientky mohly dostat před zahájením léčby bevacizumab, s výjimkou režimu bezprostředně před randomizací.



Všechny pacientky měly na počátku léčby mutaci *gBRCA1/2m*. Pacientky s mutacemi *BRCA1/2* byly určeny buď testováním zárodečné mutace v krvi prostřednictvím místních testů, nebo centrálního testování v laboratořích Myriad, nebo testováním vzorku nádoru prostřednictvím místních testů. Rozsáhlé přeskupení s mutací genů *BRCA1/2* bylo zjištěno u 4,7 % (14/295) randomizovaných patientek.

Demografické údaje a údaje výchozích hodnot byly většinou dobře vyváženy mezi ramenem s olaparibem a ramenem s placebem. Medián věku patientek v obou ramenech byl 56 let. U > 80 % patientek byl ovariální karcinom primárním karcinomem. Nejběžnější histologický typ byl serózní karcinom (> 90 %), u 6 % patientek byla hlášena endometrioidní histologie. U ramene s olaparibem mělo 55 % patientek pouze 2 předchozí režimy léčby, přičemž 45 % patientek dostalo 3 nebo více předchozích léčebných režimů. V rameni s placebem dostávalo 61 % patientek pouze dva předchozí léčebné režimy, 39 % patientek dostalo 3 nebo více předchozích léčebných režimů. Většina patientek měla výkonnostní stav ECOG 0 (81 %), u patientek s výkonnostním stavem 2 až 4 nejsou k dispozici žádné údaje. Interval bez léčby deriváty platiny byl > 12 měsíců u 60 % patientek a > 6-12 měsíců u 40 % patientek. U 47 % patientek byla odpověď na předchozí chemoterapii platinou kompletní a u 53 % patientek částečná. V rameni s olaparibem, resp. s placebem užívalo 17 %, resp. 20 % patientek dříve bevacizumab.

Primárním cílovým parametrem byl PFS hodnocený zkoušejícím podle RECIST 1.1. Mezi sekundární cílové parametry účinnosti patřily PFS2, OS TDT, TFST, TSST a HRQoL.

Studie splnila svůj primární cíl, který prokázal klinicky a statisticky významné zlepšení PFS pro olaparib hodnocené zkoušejícím v porovnání s placebem a s HR 0,30 (95% CI 0,22-0,41;  $p < 0,0001$ ; medián 19,1 měsíce pro olaparib vs. 5,5 měsíce pro placebo). Hodnocení PFS zkoušejícím podpořilo zaslepené nezávislé centrální radiologické posouzení PFS (HR 0,25; 95% CI 0,18-0,35;  $p < 0,0001$ ; medián 30,2 měsíců pro olaparib and 5,5 měsíce pro placebo). Po 2 letech 43 % patientek léčených olaparibem zůstalo bez progresu ve srovnání s pouze 15 % patientek léčených placebem.

Souhrn hlavních cílových parametrů ve studii SOLO2 u patientek s PSR ovariálním karcinomem s mutací *gBRCA1/2m* jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 3.

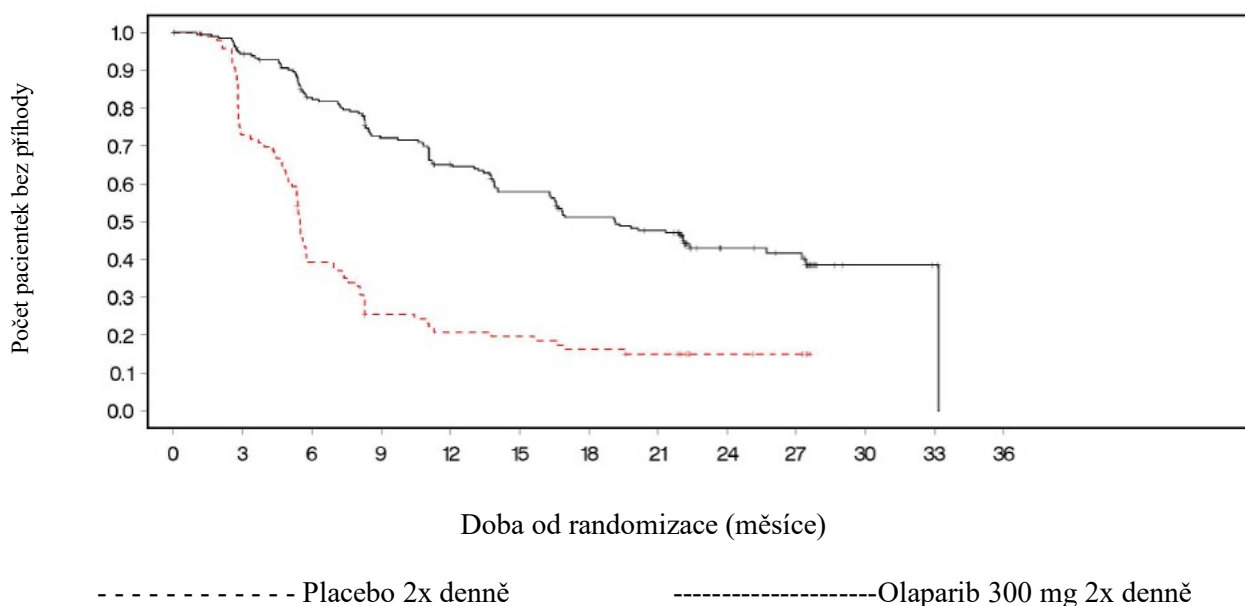
Tabulka 3 Souhrn hlavních cílových parametrů ve studii SOLO2 u pacientek s PSR ovariálním karcinomem s mutací gBRCA1/2m

	<b>Olaparib 300 mg tableta 2x denně</b>	<b>Placebo</b>
<b>PFS (63 % úplnost údajů)</b>		
Počet příhod: Celkový počet pacientek (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Medián doby (měsíce) (95% CI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,30 (0,22-0,41)	
Hodnota p (2stranná)	p < 0,0001	

<sup>a</sup> HR = Poměr rizik. Hodnota  $A < 1$  preferuje olaparib. Analýza byla provedena za použití Coxova modelu poměrných rizik včetně odpovědi na předchozí chemoterapii na bázi platiny (CR nebo PR), a doby do progresse onemocnění (> 6-12 měsíců a > 12 měsíců) u předposlední chemoterapie na bázi platiny jako kovariančních faktorů.

PFS přežití bez progresse; CI interval spolehlivosti.

Obrázek 3 Studie SOLO2: Kaplanova-Meierova křivka pro PFS u pacientek s PSR ovariálním karcinomem s mutací *gBRCA1/2m* (hodnocení zkoušejících při 63 % úplnosti údajů)



Počet rizikových pacientek

196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0	Olaparib 300 mg 2x denně
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	Placebo 2x denně

PFS přežití bez progresse

Sekundární cílové parametry TFST a PFS2 prokázaly trvalé a statisticky významné zlepšení u olaparibu ve srovnání s placebem (tabulka 4).

Tabulka 4 Souhrn klíčových sekundárních cílových parametrů u pacientek s PSR ovariálním karcinomem s mutací *gBRCA1/2m* ve studii SOLO2

	Olaparib 300 mg tableta 2x denně	Placebo
<b>TFST (58 % úplnost údajů)</b>		
Počet příhod: Celkový počet pacientek (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Medián doby (měsíce) (95 % CI)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95 % CI) <sup>a</sup>	0,28 (0,21-0,38)	
Hodnota p* (2stranná)	p < 0,0001	
<b>PFS2 (40 % úplnost údajů)</b>		
Počet příhod: Celkový počet pacientek (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Medián doby (měsíce) (95 % CI)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95 % CI) <sup>a</sup>	0,50 (0,34-0,72)	
Hodnota p (2stranná)	p = 0,0002	

\* Nebyla provedena kontrola multiplicity

<sup>a</sup> HR = Poměr rizik. Hodnota  $A < 1$  preferuje olaparib. Analýza byla provedena za použití Coxova modelu poměrných rizik včetně odpovědi na předchozí chemoterapii na bázi platiny (CR nebo PR), a doby do progresu onemocnění ( $> 6-12$  měsíců a  $> 12$  měsíců) u předposlední chemoterapie na bázi platiny jako kovariančních faktorů.

NR nedosažen; CI interval spolehlivosti; PFS2 doba od randomizace do druhé progresu nebo úmrtí; TFST doba od randomizace do první následné terapie nebo úmrtí.

U pacientek, které vstoupily do studie s měřitelným onemocněním (cílené léze na začátku léčby), byl dosažen výskyt objektivní odpovědi 41 % v rameni s přípravkem Lynparza oproti 17 % v rameni s placebem. U pacientek léčených přípravkem Lynparza, které vstoupily do studie s prokázaným onemocněním (cílené nebo necílené léze na začátku léčby), byla zaznamenána úplná odpověď v 15 % ve srovnání s 9,1 % pacientek léčených placebem.

V době, kdy byla analýza PFS prováděna, byl medián trvání léčby 19,4 měsíce u olaparibu a 5,6 měsíce u placeba. Většina pacientek zůstala na zahajovací dávce olaparibu 300 mg 2x denně. Výskyt přerušení užívání dávky, snížení dávky, přerušení léčby v důsledku nežádoucího účinku byl 45,1 %, resp. 25,1 %, resp. 10,8 %. Přerušení dávky se nejčastěji objevilo během prvních 3 měsíců léčby a snížení dávky během prvních 3-6 měsíců léčby. Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k přerušení nebo snížení dávky byly anémie, nauzea a zvracení.

Data z Patient-reported outcome (PRO) naznačují rozdíl mezi skupinami pacientek léčenými olaparibem v porovnání s placebem, jak bylo hodnoceno změnou od výchozí hodnoty podle TOI a podle FACT-O.

#### *Studie 19 (D0810C00019)*

Bezpečnost a účinnost olaparibu v udržovací terapii pacientek léčených pro PSR karcinom ovaria, vejcovodu nebo primárně peritoneální karcinom po dvou nebo více léčebných cyklech chemoterapie obsahujících platinu, byla hodnocena v rozsáhlé randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii fáze II (studie 19). Studie srovnávala účinnost udržovací léčby přípravku Lynparza v tobolkách (400 mg [8 x 50 mg v tobolkách] dvakrát denně), užívaných do progresu ve srovnání s placebem u 265 pacientek (136 pacientek na olaparibu a 129 pacientek na placebu) s PSR high grade serózním ovariálním karcinomen odpovídajících (CR nebo PR) po ukončení chemoterapie obsahující platinu. Primárním cílovým parametrem byla doba přežití bez progresu (PFS) hodnocená zkoušejícím podle RECIST 1.0. Mezi sekundární cílové parametry účinnosti patřily celkové přežití (OS), výskyt kontroly onemocnění (DCR) definovaný jako potvrzené CR/PR + SD (stabilizovaná nemoc), kvalita života související se zdravím (HRQoL) a příznaky související s onemocněním. Dále byly provedeny exploratorní analýzy doby do první následné terapie nebo úmrtí (TFST) a doba do druhé následné terapie nebo úmrtí (TSST).

Do studie byly zařazeny pacientky, jejichž onemocnění se opakovalo  $> 6$  měsíců po ukončení předposlední chemoterapie na bázi platiny. Zařazení do studie nevyžadovalo mutaci BRCA1/2 (status mutace u některých pacientky byl určen zpětně). Pacientky se dříve neléčily olaparibem nebo jiným inhibítorem PARP. Pacientky se mohly léčit bevacizumabem, s výjimkou režimu bezprostředně před randomizací. Opětná léčba olaparibem nebyla po progresu na olaparibu povolena.

Pacientky s mutacemi BRCA1/2 byly určeny buď testováním zárodečné mutace z krve prostřednictvím místních testů, nebo centrálního testování v laboratořích Myriad, nebo testováním vzorku nádoru prostřednictvím společnosti Foundation Medicine. Rozsáhlé přeskupení u genů BRCA1/2 bylo zjištěno u 7,4 % (10/136) randomizovaných pacientek.

Demografické údaje a údaje výchozích hodnot byly většinou dobře vyváženy mezi ramenem s olaparibem a ramenem s placebem. Medián věku pacientek v obou ramenech byl 59 let. U  $> 86$  % pacientek byl ovariální karcinom primárním karcinomen. U ramene s olaparibem mělo 44 % pacientek pouze 2 předchozí režimy léčby, přičemž 56 % pacientek dostalo 3 nebo více předchozích léčebných režimů. V rameni s placebem dostávalo 49 % pacientek pouze dva předchozí léčebné režimy, 51 % pacientek dostalo 3 nebo více předchozích léčebných režimů. Většina pacientek měla výkonnostní stav 0 podle ECOG (77 %), u pacientek s výkonnostním stavem 2 až 4 nejsou k dispozici žádné údaje. Interval bez léčby deriváty platiny byl  $> 12$

měsíců u 60 % pacientek, resp. 6-12 měsíců u 40 % pacientek. U 45 % pacientek byla odpověď na předchozí chemoterapii platinou kompletní a u 55 % pacientek částečná. V rameni s olaparibem, resp. s placebem užívalo 6 %, resp. 5 % pacientek dříve bevacizumab.

Studie splnila svůj primární cíl, když v celkové studijní populaci prokázala statisticky významné zlepšení PFS při léčbě olaparibem ve srovnání s placebem s HR 0,35; (95% CI 0,25-0,49;  $p < 0,00001$ ; medián 8,4 měsíce na olaparibu vs. 4,8 měsíce na placebu). Při závěrečné analýze OS (ukončení sběru dat [DCO] 9. května 2016), pro OS při 79% úplnosti údajů, poměr rizik olaparib vs. placebo činil 0,73 (95% CI 0,55-0,95,  $p = 0,02138$  [nebyla dosažena předem stanovená významnost rozdílu  $< 0,0095$ ], medián 29,8 měsíců pro olaparib vs. 27,8 měsíců pro placebo). Ve skupině léčené olaparibem bylo 23,5 % ( $n = 32/136$ ) pacientek léčeno po dobu  $\geq 2$  let ve srovnání s 3,9 % ( $n = 5/128$ ) pacientek na placebo. Ačkoli počet pacientek byl omezený, 13,2 % ( $n = 18/136$ ) pacientek ve skupině s olaparibem bylo léčeno po dobu  $\geq 5$  let ve srovnání s 0,8 % ( $n = 1/128$ ) ve skupině s placebem.

Předem naplánovaná analýza podskupin podle přítomnosti mutace *BRCA1/2* identifikovala pacientky s ovariálním karcinomem a přítomnou mutací *BRCA1/2* ( $n = 136$ , 51,3 % včetně 20 pacientek se somatickou mutací *BRCA*) jako podskupinu, která měla z udržovací monoterapie olaparibem největší klinický přínos. Přínos byl také pozorován u pacientek s nemutovaným *BRCA1/2*, resp. genotypem/variantami mutací s nejistým významem (*BRCA1/2wt/VUS*), i když v menším rozsahu. Nebyla určena strategie pro vícenásobné testování pro analýzu v podskupinách.

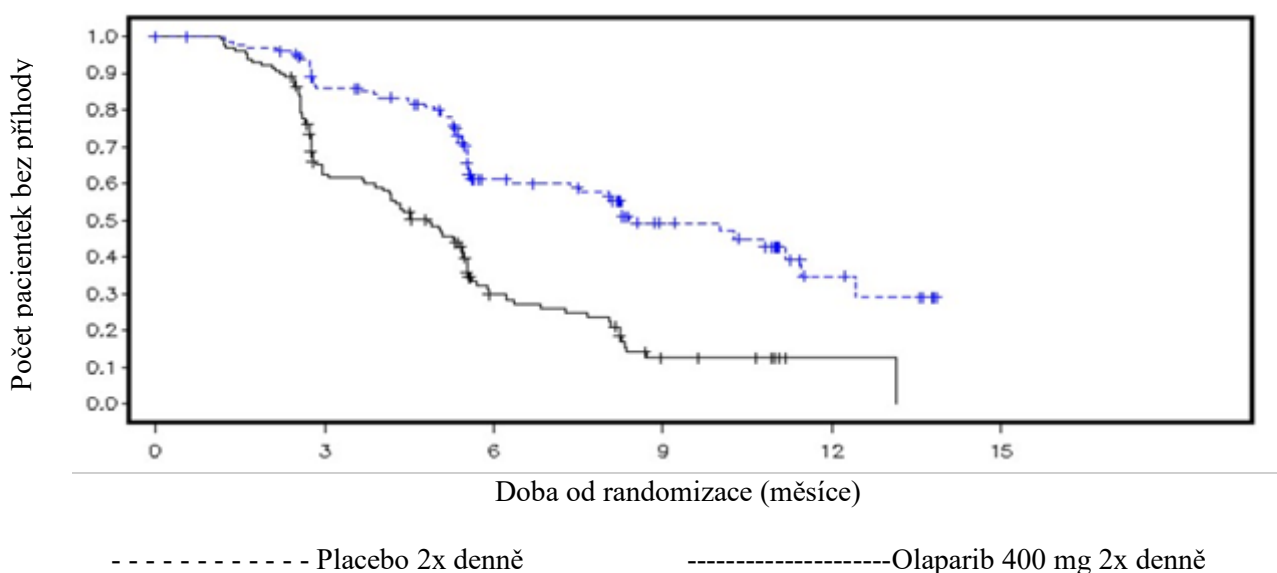
Souhrn primárních cílových parametrů ve studii 19 u pacientek s PSR ovariálním karcinomem s mutací *BRCA1/2* a *BRCA1/2wt/VUS* je uveden v tabulce 5 a pro všechny pacientky ve studii 19 v tabulce 5 a na obrázku 4.

Tabulka 5 Souhrn primárních cílových parametrů u všech pacientek a u pacientek s PSR ovariálním karcinomem s mutací *BRCA1/2* a *BRCAwt/VUS* ve studii 19

	Všechny pacientky <sup>a</sup>		Mutace <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg tobolky 2x denně	Placebo	Olaparib 400 mg tobolky 2x denně	Placebo	Olaparib 400 mg tobolky 2x denně	Placebo
<b>PFS – DCO 30. června 2010</b>						
Počet příhod:	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Celkový počet pacientek (%)						
Medián doby (měsíce) (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) <sup>b</sup>	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
Hodnota p (2stranná)	$p < 0,00001$		$p < 0,00001$		$p = 0,00745$	

- <sup>a</sup> Všechny pacientky zahrnovaly následující podskupiny: s mutací *BRCA1/2*, *BRCA1/2wt/VUS* a *BRCA1/2* neznámého stavu (11 pacientek s neznámým statusem není uvedeno v tabulce jako zvláštní skupina).
- <sup>b</sup> HR = Poměr rizik. Hodnota < 1 preferuje olaparib. Analýza byla provedena za použití modelu Cox pro proporcionální rizika s proměnnými léčba, etnický původ, citlivost k platině a odpověď na poslední léčbu platinou.  
PFS přežití bez progresu; DCO ukončení sběru dat; CI interval spolehlivosti; NR nebylo dosaženo.

Obrázek 4 Studie 19: Kaplanova-Meierova křivka pro PFS ve FAS (hodnocení zkoušejících při 58% úplnosti údajů) DCO 30. června 2010



Počet rizikových pacientek:							
136	106	53	24	7	0	Olaparib 400 mg 2x denně	
129	72	24	7	1	0	Placebo	

DCO ukončení sběru dat; FAS kompletní souhrn analýzy; PFS přežití bez progresu

Souhrn sekundárních cílových parametrů ve studii 19 u pacientek s přítomnou mutací *BRCA1/2* a *BRCA1/2wt/VUS* PSR ovariálního karcinomu jsou uvedeny v tabulce 6 a pro všechny pacientky ve studii 19 v tabulce 6 a na obrázku 5.

Tabulka 6 Souhrn sekundárních cílových parametrů u všech pacientek a u pacientek s PSR ovariálním karcinomem s mutací *BRCA1/2* a *BRCAwt/VUS* ve studii 19

	Všechny pacientky <sup>a</sup>		<i>Mutace BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg tobolky 2x denně	Placebo	Olaparib 400 mg tobolky 2x denně	Placebo	Olaparib 400 mg Tobolky 2x denně	Placebo
<b>OS - DCO 9. května 2016</b>						
Počet příhod:	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) <sup>c</sup>	45:57 (79)	57:61 (93)
Celkový počet pacientek (%)						

	Všechny pacientky <sup>a</sup>		Mutace <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg tobolky 2x denně	Placebo	Olaparib 400 mg tobolky 2x denně	Placebo	Olaparib 400 mg Tobolky 2x denně	Placebo
Medián doby (měsíce) (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) <sup>b</sup>	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
Hodnota p <sup>*</sup> (2stranná)	p = 0,02138		p = 0,02140		p = 0,39749	
<b>TFST – DCO 9. května 2016</b>						
Počet příhod:	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Celkový počet pacientek (%)						
Medián doba (měsíce) (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) <sup>b</sup>	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
Hodnota p <sup>*</sup> (2stranná)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00006	

\* Nebyla určena strategie pro vícenásobné testování pro analýzu podskupin nebo pro TFST v souboru pacientek.

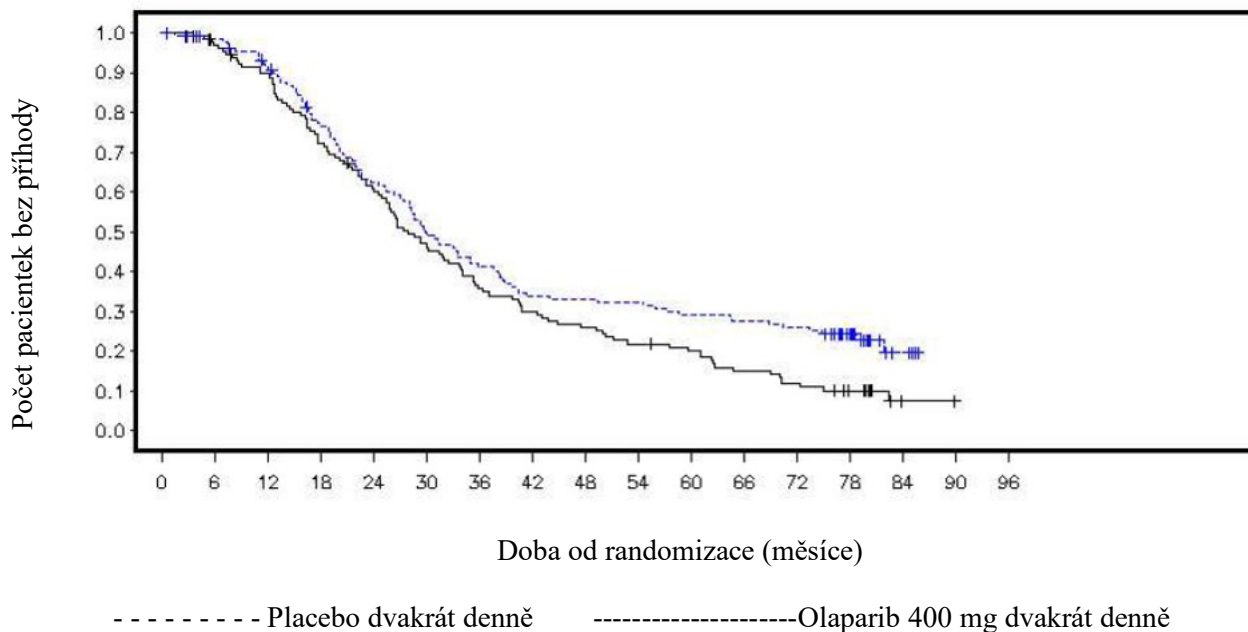
<sup>a</sup> Všechny pacientky zahrnují následující podskupiny: mutace *BRCA1/2*, *BRCA1/2wt/VUS* a *BRCA1/2* neznámého statusu (11 pacientek s neznámým statutem není uvedeno v tabulce jako zvláštní podskupina).

<sup>b</sup> HR = Poměr rizik. Hodnota < 1 preferuje olaparib. Analýza byla provedena za použití modelu Cox pro proporcionální rizika s proměnnými léčba, etnický původ, citlivost na platinu a odpověď na poslední léčbu platinou.

<sup>c</sup> Přibližně čtvrtina pacientek léčených placebem v podskupině s mutací BRCA (14/62; 22,6 %) byla následně léčena inhibitorem PARP.

OS celkové přežití; DCO ukončení sběru dat; CI interval spolehlivosti; TFST doba od randomizace do první následné terapie nebo úmrtí.

Obrázek 5 Studie 19: Kaplanova-Meierova křivka pro OS ve FAS (hodnocení zkoušejících při 79% úplnosti údajů) DCO 9. května 2016



Počet rizikových pacientek																	
136	129	117	97	79	62	52	43	42	41	37	35	33	21	4	0	0	Olaparib 400 mg 2x denně
129	122	112	90	75	57	44	37	32	27	24	18	14	9	1	0	0	Placebo

DCO ukončení sběru dat; FAS kompletní souhrn analýzy; OS celkové přežití

V době, kdy byla analýza PFS prováděna, byl medián trvání léčby 8 měsíců pro olaparib a 4 měsíce pro placebo. Většina pacientek zůstala na zahajovací dávce olaparibu 400 mg 2x denně. Výskyt přerušení užívání dávky, snížení dávky a přerušení léčby v důsledku nežádoucího účinku byl 34,6 %, resp. 25,7 %, resp. 5,9 %. Přerušení a snížení dávky se nejčastěji objevilo během prvních 3 měsíců léčby. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení nebo snížení dávky byly nauzea, anémie, zvracení, neutropenie a únava. Výskyt nežádoucích účinků anémie byl 22,8 % (CTCAE stupeň  $\geq 3$  7,4 %).

Údaje z Patient-reported outcome (PRO) neukazují rozdíl mezi skupinami pacientek léčenými olaparibem v porovnání s placebem, jak bylo hodnoceno zlepšením nebo zhoršením podle TOI a podle FACT-O total.

#### První linie udržovací léčby pokročilého HRD pozitivního karcinomu vaječníků

##### Studie PAOLA-1

Studie PAOLA-1 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie fáze III, která porovnávala účinnost a bezpečnost přípravku Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tablety] dvakrát denně) v kombinaci s bevacizumabem (15 mg/kg tělesné hmotnosti podávaný jednou za 3 týdny jako intravenózní infuze) ve srovnání s placebem a bevacizumabem v udržovací léčbě pokročilého (stádium III a IV podle FIGO) high-grade epitelového karcinomu vaječníků, vejcovodu nebo primárně peritoneálního karcinomu po ukončení první linie chemoterapie s bevacizumabem. Léčba bevacizumabem trvala celkem až 15 měsíců/22 cyklů, zahrnující trvání chemoterapie a udržovací léčby.

Studie randomizovala 806 pacientek (randomizace 2:1: 537 na olaparib/bevacizumab: 269 placebo/bevacizumab), které neměly žádné známky onemocnění po úplné chirurgické resekci nebo které měly úplnou odpověď (CR) nebo částečnou odpověď (PR) po dokončení první linie chemoterapie na bázi platiny plus bevacizumab. Pacientky podstoupily minimálně 4 a maximálně 9 cyklů, přičemž většina



pacientek (63 %) podstoupila 6 cyklů první linie chemoterapie na bázi platiny a taxanu, včetně minimálně 2 cyklů bevacizumabu v kombinaci se 3 posledními cykly chemoterapie. Medián počtu cyklů s bevacizumabem před randomizací byl 5. Pacientky byly stratifikovány podle výsledku léčby první linie (načasování, výsledku cytoreduktivní operace a odpovědi na chemoterapii na bázi platiny) a podle stavu *tBRCAm*, stanoveného prospektivním lokálním testováním. Pacientky pokračovaly v aplikaci bevacizumabu jako udržovací léčby a léčbu přípravkem Lynparza zahájily po minimálně 3 týdnech a maximálně 9 týdnech po ukončení poslední dávky chemoterapie. Léčba přípravkem Lynparza pokračovala až do progresse základního onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 2 let. Pacientky, které podle názoru ošetřujícího lékaře mohly mít další prospěch z pokračující léčby přípravkem Lynparza, mohly být léčeny déle než 2 roky.

Demografické údaje a základní charakteristiky v ITT populaci byly mezi oběma rameny dobře vyvážené a v podskupinách definovaných biomarkery podle *tBRCAm* (definováno prospektivně a retrospektivně), GIS a HRD (v této studii definováno kombinací obou biomarkerů). Celkový medián věku pacientek byl 61 let. Většina pacientek v obou ramenech měla výkonnostní stav ECOG 0 (70 %). Karcinom vaječníků byl primárním nádorem u 86 % pacientek. Nejběžnějším histologickým typem nádoru byl serózní karcinom (96 %) a endometrioidní histologie byla hlášena u 2 % pacientek. Většina pacientek byla diagnostikována ve stadiu IIIC podle FIGO (63 %). Všechny pacientky dostávaly první linii chemoterapie na bázi platiny a bevacizumab. Stav pacientek nebyl omezen výsledkem chirurgického zákroku, přičemž 63 % pacientek podstoupilo debulking chirurgický zákrok s úplnou cytoredukcí při zahájení léčby nebo během léčby a 37 % pacientek mělo reziduální makroskopické onemocnění. Třicet procent (30 %) pacientek v obou ramenech mělo při screeningu mutaci *tBRCAm*. Demografické údaje a výchozí charakteristiky v podskupinách biomarkerů byly konzistentní s charakteristikami v populaci ITT. V podskupině pozitivní na HRD mělo 65 % pacientek úplnou cytoredukcí a 35 % pacientek mělo reziduální makroskopické onemocnění. V celkové populaci pacientek zařazených do studie mělo 30 % pacientek v obou ramenech při screeningu místním testováním mutaci *tBRCAm* (škodlivá/patogenní mutace) a u 4 % pacientek nebyl stav mutace *BRCAm* znám. Retrospektivní analýza dostupných klinických vzorků byla provedena u 97 % pacientek, aby se potvrdil stav *tBRCAm* a vyšetřilo se skóre genomové nestability, jak je popsáno výše. U pacientek bez mutace *tBRCAm* mělo 29 % (19 % celkové populace) pozitivní GIS předem definovaný v této studii jako kombinované skóre  $\geq 42$ . Když byl kombinován stav mutace *tBRCAm* a pozitivní GIS, představovaly pacientky s HRD-pozitivním, HRD-negativním a HRD neznámým stavem nádoru 48 %, resp. 34 %, resp. 18 % celkové populace pacientek.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresse (PFS) definované jako čas od randomizace do progresse, stanovené hodnocením zkoušejícího podle „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1“ nebo do úmrtí. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly čas od randomizace do druhé progresse nebo úmrtí (PFS2), celkové přežití (OS), dobu od randomizace do první následné terapie nebo úmrtí (TFST) a kvalitu života související se zdravím (HRQoL). Tumor pacientek byl hodnocen podle RECIST 1.1 na začátku léčby a dále každých 24 týdnů (CT/MRI po 12 týdnech, pokud došlo ke klinické progresi nebo progresi podle CA 125) po dobu až 42 měsíců nebo do objektivní progresse podle radiologického vyšetření.

Studie splnila svůj primární cílový parametr v populaci ITT, tj. statisticky významné zlepšení PFS podle hodnocení zkoušejících pro olaparib/bevacizumab vs. placebo/bevacizumab (HR 0,59; 95% CI 0,49-0,72,  $p < 0,0001$  s mediánem 22,1 měsíce pro olaparib/bevacizumab vs. 16,6 měsíce pro placebo/bevacizumab). Tento výsledek byl v souladu s BICR analýzou PFS. Pacientky s pozitivními biomarkery (*tBRCAm*, GIS, pozitivní stav HRD definovaný jako *tBRCAm* a/nebo GIS pozitivní) dosáhly větší prospěch z léčby. Údaje o celkovém přežití nebyly v celkové populaci i podskupinách biomarkerů úplné.

V *tBRCAm* randomizované podskupině (241/806 pacientek) byl medián PFS v rameni olaparib/bevacizumab 37,2 měsíce vs. 22,0 měsíců v rameni placebo/bevacizumab (HR = 0,34; 95% CI 0,23; 0,51) a pro OS byl HR 0,66 (95% CI 0,37; 1,21).

Výsledky účinnosti v dalších podskupinách s biomarkery odvozené od retrospektivně analyzovaných vzorků nádorů jsou uvedeny v tabulce 7.

**Tabulka 7 Souhrn klíčových výsledků účinnosti u pacientek s pozitivním stavem snížené homologní rekombinace (HRD) definovaným mutací *tBRCAm* a/nebo GIS u pacientek s pokročilým karcinomem vaječníků ve studii PAOLA-1**

	<i>tBRCAm</i> <sup>*,c</sup>		GIS pozitivní <sup>*,d</sup>		HRD pozitivní <sup>*</sup>	
	(n=235)		(n=152)		(n=387)	
	olaparib/ bevacizumab	placebo/ bevacizumab	olaparib/ bevacizumab	placebo/ bevacizumab	olaparib/ bevacizumab	placebo/ bevacizumab
<b>PFS, posouzení zkoušejícího (46% úplnost údajů) DCO 22. března 2019<sup>a</sup></b>						
Počet událostí: celkový počet pacientů (%)	44/158 (28)	52/77 (68)	43/97 (44)	40/55 (73)	87/255 (34)	92/132 (70)
Medián času (měsíce)	37,2	18,8	28,1	16,6	37,2	17,7
HR (95%) CI <sup>b</sup>	0,28 (0,19; 0,42)		0,43 (0,28; 0,66)		0,33 (0,25; 0,45)	
<b>Průběžné PFS2, posouzení zkoušejících (30% úplnost údajů) DCO 22. března 2019</b>						
Počet událostí: celkový počet pacientů (%)	29/158 (18)	24/77 (31)	31/97 (32)	24/55 (44)	60/255 (24)	48/132 (36)
Medián času (měsíce)	NR	NR	37,8	28,6	NR	34,6
HR (95%) CI <sup>b</sup>	0,59 (0,34; 1,02)		0,64 (0,37; 1,10)		0,60 (0,41; 0,88)	
<b>Průběžné OS (23% úplnost údajů) DCO 30. září 2019</b>						
Počet událostí: celkový počet pacientů (%)	27/158 (17)	20/77 (26)	27/97 (28)	16/55 (29)	54/255 (21)	36/132 (27)
Medián času (měsíce)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
HR (95%) CI <sup>b</sup>	0,61 (0,34; 1,09)		0,88 (0,48; 1,67)		0,71 (0,47; 1,10)	

\* Předdefinovaná podskupina

<sup>a</sup> Na základě odhadů podle Kaplana-Meiera byl podíl pacientek bez progresu po 12, resp. 24 měsících 89 %, resp. 66 % pro olaparib/bevacizumab ve srovnání s 71 %, resp. 29 % pro placebo/bevacizumab.

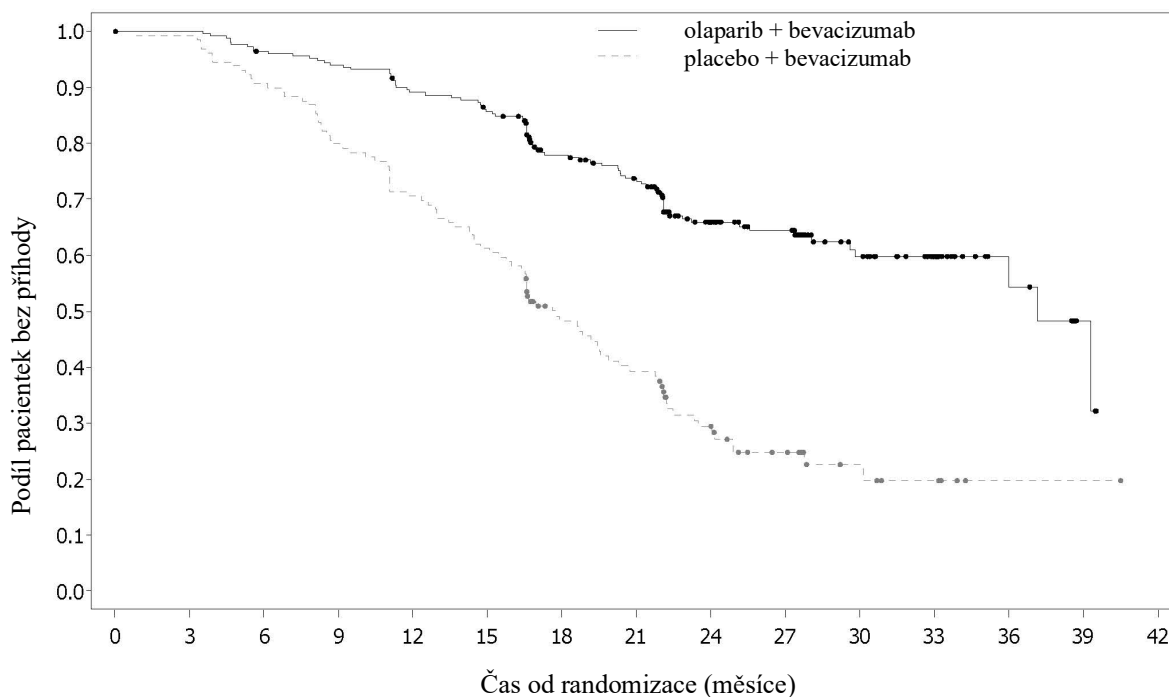
<sup>b</sup> Hodnota < 1 upřednostňuje olaparib. Analýza byla provedena za použití Coxova modelu poměru rizik stratifikovaných podle výsledku léčby první linie chemoterapie při screeningu a podle stavu *tBRCA* v laboratorním screeningu.

<sup>c</sup> Stav *tBRCAm* podle laboratoře Myriad

<sup>d</sup> Skóre nestability genomu (GIS) podle laboratoře Myriad  $\geq 42$  (předem stanovená hodnota cut-off)

CI interval spolehlivosti; HR poměr rizik; NR nebylo dosaženo

**Obrázek 6 PAOLA-1: Kaplanova-Meierova křivka PFS u pacientek s HRD pozitivním pokročilým karcinomem vaječníků ve studii PAOLA-1 (úplnost údajů 46 % - hodnocení zkoušejících)**



Čas od randomizace (měsíce)	olaparib + bevacizumab														
	255	252	242	236	223	213	169	155	103	85	46	29	11	3	0
	placebo + bevacizumab														
	132	128	117	103	91	79	54	44	28	18	8	5	1	1	0

### HER2-negativní metastazující karcinom prsu s mutací gBRCA1/2

#### *OlympiAD (Studie D0819C00003)*

V randomizované otevřené kontrolované studii fáze III (OlympiAD) byla studována bezpečnost a účinnost olaparibu u pacientů s HER2-negativním metastazujícím karcinomem prsu s mutací *gBRCA1/2*. V této studii bylo 302 pacientů s prokázanou škodlivou nebo suspektní škodlivou mutací *gBRCA* randomizováno v poměru 2:1 do ramene s přípravkem Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tablety] dvakrát denně) nebo do větve s chemoterapií podle volby lékaře (kapecitabin 42 %, eribulin 35 % nebo vinorelbin 17 %) do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti s mutací *BRCA1/2* byli identifikováni na základě lokálně provedených krevních testů na zárodečnou mutaci nebo centrálním vyšetřením v laboratořích Myriad. Pacienti byli rozděleni na základě: předchozí chemoterapie pro metastazující karcinom prsu (ano/ne), pozitivního hormonálního receptoru (HR) vs. triple negativního receptoru (TNBC), předchozí léčby karcinomu prsu deriváty platiny (ano/ne). Primárním cílovým parametrem byl PFS pomocí zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (BICR, blinded independent central review) podle RECIST 1.1. Sekundární cílové parametry zahrnovaly PFS2, OS, výskyt objektivní odpovědi (ORR) a HRQoL.

Pacienti museli být dříve léčeni antracyklinem, pokud nebyl kontraindikován, a taxanem v (neo)adjuvanci nebo pro generalizované onemocnění. Pacienti s HR+ (ER a/nebo PgR pozitivní) tumory museli podstoupit a progredovat na alespoň jedné hormonální léčbě (v adjuvanci nebo pro generalizované onemocnění) a nebo jejich onemocnění nebylo podle mínění ošetřujícího lékaře vhodné k hormonální léčbě. Předchozí léčba deriváty platiny byla povolena pro generalizované onemocnění za předpokladu, že nedošlo k progresi

onemocnění v průběhu léčby deriváty platiny a v (neo)adjuvantním protokolu za předpokladu, že poslední dávka byla podána nejméně 12 měsíců před randomizací. Nebyla povolena žádná předchozí léčba inhibitory PARP, včetně olaparibu.

Demografické údaje a základní charakteristiky byly obvykle dobře vyváženy mezi ramenem s olaparibem a ramenem s komparátory (viz tabulka 8).

Tabulka 8 Demografické údaje a základní charakteristiky pacientů ve studii OlympiAD

	<b>Olaparib 300 mg 2x denně n=205</b>	<b>Komparátor n=97</b>
<b>Věk - roky (medián)</b>	44	45
<b>Pohlaví (%)</b>		
Žena	200 (98)	95 (98)
Muž	5 (2)	2 (2)
<b>Rasa (%)</b>		
Běloši	134 (65)	63 (65)
Asiaté	66 (32)	28 (29)
Ostatní	5 (2)	6 (6)
<b>ECOG výkonnostní stav (%)</b>		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
<b>Celková klasifikace onemocnění</b>		
Metastazující	205 (100)	97 (100)
Lokálně pokročilé	0	0
<b>Nový metastazující karcinom prsu (%)</b>	26 (13)	12 (12)
<b>Status hormonálního receptoru (%)</b>		
HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)
<b>Typ mutace gBRCA (%)</b>		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 a gBRCA2	4 (2)	0
<b>≥ 2metastázy (%)</b>	159 (78)	72 (74)
<b>Lokalizace metastáz (%)</b>		
Pouze kosti	16 (8)	6 (6)
Jiné	189 (92)	91 (94)
<b>Měřitelné onemocnění podle BICR (%)</b>	167 (81)	66 (68)
<b>Progrese onemocnění v době randomizace (%)</b>	159 (78)	73 (75)
<b>Grading nádoru při diagnóze</b>		
Dobře diferencovaný (G1)	5 (2)	2 (2)
Středně diferencovaný (G2)	52 (25)	23 (24)
Špatně diferencovaný (G3)	108 (53)	55 (57)
Nediferencovaný (G4)	4 (2)	0
Nehodnotitelný (GX)	27 (13)	15 (16)
Údaj chybí	9 (4)	2 (2)
<b>Počet předchozích linií chemoterapie pro metastazující karcinom prsu (%)</b>		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)

2	57 (28)	24 (25)
<b>Předchozí léčba deriváty platiny (%)</b>	55 (27)	21 (22)
Pouze v (neo)adjuvanci	12 (6)	6 (6)
Pouze pro generalizované onemocnění	40 (20)	14 (14)
V (neo)adjuvanci a pro generalizované onemocnění	3 (1)	1 (1)
<b>Předchozí léčba antracykliny</b>		
V (neo)adjuvanci	169 (82)	76 (78)
Pro generalizované onemocnění	41 (20)	16 (17)
<b>Předchozí léčba taxany</b>		
V (neo)adjuvanci	146 (71)	66 (68)
Pro generalizované onemocnění	107 (52)	41 (42)
<b>Předchozí léčba antracykliny a taxany</b>	204 (99,5)	96 (99)

Inhibitor PARP jako následnou léčbu dostávalo 0,5 %, resp. 8 % pacientů v rameni s olaparibem, resp. v rameni s komparátory, derivát platiny jako následnou léčbu pak 29 %, resp. 42 % pacientů.

Bylo prokázáno statisticky významné zlepšení PFS, primární cílový parametr účinnosti u pacientů léčených olaparibem ve srovnání s pacienty v rameni s komparátorem (viz tabulka 9 a obrázek 7).

Tabulka 9 Souhrn klíčových zjištění účinnosti u pacientů s HER2-negativním metastazujícím karcinomem prsu s mutací *gBRCA1/2* ve studii OlympiAD

	<b>Olaparib 300 mg 2x denně</b>	<b>Chemoterapie</b>
<b>PFS (77% úplnost údajů) – DCO 9. prosinec 2016</b>		
Počet příhod: Celkový počet pacientů (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Medián času (měsíce) (95% CI)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
HR (95% CI)	0,58 (0,43-0,80)	
Hodnota p (2stranná) <sup>a</sup>	p=0,0009	
<b>PFS2 (65% úplnost údajů) - DCO 25. září 2017<sup>b</sup></b>		
Počet příhod: Celkový počet pacientů (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Medián času (měsíce) (95% CI)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
HR (95% CI)	0,55 (0,39-0,77)	
Hodnota p (2stranná) <sup>a</sup>	p=0,0005	
<b>OS (64% úplnost údajů) – DCO 25. září 2017</b>		
Počet příhod: Celkový počet pacientů (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Medián času (měsíce) (95% CI)	19,3 (17,2-21,6) <sup>c</sup>	17,1 (13,9-21,9)
HR (95% CI)	0,90 (0,66-1,23)	
Hodnota p (2stranná) <sup>a</sup>	p=0,5131	

<b>Potvrzený ORR – DCO 9. prosinec 2016</b>		
Počet objektivních responderů:	87:167 (52) <sup>d</sup>	15:66 (23)
Celkový počet pacientů s hodnotitelným onemocněním (%)		
95% CI	44,2-59,9	13,3-35,7
<b>DOR – DCO 9. prosinec 2016</b>		
Medián, měsíce (95% CI)	6,9 (4,2; 10,2)	7,9 (4,5; 12,2)

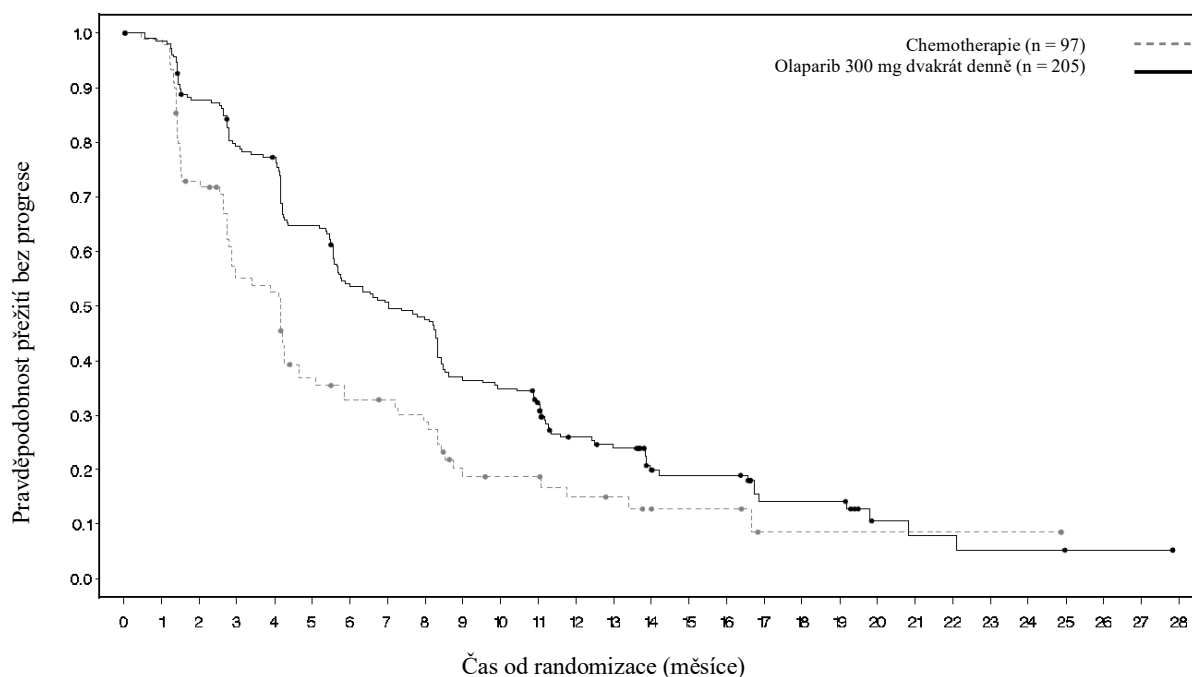
<sup>a</sup> Na základě log-rank testu.

<sup>b</sup> Post-hoc analýza.

<sup>c</sup> Medián doby sledování u cenzorovaných pacientů byl 25,3 měsíce u olaparibu vs. 26,3 měsíců u komparátoru.

<sup>d</sup> Potvrzené odpovědi (podle BICR) byly definovány jako zaznamenaná CR/PR odpověď, potvrzená opakovaným zobrazením nejméně 4 týdny po návštěvě, kdy byla odpověď poprvé pozorována. V rameni s olaparibem mělo 8 % pacientů s měřitelným onemocněním kompletní odpověď vs. 1,5 % pacientů v rameni s komparátorem; 74/167 (44 %) pacientů v rameni s olaparibem mělo částečnou odpověď vs. 14/66 (21 %) pacientů v rameni s chemoterapií. V podskupině pacientů s TNBC bylo potvrzené ORR 48 % (41/86) v rameni s olaparibem a 12 % (4/33) v rameni s komparátorem. V podskupině pacientů s HR+ bylo potvrzené ORR 57 % (46/81) v rameni s olaparibem a 33 % (11/33) v rameni s komparátorem. CI interval spolehlivosti; DOR trvání odpovědi; DCO ukončení sběru údajů; HR poměr rizik; HR+ pozitivní hormonální receptor, ORR výskyt objektivní odpovědi; OS celkové přežití; PFS přežití bez progresse; PFS2 čas do druhé progresse nebo úmrtí, TNBC triple negativní karcinom prsu.

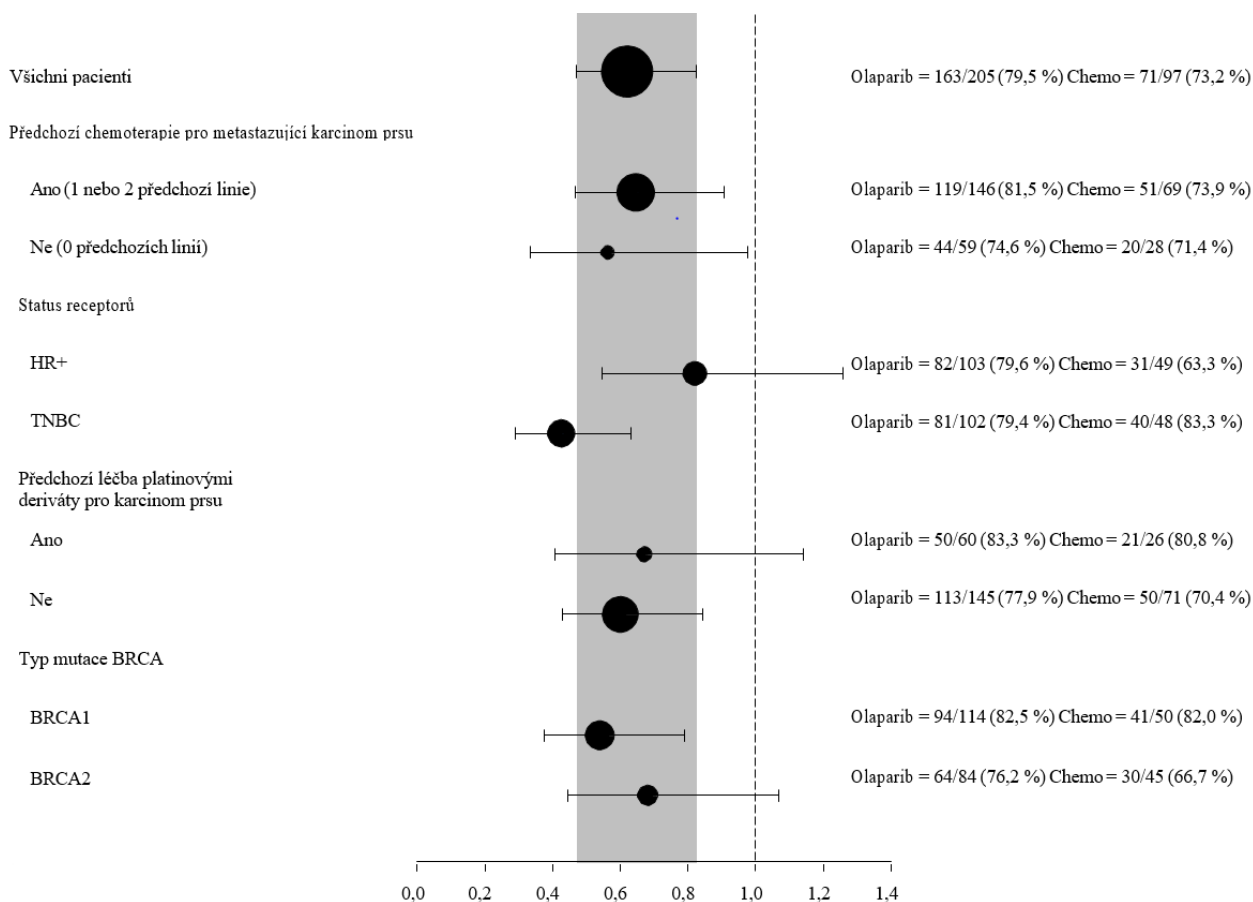
Obrázek 7 Studie OlympiAD: Kaplanova-Meierova křivka BICR PFS u pacientů HER2-negativním metastazujícím karcinomem prsu s mutací *gBRCA1/2* (77% úplnost údajů) DCO 9. prosinec 2016



Počet rizikových pacientů																													
Olaparib 300 mg tablety dvakrát denně																													
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	
Chemotherapie																													
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

Ve všech předem definovaných podskupinách pacientů byly pozorovány konzistentní výsledky (viz obrázek 8). Analýza podskupin ukázala prospěch z léčby olaparibem pro PFS vs. komparátor u TNBC (HR 0,43; 95% CI: 0,29-0,63; n=152) a u podskupin pacientů HR+ (HR 0,82; 95 % CI: 0,55-1,26; n=150).

Obrázek 8 PFS (BICR), stromový graf (forest plot) v předem definovaných podskupinách

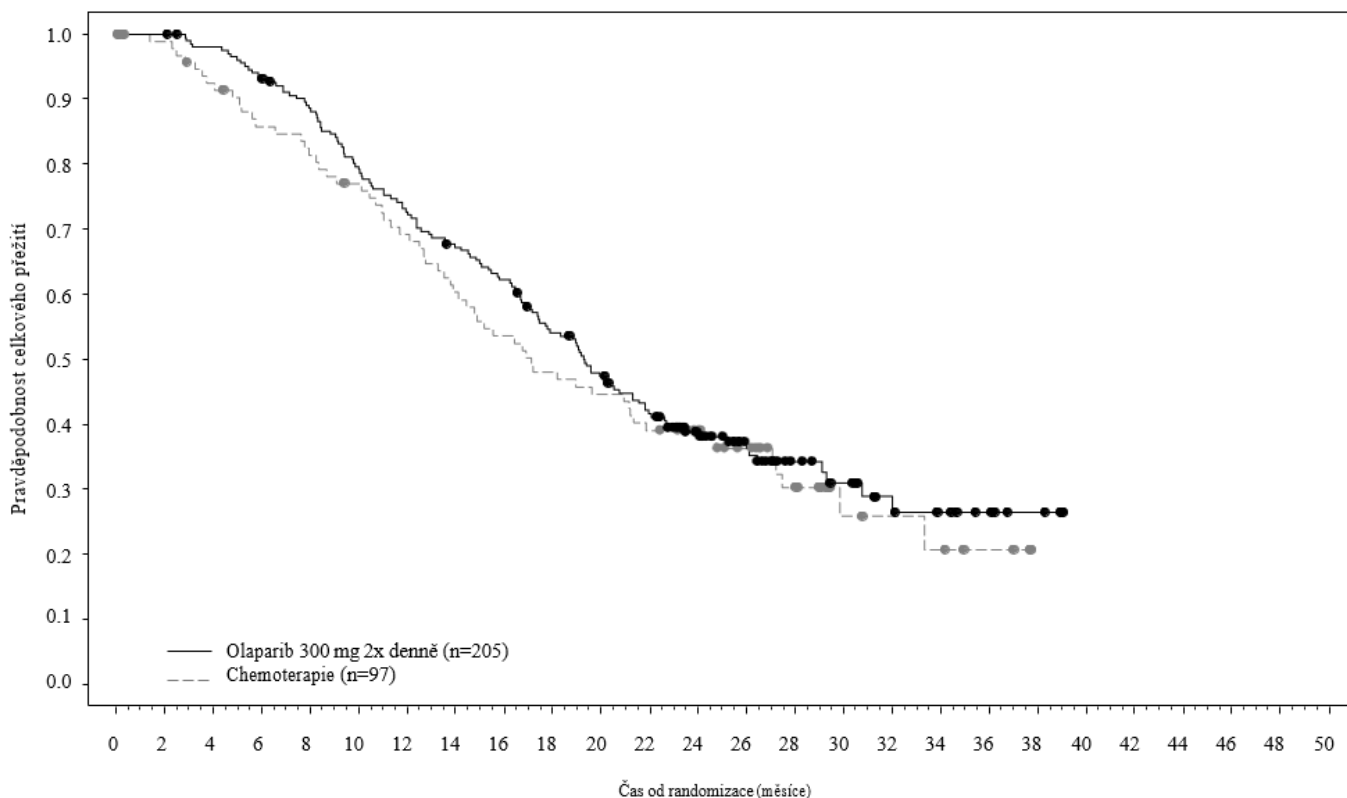


V post-hoc analýze podskupin pacientů, kteří neprogredovali na jiné chemoterapii než derivátech platiny, byl medián PFS v rameni s olaparibem (n=22) 8,3 měsíce (95% CI 3,1-16,7), resp. 2,8 měsíce (95% CI 1,4-4,2) v rameni s chemoterapií (n=16) s HR 0,54 (95% CI 0,24-1,23). Nicméně počet pacientů je příliš omezený, aby mohly být vyvozeny doporučující závěry o účinnosti v této podskupině.

Bylo randomizováno sedm pacientů mužského pohlaví (5 olaparib a 2 komparátor). V době analýzy PFS měl 1 pacient potvrzenou částečnou odpověď s dobou trvání odpovědi 9,7 měsíce v rameni s olaparibem. V rameni s komparátorem nebyly žádné potvrzené odpovědi.

Obrázek 9 OlympiAD: Kaplanova-Meierova křivka OS u pacientů HER2-negativním metastazujícím karcinomem prsu s mutací *gBRCA1/2* (64% úplnost údajů) DCO 25. září 2017





Počet rizikových pacientů:

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

Analýza OS u pacientů bez předchozí chemoterapie pro metastazující karcinom prsu prokázala prospěch u těchto pacientů s HR 0,45 (95% CI 0,27-0,77), zatímco pro další léčebné linie překročila hodnota HR 1.

#### Udržovací léčba po první linii léčby metastazujícího adenokarcinomu pankreatu se zárodečnou mutací BRCA: Studie POLO

V randomizované (3:2), dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické klinické studii byla hodnocena bezpečnost a účinnost udržovací léčby olaparibem u 154 pacientů se zárodečnými mutacemi *BRCA1/2*, kteří měli metastazující adenokarcinom pankreatu. Pacienti užívali přípravek Lynparza v dávce 300 mg (2 x 150 mg tablety) dvakrát denně (n=92) nebo placebo (n=62) až do radiologicky potvrzené progresy onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Pacienti nesměli progredovat v průběhu chemoterapie na bázi platiny v první linii léčby a museli podstoupit minimálně 16 týdnů kontinuální léčbu platinou, která mohla být kdykoliv poté přerušena z důvodu nepřijatelné toxicity, zatímco ostatní léčivé přípravky byly dále podávány podle plánovaného režimu nebo až do nepřijatelné toxicity další složky/dalších složek. Pacienti, kteří tolerovali kompletní režim chemoterapie na bázi platiny až do progresy, nebyly do této studie zahrnuti. Udržovací léčba byla zahájena 4 až 8 týdnů po podání poslední dávky chemoterapie v první linii, pokud nebyla pozorována progresy a pokud všechny projevy toxicity z předchozí protinádorové léčby odezněly na CTCAE stupně 1, s výjimkou alopecie, periferní neuropatie stupně 3 a Hgb  $\geq$  9 g/dl.

Tricet jedna procent (31 %) pacientů se zárodečnými mutacemi *BRCA1/2* bylo identifikováno z předchozích výsledků lokálních testů a 69 % pacientů pomocí centrálního testování. V rameni s olaparibem mělo 32 % pacientů zárodečnou mutaci *BRCA1*, 64 % pacientů mělo zárodečnou mutaci *BRCA2* a 1 % pacientů mělo obě zárodečné mutace *BRCA1* i *BRCA2*. V rameni s placebem mělo 26 % pacientů zárodečnou mutaci *BRCA1*, 73 % pacientů mělo zárodečnou mutaci *BRCA2* a žádný pacient neměl obě zárodečné mutace *BRCA1* a *BRCA2*. Mutace *BRCAm* byla potvrzena centrálním testováním u všech pacientů identifikovaných pomocí předchozích výsledků lokálních testů, pokud byly odeslány. Devadesát osm procent (98 %) pacientů mělo

potvrzenou škodlivou mutaci a 2 % pacientů mělo suspektní škodlivou mutaci. Velké přeskupení genů *BRCAl/2* bylo zjištěno u 5,2 % (8/154) randomizovaných pacientů.

Demografické údaje a základní charakteristiky byly obecně dobře vyváženy mezi ramenem s olaparibem a s placebem. Medián věku byl v obou ramenech 57 let; 30 % pacientů v rameni s olaparibem bylo ve věku  $\geq 65$  let ve srovnání s 20% v rameni s placebem. Padesát osm procent (58 %) pacientů v rameni s olaparibem a 50 % pacientů v rameni s placebem byli muži. V rameni s olaparibem bylo 89 % pacientů bělošské rasy a 11 % pacientů jiné nežbělošské rasy, v rameni s placebem bylo 95 % pacientů bělošské rasy a 5 % jiné než bělošské rasy v rameni s placebem. Většina pacientů měla výkonnostní stav podle ECOG 0 (71 % v rameni s olaparibem, resp. 61 % v rameni s placebem). V souhrnu se metastázy před chemoterapií vyskytovaly v játrech v 72 %, v plicích v 10 % a v dalších místech v 50 %. Medián doby od první diagnózy do randomizace v obou ramenech byl 6,9 měsíce (rozmezí 3,6 až 38,4 měsíce).

Celkově dostalo 75 % pacientů FOLFIRINOX s mediánem 9 cyklů (rozmezí 4-61), 8 % pacientů dostalo FOLFOX nebo XELOX, 4 % pacientů dostala GEMOX a 3 % pacientů dostala gemcitabin plus cisplatina; zbývajících 10 % pacientů dostalo jiné režimy chemoterapie. Trvání první linie chemoterapie u metastazujícího onemocnění bylo 4 až 6 měsíců,  $> 6$  až  $< 12$  měsíců resp.  $\geq 12$  měsíců u 77 %, 19 % a 4 % pacientů v rameni s olaparibem, resp. 80 %, 16 % a 3 % v rameni s placebem s obdobím přibližně 1 měsíce od podání poslední dávky složky (složek) první linie chemoterapie do zahájení studijní léčby v obou ramenech. Nejlepší odpovědi při první linii chemoterapie byla úplná odpověď u 7 % pacientů na olaparibu, resp. 5 % pacientů na placebo, částečná odpověď u 44 % pacientů na olaparibu, resp. 44 % pacientů na placebo a 49 % pacientů na olaparibu, resp. 50 % pacientů na placebo mělo stabilní onemocnění. Při randomizaci bylo měřitelné onemocnění hlášeno u 85 %, resp. 84 % pacientů v rameni s olaparibem, resp. placebem. Medián doby od zahájení první linie chemoterapie na bázi platiny po randomizaci byl 5,7 měsíce (rozmezí 3,4 až 33,4 měsíce).

V době DCO zůstávalo 33 % pacientů ve skupině léčené olaparibem, resp. 13 % pacientů ve skupině na placebo na studijní léčbě. Čtyřicet devět procent (49 %) pacientů v rameni s olaparibem, resp. 74 % v rameni s placebem, dostalo následnou léčbu. Čtyřicet dva procent (42 %) pacientů v rameni s olaparibem, resp. 55 % v rameni s placebem, dostávalo jako následnou léčbu platinový derivát. Jedno procento (1 %) pacientů v rameni s olaparibem, resp. 15 % v rameni s placebem, dostalo jako následnou léčbu inhibitor PARP. Z 33 (36 %) a 28 (45 %) pacientů, kteří podstoupili první následnou léčbu deriváty platiny, bylo v rameni s olaparibem, resp. v rameni s placebem, hlášeno stabilní onemocnění u 8, resp. 6 pacientů, zatímco léčebná odpověď byla zaznamenána u 1, resp. 2 pacientů.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (PFS), definované jako čas od randomizace do progresu stanovené BICR s použitím kritérií pro vyhodnocení odpovědi u solidních nádorů podle (RECIST) 1.1 upravených pro hodnocení pacientů bez prokázání onemocnění nebo úmrtí. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly celkové přežití (OS), dobu od randomizace do druhé progresu nebo úmrtí (PFS2), doba od randomizace do první následné protinádorové terapie nebo úmrtí (TFST), výskyt objektivní odpovědi (ORR), trvání odpovědi (DoR), výskyt odpovědi, doba do odpovědi a kvalitu života související se zdravím (HRQoL).

Studie prokázala statisticky významné zlepšení PFS pro olaparib ve srovnání s placebem (tabulka 10). Hodnocení parametru PFS pomocí BICR bylo v souladu s hodnocením zkoušejícího.

Při intermin analýze OS (úplnost údajů 46 %) bylo HR 0,91 (95% CI 0,56-1,46;  $p = 0,6833$ ; medián 18,9 měsíce pro olaparib vs. 18,1 měsíce pro placebo), což nedosahovalo statistické významnosti. HR pro PFS2 (47% úplnost údajů, není kontrolováno na multiplicitu) byl 0,76 (95% CI 0,46-1,23;  $p = 0,25597$ ; medián 13,2 měsíce pro olaparib vs. 9,2 měsíců pro placebo).

Tabulka 10 Výsledky účinnosti u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu se zárodečnou mutací *BRCA* ve studii POLO (BICR, DCO 15. ledna 2019)

	<b>Olaparib 300 mg</b>	<b>Placebo</b>
--	------------------------	----------------

<b>2x denně</b>		
<b>PFS (68% úplnost údajů)<sup>a,b</sup></b>		
Počet událostí: Celkový počet pacientů (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Medián času, měsíce (95 % CI)	7,4 (4,14-11,01)	3,8 (3,52-4,86)
HR (95% CI) <sup>c,d</sup>	0,53 (0,35-0,82)	
Hodnota p (2stranná)	p=0,0038	
<b>ORR</b>		
Počet objektivně odpovídajících: celkový počet pacientů s měřitelným onemocněním v úvodu (%)	18:78 (23,1)	6:52 (11,5)
Úplná odpověď (%)	2 (2,6)	0
Částečná odpověď (%)	16 (20,5)	6 (11,5)
<b>DoR</b>		
Medián času (měsíce) (95% CI)	24,9 (14,75-NC)	3,7 (2,10-NC)

<sup>a</sup> Na základě Kaplanovy-Meierovy křivky byl podíl pacientů, kteří byli ve 12. a 24. měsíci naživu a bez progresu, 34 % a 22 % pacientů na olaparibu vs. 15 % a 10 % na placebo.

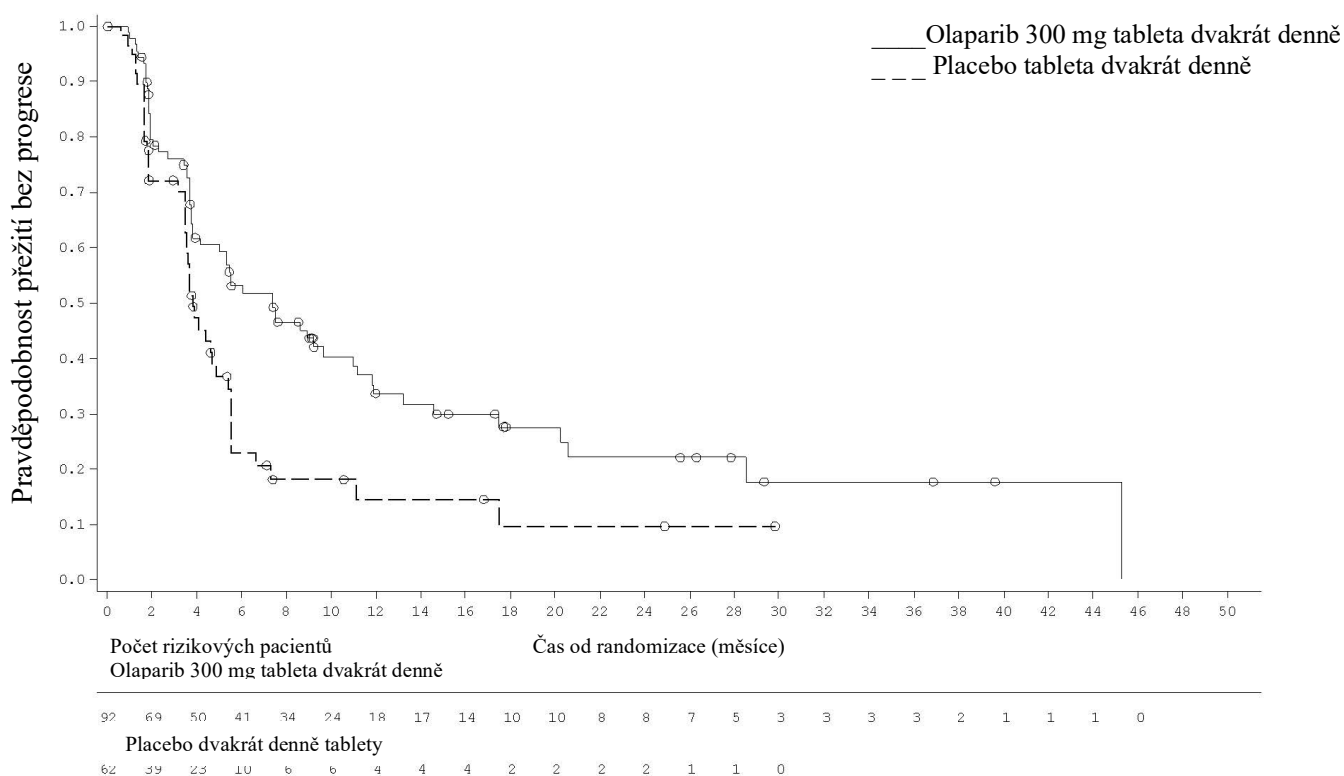
<sup>b</sup> U PFS byl medián doby sledování cenzorovaných pacientů 9,1 měsíce v rameni s olaparibem a 3,8 měsíce v rameni s placebem. U OS byl medián sledování cenzorovaných pacientů v rameni s olaparibem 13,4 měsíce a v rameni s placebem 12,5 měsíce.

<sup>c</sup> Hodnota  $A < 1$  upřednostňuje olaparib.

<sup>d</sup> Analýza byla provedena na základě log-rank testu.

CI interval spolehlivosti; HR poměr rizik; NC nelze vypočítat; ORR výskyt objektivní odpovědi; PFS přežití bez progresu.

Obrázek 10 POLO: Kaplanova-Meierova křivka PFS pro pacienty s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu se zárodečnou mutací *BRCA* (68% úplnost údajů-BICR, DCO 15. ledna 2019)



*BRCA1/2* mutovaný metastazující kastročně rezistentní karcinom prostaty: Studie PROfound

Byla studována bezpečnost a účinnost olaparibu u mužů s metastazujícím kastročně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) v randomizované otevřené multicentrické studii fáze III, která hodnotila účinnost přípravku Lynparza ve srovnání s komparátorem NHA ([nová hormonální látka] enzalutamid nebo abirateron-acetát) podle výběru zkoušejícího.

Pacienti byli zařazeni do studie, jestliže došlo k progresi onemocnění na předchozí léčbě NHA pro metastatický karcinom prostaty a/nebo CRPC. Pro zařazení do kohorty A museli mít pacienti škodlivou nebo podezřelou na škodlivou mutaci genů *BRCA1* nebo *BRCA2*. Pacienti s mutacemi *ATM* byli také randomizováni do kohorty A, ale u této podskupiny pacientů nebylo možné prokázat pozitivní poměr přínosů a rizik. Pacienti s mutacemi v jiných genech byli randomizováni do kohorty B.

V této studii bylo randomizováno 387 pacientů v poměru 2:1 do ramene s olaparibem (300 mg [2 x 150 mg tableta] dvakrát denně) nebo do ramene s komparátorem. V kohortě A bylo 245 pacientů (162 na olaparibu a 83 na komparátoru) a v kohortě B bylo 142 pacientů (94 na olaparibu a 48 na komparátoru). Pacienti byli stratifikováni podle předchozího užívání taxanu a prokázaného měřitelného onemocnění. Léčba pokračovala až do progresu onemocnění. Pacienti randomizovaní do ramene s komparátorem dostali možnost přejít na olaparib po potvrzené radiologické progresi pomocí BICR. Pacienti s *BRCA1m*, *BRCA2m* detekovanými v nádorech byli zařazeni na základě prospektivního centrálního testování, s výjimkou 3 pacientů zařazených na základě výsledku lokálního testu. Ze 160 pacientů s mutací *BRCA1* nebo *BRCA2* ve studii PROfound bylo 114 pacientů zpětně testováno, aby se zjistilo, zda daná mutace *BRCA1/2* byla germinální nebo somatická. U těchto pacientů bylo ze zárodečného vzorku krve identifikováno 63 mutací *BRCA1/2*, a proto bylo stanoveno, že mají germinální původ. Zbývajících 51 pacientů nemělo identifikovanou mutaci *BRCA1/2* ze zárodečného vzorku krve, a proto byly mutace *BRCA1/2* stanoveny jako somatické. U zbývajících 46 pacientů nebyl somatický nebo germinální původ mutace znám.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky hodnot byly v kohortě A obecně dobře vyvážené mezi rameny s olaparibem a s komparátorem u pacientů s mutací *BRCA1/2*. Medián věku byl 68 let v ramenu s olaparibem a 67 let v ramenu s komparátorem. Předchozí léčba v rameni s olaparibem zahrnovala u 71 % pacientů taxan, u 41 % pacientů enzalutamid, u 37 % pacientů abirateron-acetát a u 20 % pacientů enzalutamid a abirateron-acetát. Předchozí léčba v rameni s komparátorem zahrnovala u 60 % pacientů taxan, u 50 % pacientů enzalutamid, u 36 % pacientů abirateron-acetát a u 14 % pacientů enzalutamid a abirateron-acetát. Padesát osm procent (58 %) pacientů v rameni s olaparibem a 55 % pacientů v rameni s komparátorem mělo při vstupu do studie měřitelné onemocnění. Podíl pacientů s kostními, lymfatickými, respiračními a jaterními metastázami byl 89 %, resp. 62 %, resp. 23 %, resp. 17 % v rameni s olaparibem a 86 %, resp. 71 %, resp. 16 %, resp. 17 % v rameni s komparátorem. Většina pacientů v obou léčebných ramenech měla ECOG 0 nebo 1 (93 %). Výchozí hodnota bolesti (nejsilnější bolest BPI-SF) byla 0-2 (52 %), 2-3 (10 %) nebo > 3 (34 %) v rameni s olaparibem a 0-2 (45 %), 2-3 (7 %) nebo > 3 (45 %) v rameni s komparátorem. Medián výchozí hodnoty PSA byl 57,48 µg/l v rameni s olaparibem, resp. 103,95 µg/l v rameni s komparátorem.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez radiologické progresu (rPFS) v kohortě A stanovené pomocí BICR podle RECIST 1.1 (měkká tkáň) a podle „Prostate Cancer Working Group (PCWG3)“ (kost). Klíčové sekundární cílové parametry zahrnovaly potvrzený výskyt objektivní odpovědi (ORR) pomocí BICR, rPFS pomocí BICR, dobu do progresu bolesti (TTP) a celkové přežití (OS).

Studie prokázala statisticky významné zlepšení parametru rPFS pomocí BICR a celkového přežití (OS) pro olaparib vs. komparátor v kohortě A.

Výsledky pro pacienty s mutacemi *BRCA1/2* jsou uvedeny v tabulce 11. U pacientů s mutací *BRCA1/2m* došlo ke statisticky významnému zlepšení rPFS pomocí BICR u olaparibu ve srovnání s pacienty v rameni NHA podle výběru zkoušejícího. Konečná analýza OS ukázala nominálně statisticky významné zlepšení OS u pacientů s mutací *BRCA1/2m* randomizovaných do ramene s přípravkem Lynparza vs. komparátor.

Tabulka 11 Souhrn klíčových výsledků účinnosti u pacientů s mutací *BRCA1/2* mCRPC ve studii PROfound

	Olaparib 300 mg bd (n=102)	Výběr NHA zkoušejícím (n=58)
<b>rPFS podle BICR<sup>a,b,c</sup> DCO 4. června 2019</b>		
Počet událostí/celkový počet pacientů (%)	62/102 (61) <sup>c</sup>	51/58 (88) <sup>c</sup>
Medián rPFS (95% CI) [měsíce]	9,8 (7,6; 11,3)	3,0 (1,8; 3,6)
HR (95% CI) <sup>d</sup>	0,22 (0,15; 0,32)	
<b>Confirmed ORR by BICR<sup>a</sup></b>		
Počet objektivních respondentů/celkový počet pacientů s měřitelným onemocněním ve výchozí hodnotě (%)	25/57 (44)	0/33 (0)
Odds ratio (95% CI)	NC (NC, NC)	
<b>OS<sup>a</sup> DCO 20. března 2020<sup>c</sup></b>		
Počet událostí/celkový počet pacientů (%)	53/102 (52)	41/58 (71)
Medián OS (95% CI) [měsíce]	20,1 (17,4; 26,8)	14,4 (10,7; 18,9)
HR (95% CI)	0,63 (0,42; 0,95)	

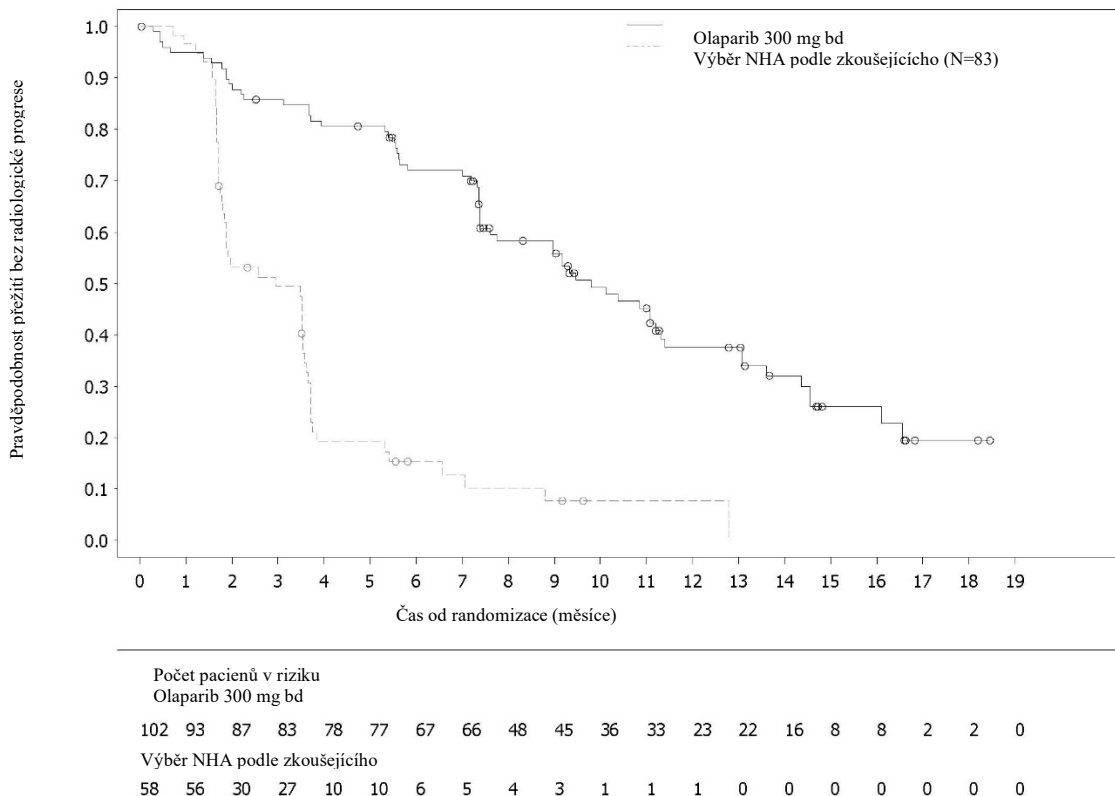
<sup>a</sup> Nebyla provedena kontrola multiplicity

<sup>b</sup> rPFS 71% zralost údajů

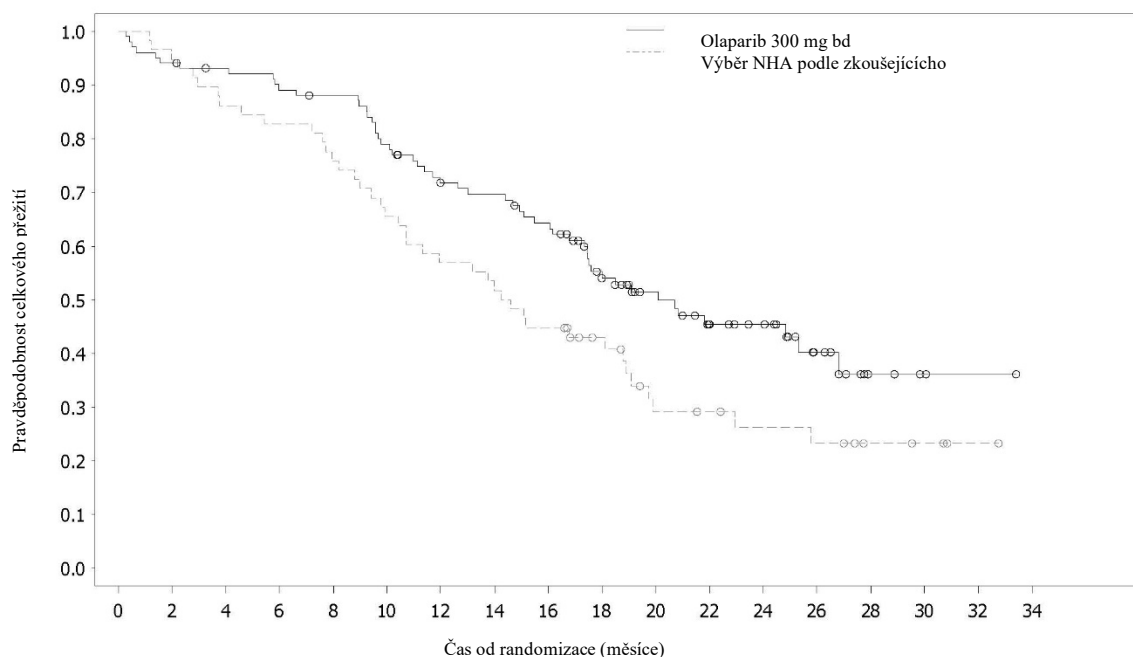
<sup>c</sup> HR a CI byly vypočteny za použití Coxova modelu poměru rizik, který obsahuje termíny pro léčbu, faktor a léčbu podle interakce faktoru.

bd dvakrát denně; Blinded independent central review BICR; interval spolehlivosti CI; poměr rizik HR; nevypočitatelné NC; nová hormonální látka NHA; výskyt objektivní odpovědi ORR; celkové přežití OS; přežití bez radiologické progresy rPFS;

**Obrázek 11 Kohorta A: Kaplanova-Meierova křivka rPFS (podle BICR)**



**Obrázek 12 pacienti s mutací *BRCA1/2*m: Kaplanova-Meierova křivka OS**



Počet pacientů v riziku	
Olaparib 300 mg bd	
102	96 93 89 87 78 68 66 60 46 35 27 22 12 4 2 1 0
Výběr NHA podle zkoušejícího	
58	55 50 48 44 38 33 30 26 20 12 11 9 8 5 3 1 0

## Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lynparza u všech podskupin pediatrické populace v indikaci ovariálního karcinomu (s výjimkou rhabdomyosarkomu a nádorů ze zárodečných buněk). (Informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika olaparibu při dávkování 300 mg ve formě tablet je charakterizována zdánlivou plazmatickou clearance přibližně 7 l/h, zdánlivým distribučním objemem přibližně 158 l a terminálním plazmatickým poločasem 15 hodin. Po opakovaném podávání byl pozorován akumulací poměr AUC 1,8 a PK se jevílo být v malém rozsahu závislé na čase.

### Absorpce

Po perorálním podání olaparibu ve formě tablet (2 x 150 mg) dochází k rychlé absorpci a mediánu plazmatické koncentrace je obvykle dosaženo za 1,5 hodiny po podání.

Současné užití s potravou zpomalovalo rychlost vstřebávání ( $t_{max}$  opožděno o 2,5 hodiny a hodnota  $C_{max}$  se snížila přibližně o 21 %), ale významně neovlivnilo rozsah absorpce olaparibu (zvětšení AUC o 8 %). Z tohoto důvodu může být přípravek Lynparza užíván nezávisle na jídle (viz bod 4.2).

### Distribuce

V podmínkách *in vitro* při klinicky relevantních koncentracích 10  $\mu\text{g/ml}$ , což je přibližná hladina  $C_{max}$ , je vazba olaparibu na proteiny přibližně 82 %.

V podmínkách *in vitro* je vazba olaparibu na plazmatické proteiny závislá na dávce; při koncentraci 1  $\mu\text{g/ml}$  je frakce vázaného olaparibu přibližně 91 % a snižuje se na 82 % při 10  $\mu\text{g/ml}$ , resp. na 70 % při 40  $\mu\text{g/ml}$ .

V roztocích purifikovaných proteinů je frakce olaparibu vázaného na albumin přibližně 56 % a je nezávislá na koncentraci olaparibu. Při použití stejného testu byla frakce vázaného olaparibu na kyselý alfa-1 glykoprotein 29 % při koncentraci 10 µg/ml s tendencí ke snižování vázané frakce při vyšších koncentracích.

#### Biotransformace

Bylo prokázáno, že za metabolismus olaparibu jsou v prostředí *in vitro* primárně zodpovědné CYP3A4/5 (viz bod 4.5).

Po perorálním podávání <sup>14</sup>C-olaparibu pacientkám tvořil nezměněný olaparib většinu cirkulující radioaktivity v plazmě (70 %) a byl hlavní složkou nalezenou jak v moči, tak ve stolici (15 %, resp. 6 % dávky). Olaparib podléhá intenzivnímu metabolismu. Hlavní část metabolismu probíhá jako oxidační reakce s tvorbou množství látek, které následně podléhají konjugaci s kyselinou glukuronovou nebo kyselinou sírovou. V plazmě, moči a stolici bylo detekováno až 20, resp. 37, resp. 20 metabolitů, přičemž většina z nich představovala méně než 1 % podané dávky. 3-hydroxy-piperazin s otevřeným kruhem a dva monooxygenované metabolity (každý přibližně 10 %) tvořily většinu cirkulujících látek, přičemž jeden z těchto monooxygenovaných metabolitů byl rovněž hlavním metabolitem obsaženým v exkretech (tvořil 6 % radioaktivity moči, resp. 5 % radioaktivity stolice).

V podmínkách *in vitro* vyvolává olaparib malou/nebo žádnou inhibici UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 nebo CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 nebo 2E1 a nepředpokládá se, že má klinicky významný inhibiční vliv na tyto CYP enzymy v závislosti na čase. Olaparib inhibuje UGT1A1 v podmínkách *in vitro*, ovšem PBPK simulace předpokládají, že tato inhibice nemá klinický význam. V podmínkách *in vitro* je olaparib substrátem efluxního transportéru P-gp, je však nepravděpodobné, že jde o klinicky závažnou interakci (viz bod 4.5).

Údaje získané v podmínkách *in vitro* rovněž prokázaly, že olaparib není substrátem pro OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP nebo MRP2 a není ani inhibitorem OATP1B3, OAT1 nebo MRP2.

#### Eliminace

Po aplikaci jednotlivé dávky <sup>14</sup>C-olaparibu se během 7denního období vyloučilo přibližně 86 % podané dávky radioaktivity a to přibližně 44 % močí a přibližně 42 % stolicí. Většina látky se vyloučila ve formě metabolitů.

#### Zvláštní populace

Populační farmakokinetické analýzy prokázaly, že věk pacienta, pohlaví, tělesná hmotnost, umístění tumoru nebo rasa (zahrnující bělochy a Japonce) nejsou významnými kovariačními faktory.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) se hodnota AUC zvýšila o 24 % a hodnota C<sub>max</sub> o 15 % v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky přípravku Lynparza.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) se hodnota AUC zvýšila o 44 % a hodnota C<sub>max</sub> o 26 % v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje upravit dávku (viz bod 4.2).

Nejsou dostupné údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stadiu renální nemoci (clearance kreatininu < 30 ml/min).

#### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Childova-Pughova klasifikace A), se hodnota AUC zvýšila o 15 % a hodnota C<sub>max</sub> o 13 % a u pacientů se středně těžkou poruchou jater (Childova-Pughova klasifikace B), se hodnota AUC zvýšila o 8 % a hodnota C<sub>max</sub> se snížila o 13 % ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky přípravku

Lynparza (viz bod 4.2). Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater (Childova-Pughova klasifikace C).

#### Pediatrická populace

Studie zaměřené na farmakokinetiku olaparibu nebyly u dětí provedeny.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Toxicita po opakovaném podání

Ve studiích toxicity po opakovaném podání potkanům a psům po dobu až 6 měsíců byly denní dávky olaparibu dobře snášeny. Hlavním primárním cílovým orgánem postiženým toxicitou byla u obou těchto živočišných druhů kostní dřeň s odpovídajícími změnami hematologických parametrů periferní krve. Tyto změny byly reverzibilní v průběhu 4 týdnů po ukončení léčby. U potkanů byly též pozorovány minimální degenerativní vlivy na gastrointestinální trakt. Tyto nálezy se vyskytly při expozicích nižších, než jsou expozice klinické. Studie v podmínkách *ex vivo* za použití lidské kostní dřeně rovněž potvrdily, že přímá expozice olaparibu může mít za následek toxický účinek na buňky kostní dřeně.

#### Genotoxicita

Olaparib nevykazoval mutagenní potenciál, ale v podmínkách *in vitro* měl klastogenní účinky na savčí buňky. Po perorálním podání potkanům indukoval olaparib tvorbu mikrojadér v kostní dřeni. Tato klastogenita odpovídá známému farmakologickému účinku olaparibu a svědčí pro možný genotoxický potenciál i u člověka.

#### Kancerogenita

Studie kancerogenity olaparibu nebyly provedeny.

#### Reprodukční toxicita

Ve studii fertility u samic potkanů při podávání až do okamžiku implantace, nebyla ovlivněna schopnost rozmnožování a četnost gravidit, třebaže u některých zvířat byla pozorována prodloužená doba říje. Embryofetální přežití však bylo mírně sníženo.

Ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů a při dávkách, které nevyvolaly významnou toxicitu u samic, způsoboval olaparib snížení embryofetálního přežití, sníženou hmotnost plodu a vývojové fetální abnormality, včetně velkých očních malformací (např. anoftalmie, mikroftalmie), malformací páteře/žeber a viscerálních a skeletálních abnormalit.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Kopovidon

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Mannitol

Natrium-stearyl-fumarát

#### Potahová vrstva

Hypromelosa

Makrogol 400

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172) (pouze tablety 150 mg)

### **6.2 Inkompatibility**



Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al neperforovaný blistr obsahující 8 potahovaných tablet.

Velikost balení:

56 potahovaných tablet (7 blisterů).

Vícenásobné balení obsahující 112 potahovaných tablet (2 balení po 56).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/14/959/002 56 potahovaných tablet (100 mg)

EU/1/14/959/003 56 potahovaných tablet (150 mg)

EU/1/14/959/004 112 potahovaných tablet (2 balení po 56) (100 mg)

EU/1/14/959/005 112 potahovaných tablet (2 balení po 56) (150 mg)

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. prosince 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 1. října 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

1.1.2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

[CZ-2098](#)