

OLAFRA

FRAPHARMA

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

ANNEXE je

RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

OLAFRA 100 mg comprimés pelliculés

OLAFRA 150 mg pelliculé comprimés

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

OLAFRA 100 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé tablette contient 100 mg olaparib.

OLAFRA 150 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé tablette contient 150 mg olaparib.

Excipient avec connu effet:

Ce médicament contient 0,24 mg de sodium par comprimé de 100 mg et 0,35 mg de sodium par comprimé de 150 mg. tablette.

Pour le complet liste de excipients, voir section 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

Ovaire cancer

OLAFRA est indiqué comme monothérapie pour le:

- *BRCA1/2* avancé (stades FIGO III et IV) - épithélial de haut grade muté (germinal et/ou somatique) ovarien, trompe de Fallope ou primaire péritonéal cancer OMS sont dans réponse (complet ou partiel) suivant achèvement de Première ligne à base de platine chimiothérapie.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

- entretien traitement de adulte les patients avec sensible au platine rechuté haut grade épithélium cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine primitif en réponse (complète ou partielle) à chimiothérapie à base de platine.

OLAFRA dans combinaison avec bévacicumab est indiqué pour le:

- traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un stade avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine primitif qui sont en réponse (complète ou partielle) après la fin d'une chimiothérapie de première intention à base de platine en association avec bévacicumab et dont cancer est associé avec homologue recombinaison carence (HRD) positif défini par une mutation *BRCA1/2* et/ou une instabilité génomique (voir section 5.1).

Sein cancer

OLAFRA est indiqué comme:

- en monothérapie ou en association avec un traitement endocrinien pour le traitement adjuvant des adultes patientes présentant des mutations germinales *BRCA1/2* qui ont un sein précoce HER2 négatif et à haut risque cancer préalablement traité par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (voir rubriques 4.2 et 4.2). 5.1).
- en monothérapie pour le traitement des patients adultes présentant des mutations germinales *BRCA1/2*, qui ont Cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif. Les patients doivent avoir préalablement été traité par une anthracycline et un taxane en situation (néo)adjuvante ou métastatique sauf si les patients ne sont pas adaptés à ces traitements (voir rubrique 5.1). Patients avec hormone Le cancer du sein à récepteurs (HR) positifs devrait également avoir progressé pendant ou après un traitement endocrinien antérieur. thérapie, ou être considéré inapproprié pour endocrine thérapie.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Adénocarcinome de le pancréas

OLAFRA est indiqué comme monothérapie pour le entretien traitement de adulte les patients avec lignée germinale *BRCA1/2*- mutations qui ont un adénocarcinome métastatique du pancréas et n'ont pas progressé après un le minimum du 16 semaines de platine traitement dans une première ligne chimiothérapie régime.

Cancer de la prostate

OLAFRA est indiqué:

- en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de prostate métastatique résistante à la castration cancer (mCRPC) et mutations *BRCA1/2* (germinales et/ou somatiques) qui ont progressé suivant avant thérapie que inclus un nouveau hormonal agent.
- en association avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone pour le traitement des adultes les patients avec CPRCm dans qui chimiothérapie est pas cliniquement indiqué (voir section 5.1).

3.2 Posologie et méthode de administration

Traitement avec OLAFRA devrait être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans le utiliser de anticancéreux médicinal des produits.

Patient sélection

Première ligne entretien traitement de BRCA muté avancé ovarien cancer:
Avant le début du traitement par OLAFRA pour le traitement d'entretien de première intention des maladies épithéliales de haut grade. cancer de l'ovaire

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

(COE), cancer de la trompe de Fallope (FTC) ou cancer péritonéal primitif (CPP), les patientes doivent avoir la confirmation de mutations germinales et/ou somatiques délétères ou suspectées délétères dans le sein cancer susceptibilité gènes (*BRCA*) 1 ou 2 en utilisant un validé test.

Entretien traitement de sensible au platine rechuté ovarien cancer:

Il n'est pas nécessaire de réaliser un test *BRCA1/2* avant d'utiliser OLAFRA en monothérapie. traitement d'entretien des EOC, FTC ou PPC en rechute qui sont en réponse complète ou partielle à base de platine thérapie.

Traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire avancé HRD positif en association avec bevacizumab :

Avant que OLAFRA avec le bevacizumab ne soit instauré pour le traitement d'entretien de première intention du EOC, FTC ou PPC, les patients doivent avoir la confirmation d'un effet délétère ou suspecté. *BRCA1/2* mutation et/ou génomique instabilité déterminé en utilisant un validé test (voir section 5.1).

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Adjuvant traitement de lignée germinale BRCA muté haut risque têt sein cancer

Avant le début du traitement par OLAFRA pour le traitement adjuvant des seins précoces à haut risque HER2 négatif cancer, les patients doivent avoir la confirmation d'une mutation délétère ou suspectée délétère de g *BRCA1/2* en utilisant un validé test (voir section 5.1).

Monothérapie traitement de g BRCA1/2 muté HER2-négatif métastatique sein cancer:

Pour les gènes germinaux de susceptibilité au cancer du sein (g *BRCA1/2*) facteur de croissance épidermique humain muté cancer du sein localement avancé ou métastatique négatif aux récepteurs 2 (HER2), les patientes doivent avoir confirmation d'une mutation g *BRCA1/2* délétère ou suspectée délétère avant le traitement par OLAFRA est initiée. g Le statut de mutation *BRCA1/2* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté à l'aide d'un méthode de test validée. Données démontrant la validation clinique des tests tumoraux *BRCA1/2* dans le cancer du sein sont pas actuellement disponible.

Première ligne entretien traitement de g BRCA muté métastatique

adénocarcinome de le pancréas: Pour Première ligne entretien traitement de lignée germinale *BRCA1/2*- muté métastatique adénocarcinome de le pancréas, les patients doivent avoir la confirmation d'un g *BRCA1/2* délétère ou suspecté délétère mutation avant le début du traitement par OLAFRA. g Le statut de mutation *BRCA1/2* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. Données démontrant la validation clinique de tumeur *BRCA1/2* essais dans adénocarcinome de le pancréas sont pas actuellement disponible.

Monothérapie traitement de BRCA1/2 muté métastatique résistant à la castration prostate cancer:

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Pour *BRCA1/2*- muté métastatique résistant à la castration prostate cancer (CPRCm), les patients doit avoir ~~confirmé~~ ~~une~~ ~~mutation~~ *BRCA1/2* délétère ou suspectée (en utilisant soit une tumeur, soit échantillon de sang) avant le début du traitement par OLAFRA (voir rubrique 5.1). Statut de mutation *BRCA1/2* devrait être déterminé par un expérimenté laboratoire en utilisant un validé test méthode.

Traitement de CPRCm dans combinaison avec abiratérone et prednisone ou prednisolone : Non génomique essai est requis avant à en utilisant OLAFRA dans combinaison avec abiratérone et prednisone ou prednisolone pour le traitement de les patients avec CPRCm.

Génétique conseils pour les patients testé pour mutation dans *BRCA1/2* les gènes devraient être effectués selon à locale règlements.

Posologie

OLAFRA est disponible comme 100 mg et 150 mg comprimés.

La dose recommandée de OLAFRA en monothérapie ou en association avec le bevacizumab pour le traitement cancer ou en association avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone pour le cancer de la prostate ou Le traitement endocrinien est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) pris deux fois par jour, ce qui équivaut à une dose quotidienne totale de 600 mg. Le 100 mg tablette est disponible pour dose réduction.

OLAFRA monothérapie

Patientes présentant un épithélium ovarien, une trompe de Fallope ou une trompe de Fallope de haut grade sensible au platine en rechute (PSR) cancer

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

péritonéal primitif en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine doivent commencer le traitement par OLAFRA au plus tard 8 semaines après la fin de la dose finale du traitement contenant du platine régime.

OLAFRA dans combinaison avec bévacizumab

Lorsque OLAFRA est utilisé en association avec le bevacizumab pour le traitement d'entretien de première intention du cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine primitif après la fin d'un traitement de première intention à base de platine par le bevacizumab, la dose de bevacizumab est de 15 mg/kg une fois tous les 3 semaines. S'il te plaît référer à le complet produit information pour bévacizumab (voir section 5.1).

OLAFRA dans combinaison avec endocrine thérapie

Veillez vous référer aux informations complètes sur le produit du ou des partenaires de l'association de thérapie endocrinienne (aromatase inhibiteur/anti-œstrogène agent et/ou LHRH) pour le recommandé posologie.

OLAFRA dans combinaison avec abiraténone et prednisone ou prednisolone

Quand OLAFRA est utilisé dans combinaison avec abiraténone pour le traitement de les patients avec CPRCm, la dose d'abiraténone est de 1 000 mg par voie orale une fois par jour (voir rubrique 5.1). L'abiraténone doit être administrée avec prednisone ou prednisolone 5 mg par voie orale deux fois par jour. Veuillez vous référer aux informations complètes sur le produit pour abiraténone.

Durée de traitement

Première ligne entretien traitement de BRCA muté avancé ovarien cancer:

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Les patients peuvent poursuivre le traitement jusqu'à progression radiologique de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans s'il n'y a aucun signe radiologique de maladie après 2 ans de traitement. Patients avec signes de maladie à 2 ans, qui, de l'avis du médecin traitant, peuvent en tirer un bénéfice supplémentaire depuis continu traitement, peut être traité au-delà 2 ans.

Entretien traitement de sensible au platine rechuté ovarien cancer:

Pour les patientes présentant une rechute épithéliale de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou primaire sensible au platine.cancer péritonéal, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente. maladie ou inacceptable toxicité.

Traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire avancé HRD positif en association avec bevacizumab :

Les patients peuvent poursuivre le traitement par OLAFRA jusqu'à progression radiologique de la maladie, ce qui est inacceptable toxicité ou jusqu'à 2 ans s'il n'y a aucun signe radiologique de maladie après 2 ans de traitement. Patients présentant des signes de maladie à 2 ans et qui, de l'avis du médecin traitant, peuvent dériver bénéficier davantage du traitement continu OLAFRA, peut être traité au-delà de 2 ans. Veuillez vous référer au informations sur le produit du bevacizumab pour la durée globale recommandée du traitement d'un maximum de 15 mois incluant les périodes en association avec la chimiothérapie et en entretien (voir section 5.1).

Adjuvant traitement de lignée germinale BRCA muté haut risque têt sein cancer

Il est recommandé que les patients soient traités pendant 1 an maximum, ou jusqu'à la récurrence de la maladie ou jusqu'à ce que la maladie soit inacceptable. toxicité, peu importe se produit d'abord.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Monothérapie traitement de g BRCA1/2 muté HER2-négatif métastatique sein cancer:

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou inacceptable toxicité.

L'efficacité et la sécurité du retraitement d'entretien avec OLAFRA après le premier traitement ou les suivants rechute dans ovarien cancer les patients a pas a été établi. Là sont Non efficacité ou sécurité données sur retraitement de sein cancer les patients (voir section 5.1).

Traitement d'entretien de première intention de l'adénocarcinome métastatique du pancréas muté g BRCA : Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou inacceptable toxicité.

Monothérapie traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration muté BRCA1/2 : Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou inacceptable toxicité. Médical castration avec lutéinisant hormone libération hormone (LHRH) analogue devrait être a continué pendant traitement dans les patients pas chirurgicalement castré.

Traitement de CPRCm dans combinaison avec abiratérone et prednisone ou prednisolone :

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable lorsque OLAFRA est utilisé en association avec l'abiratérone et la prednisone ou prednisolone. Le traitement par un analogue de la gonadolibérine (GnRH) doit être a continué pendant traitement dans tous les patients, ou les patients devrait avoir avait avant

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

bilatéral orchidectomie. S'il te plaît référer à le produit information pour abiratérone.

Là sont Non efficacité ou sécurité données sur retraitement avec OLAFRA dans prostate cancer les patients (voir section 5.1).

Manquant dose

Si un patient manque un dose de OLAFRA, ils devrait prendre leur suivant normale dose à c'est programmé temps.

Dose ajustements pour négatif réactions

Le traitement peut être interrompu pour gérer les effets indésirables tels que les nausées, les vomissements, la diarrhée et anémie et dose réduction peut être considéré (voir section 4.8).

La réduction de dose recommandée est de 250 mg (un comprimé de 150 mg et un comprimé de 100 mg) deux fois par jour. (équivalent à un total tous les jours dose de 500 mg).

Si une réduction supplémentaire de la dose est nécessaire, alors réduction à 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour. (équivalent à un total tous les jours dose de 400 mg) est recommandé.

Dose ajustements pour co-administration avec CYP3A inhibiteurs

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée et d'autres agents devrait être considéré. Si un inhibiteur puissant du CYP3A doit être co-administré, le La réduction de la dose de OLAFRA est de 100 mg (un comprimé de 100 mg) deux fois par jour (l'équivalent d'une dose quotidienne totale).dose de 200 mg). Si un inhibiteur

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

modéré du CYP3A doit être co-administré, le OLAFRA recommandé la réduction de la dose est de 150 mg (un comprimé de 150 mg) pris deux fois par jour (équivalent à une dose quotidienne totale de 300 mg) (voir sections 4.4 et 4.5).

Spécial populations

Âgé

Non ajustement dans départ dose est requis pour âgé les patients.

Rénal déficience

Pour les patients avec modéré rénal déficience (créatinine autorisation 31 à 50 ml/min) le recommandé dose de OLAFRA est 200mg (deux 100 mg comprimés) deux fois tous les jours (équivalent à un total tous les jours dose de 400 mg) (voir section 5.2).

OLAFRA peut être administré chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 ml/min) avec Non dose ajustement.

OLAFRA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale. maladie (créatinine autorisation ≤ 30 ml/min), comme sécurité et pharmacocinétique avoir pas a été étudié dans ces patients. OLAFRA ne peut être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère que si le bénéfice dépasse le risque potentiel, et le patient doit être étroitement surveillé pour vérifier sa fonction rénale et négatif événements.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Hépatique déficience

OLAFRA peut être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh classification UN ou B) avec Non dose ajustement (voir section 5.2). OLAFRA est pas recommandé pour utiliser chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classification Child-Pugh C), pour des raisons de sécurité et pharmacocinétique avoir pas a été étudié dans ces les patients.

Non-caucasien les patients

Les données cliniques disponibles chez les patients non caucasiens sont limitées. Cependant, aucun ajustement posologique n'est requis sur le base de appartenance ethnique (voir section 5.2).

Pédiatrique population

La sécurité et l'efficacité de OLAFRA chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Non données sont disponible.

Méthode de administration

OLAFRA est pour oral utiliser.

Les comprimés de OLAFRA doivent être avalés entiers et non mâchés, écrasés, dissous ou divisés. OLAFRA comprimés peut être pris sans égard à repas.

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Allaitement maternel pendant traitement et pour 1 mois après le dernier dose (voir section 4.6).

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

3.4 Spécial avertissements et précautions pour utiliser

Hématologique toxicité

Une toxicité hématologique a été rapportée chez des patients traités par OLA FRA, notamment des effets cliniques. des diagnostics et/ou des résultats de laboratoire d'anémie généralement légère ou modérée (grade CTCAE 1 ou 2), neutropénie, thrombopénie et lymphopénie. Les patients ne doivent pas commencer un traitement par OLA FRA jusqu'à ce qu'ils se soient remis de la toxicité hématologique causée par un traitement anticancéreux antérieur (les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de neutrophiles doivent être \leq CTCAE grade 1). Tests de base, suivis par un suivi mensuel, une formule sanguine complète est recommandée pendant les 12 premiers mois de traitement et périodiquement après cette période pour surveiller les changements cliniquement significatifs de tout paramètre au cours traitement (voir section 4.8).

Si un patient développe une toxicité hématologique sévère ou une dépendance aux transfusions sanguines, un traitement par OLA FRA doit être interrompu et des tests hématologiques appropriés doivent être instaurés. Si les paramètres restent cliniquement anormaux après 4 semaines d'interruption du traitement par OLA FRA, la moelle osseuse analyse et/ou sang cytogénétique analyse sont recommandés.

Myélodysplasique syndrome/aigu myéloïde leucémie

L'incidence globale du syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë (SMD/LMA) chez les patients traité dans clinique essais avec OLA FRA en monothérapie, y compris long terme survie suivi, était $<1,5\%$, avec plus haut incidence dans les patients avec *BRCA* m sensible au

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

platine rechuté ovarien cancer OMSavaient reçu au moins deux lignes antérieures de chimiothérapie à base de platine et ont été suivis pendant 5 ans (voir paragraphe 4.8). La majorité des événements ont eu une issue fatale. La durée du traitement par l'olaparib chez les patients OMS développé MDS/AML varié depuis <6 mois à >4 années.

Si un SMD/AML est suspecté, le patient doit être orienté vers un hématologue pour des examens plus approfondis. y compris os moelle analyse et sang échantillonnage pour cytogénétique. Si, suivant enquête pour prolongé hématologique toxicité, MDS/AML est confirmé, OLAFRA devrait être abandonné et le patient traité de manière appropriée.

Veineux Thromboembolique Événements

Des événements thromboemboliques veineux, principalement des événements d'embolie pulmonaire, sont survenus patients traités par OLAFRA et ne présentaient aucun schéma clinique cohérent. Une incidence plus élevée a été observée chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, qui ont également reçu une privation d'androgènes thérapie, par rapport avec autre approuvé les indications (voir section 4.8).
Moniteur les patients pour clinique panneaux et symptômes de veineux thrombose et pulmonaire embolie et traiter comme médicalement approprié.
Les patients ayant des antécédents de TEV peuvent être plus à risque de récurrence et doivent être surveillé de manière appropriée.

Pneumopathie

Des pneumopathies, y compris des événements d'issue fatale, ont été rapportées chez <1,0 % des patients traités. avec OLAFRA dans les études cliniques. Les rapports de pneumopathie n'avaient pas de schéma clinique cohérent et étaient confondu par un certain nombre de facteurs prédisposants

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

(cancer et/ou métastases pulmonaires, sous-jacentes) maladie pulmonaire, antécédents de tabagisme et/ou chimiothérapie et radiothérapie antérieures).

Si les patients présenter des symptômes respiratoires nouveaux ou aggravés tels que dyspnée, toux et fièvre, ou un Des résultats radiologiques thoraciques anormaux sont observés, le traitement par OLAFRA doit être interrompu et enquête ouverte. Si une pneumopathie est confirmée, le traitement par OLAFRA doit être interrompu et le patient traité de manière appropriée.

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés chez des patients traités par olaparib (voir rubrique 4.8). Si clinique symptômes ou panneaux suggestif de hépatotoxicité développer, rapide clinique évaluation de lepatient et des tests de la fonction hépatique doivent être effectués. En cas de suspicion de drogue lésion hépatique induite (DILI), le traitement doit être interrompu. En cas de traitement DILI sévère arrêt devrait être considéré comme cliniquement approprié.

Embryo-fœtal toxicité

Compte tenu de son mécanisme d'action (inhibition de la PARP), OLAFRA pourrait nuire au fœtus lorsque administré à une femme enceinte. Des études non cliniques chez le rat ont montré que l'olaparib provoque des effets indésirables. effets sur la survie embryofœtale et induit des malformations fœtales majeures à des expositions inférieures à celles attendu à le recommandé humain dose de 300 mg deux fois tous les jours.

Grossesse/contraception

OLAFRA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser deux formulaires de contraception fiable avant de commencer le traitement par OLAFRA, pendant le traitement et pendant 6

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

mois après recevoir la dernière dose de OLA FRA. Deux formes de contraception très efficaces et complémentaires sont recommandés. Les patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser des la contraception pendant thérapie et pour 3 mois après recevoir le dernier dose de OLA FRA (voir section 4.6).

Interactions

La co-administration de OLA FRA avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée (voir paragraphe 4.5). Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A doit être co-administré, la dose de OLA FRA devrait être réduit (voir sections 4.2 et 4.5).

La co-administration de OLA FRA avec des inducteurs forts ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée. Dans le événement que un patient déjà recevoir OLA FRA a besoin traitement avec un fort ou modéré CYP3A inducteur, le prescripteur doit être conscient que l'efficacité de OLA FRA peut être considérablement réduite (voir section 4.5).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé de 100 mg ou 150 mg, soit à dire essentiellement « sans sodium ».

3.5 Interaction avec autre médicinal des produits et autre formes de interaction

Pharmacodynamique interaction

Etudes cliniques de l'olaparib en association avec d'autres médicaments anticancéreux, dont l'ADN agents nocifs, indiquent une potentialisation et une prolongation de la toxicité myélosuppressive. Le La dose recommandée de OLA FRA en monothérapie ne convient pas à une association avec un

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

médicament myélosuppresseur. anticancéreux médicinal des produits.

L'association de l'olaparib avec des vaccins ou des agents immunosuppresseurs n'a pas été étudiée. Donc, des précautions doivent être prises si ces médicaments sont co-administrés avec OLAFRA et que les patients devraient être étroitement surveillés.

Pharmacocinétique interaction

Effet de autre médicament des produits sur olaparib

CYP3A4/5 sont le isozymes principalement responsable pour le métabolique autorisation de olaparib.

Une étude clinique visant à évaluer l'impact de l'itraconazole, un inhibiteur connu du CYP3A, a montré que la co-administration avec l'olaparib a augmenté la Cmax moyenne de l'olaparib de 42 % (IC à 90 % : 33-52 %) et la Cmax moyenne de l'olaparib.ASC de 170 % (IC à 90 % : 144-197 %). Par conséquent, les substances fortes connues (par exemple, itraconazole, télithromycine, clarithromycine, inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir ou cobicistat, bocéprévir, télaprévir) ou les inhibiteurs modérés (par exemple érythromycine, diltiazem, fluconazole, vérapamil) de cette isozyme ne sont pas recommandé avec OLAFRA (voir section 4.4). Si fort ou modéré CYP3A inhibiteurs doit être co-administré, la dose de OLAFRA doit être réduite. La réduction de dose recommandée de OLAFRA est de 100 mg pris deux fois par jour (équivalent à une dose quotidienne totale de 200 mg) avec un fort CYP3A inhibiteur ou 150 mg deux fois par jour (équivalent à une dose quotidienne totale de 300 mg) avec une dose modérée Inhibiteur du CYP3A (voir rubriques 4.2 et 4.4). Il est également déconseillé de consommer du jus de pamplemousse alors que sur OLAFRA thérapie comme il est un CYP3A inhibiteur.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

UN clinique étude à évaluer le impact de la rifampicine, un connu CYP3A inducteur, a montré que

la co-administration avec l'olaparib a diminué la C_{max} moyenne de l'olaparib de 71 % (IC à 90 % : 76-67 %) et la C_{max} moyenne de l'olaparib. ASC de 87 % (IC à 90 % : 89-84 %). Par conséquent, de puissants inducteurs connus de cette isozyme (par exemple la phénytoïne, rifampicine, rifapentine, carbamazépine, névirapine, phénobarbital et millepertuis) ne sont pas recommandé avec OLAFRA, car il est possible que l'efficacité de OLAFRA soit considérablement réduit. L'ampleur de l'effet des inducteurs modérés à puissants (par exemple éfavirenz, rifabutine) sur olaparib exposition est pas établi, donc le co-administration de OLAFRA avec ces médicinal des produits est aussi pas recommandé (voir section 4.4).

Effet de olaparib sur autre médicinal des produits

L'olaparib inhibe le CYP3A4 *in vitro* et devrait être un léger inhibiteur du CYP3A *in vivo*. Donc, prudence devrait être exercé quand sensible CYP3A substrats ou substrats avec un étroit thérapeutique marge (par exemple simvastatine, cisapride, cyclosporine, alcaloïdes de l'ergot de seigle, fentanyl, pimozide, sirolimus, tacrolimus et quétiapine) sont associés à l'olaparib. Une surveillance clinique appropriée est recommandé aux patients recevant des substrats du CYP3A avec une marge thérapeutique étroite concomitamment avec olaparib.

L'induction des CYP1A2, 2B6 et 3A4 a été démontrée *in vitro*, le CYP2B6 étant le plus susceptible d'être induit à un cliniquement pertinent étendue. Le potentiel pour olaparib à induire CYP2C9, CYP2C19 et

La P-gp ne peut pas non plus être exclue. Par conséquent, l'olaparib, en cas de co-administration, peut réduire l'exposition à substrats de ces enzymes

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

métaboliques et protéines de transport. L'efficacité de certaines hormones contraceptifs peut être réduite si co-administré avec olaparib (voir sections 4.4 et 4.6).

In vitro, l'olaparib inhibe le transporteur d'efflux P-gp (IC₅₀=76 µM), il ne peut donc pas être exclu que l'olaparib peut provoquer des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes avec des substrats de la P-gp (par exemple, simvastatine, pravastatine, dabigatran, digoxine et colchicine). Une surveillance clinique appropriée est recommandée pour les patients recevoir ce produit de médicament concomitamment.

In vitro, l'olaparib s'est révélé être un inhibiteur de BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 et MATE2K. Il ne peut être exclu que l'olaparib puisse augmenter l'exposition aux substrats de BCRP (par exemple méthotrexate, rosuvastatine), OATP1B1 (par exemple bosentan, glibenclamide, répaglinide, statines et valsartan), OCT1 (par exemple metformine), OCT2 (par exemple créatinine sérique), OAT3 (par exemple furosémide et méthotrexate), MATE1 (par exemple metformine) et MATE2K (par exemple metformine). Il convient en particulier d'être prudent être exercé si olaparib est administré dans combinaison avec n'importe quelle statine.

Combinaison avec l'anastrozole, létrozole et tamoxifène

UN clinique étude a été effectuée à évaluer la combinaison de olaparib avec l'anastrozole, létrozole ou tamoxifène. Non cliniquement pertinente interaction étaient observés.

3.6 La fertilité, grossesse et lactation

Femmes de maternité potentiel/contraception dans les femmes

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas tomber enceintes pendant le

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

traitement par OLAFRA et ne doivent pas être enceintes au début du traitement. Un test de grossesse doit être effectué sur toutes les femmes en âge de procréer potentiel avant à traitement et considéré régulièrement tout au long de traitement.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser deux formes de contraception fiable avant de commencer Traitement par OLAFRA, pendant le traitement et pendant 6 mois après avoir reçu la dernière dose de OLAFRA, sauf si l'abstinence est la méthode de contraception choisie (voir section 4.4). Deux très efficaces et complémentaire formes de la contraception sont recommandé.

Puisqu'il ne peut être exclu que l'olaparib puisse réduire l'exposition aux substrats du CYP2C9 via enzyme induction, le efficacité de quelques hormonal contraceptifs peut être réduit si co-administré avec l'olaparib. Par conséquent, une méthode contraceptive non hormonale supplémentaire doit être envisagée pendant le traitement (voir rubrique 4.5). Pour les femmes atteintes d'un cancer hormono-dépendant, deux contraceptif méthodes devrait être considéré.

La contraception dans mâles

On ne sait pas si l'olaparib ou ses métabolites se trouvent dans le liquide séminal. Les patients de sexe masculin doivent utiliser un préservatif pendant le traitement et pendant 3 mois après avoir reçu la dernière dose de OLAFRA lors de rapports sexuels. rapports sexuels avec une femme enceinte femme ou avec une femme de potentiel de procréation. Partenaires féminins de les patients de sexe masculin doivent également utiliser une contraception très efficace s'ils sont en âge de procréer (voir section 4.4). Mâle les patients devrait pas faire un don sperme pendant thérapie et pour 3 mois après recevoir le dernier dose de

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

OLAFRA.

Grossesse

Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, notamment des effets et des effets tératogènes graves. sur la survie embryofœtale chez le rat à des expositions systémiques maternelles inférieures à celles observées chez l'homme à doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3). Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de l'olaparib chez la femme enceinte, cependant, basé sur le mode de action de l'olaparib, OLAFRA devrait pas être utilisé pendant grossesse etchez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception fiable pendant le traitement et pendant 6 mois après avoir reçu la dernière dose de OLAFRA. (Voir paragraphe précédent : « Les femmes en âge de procréer potentiel/contraception dans les femelles » pour plus loin information à propos naissance contrôle et grossesse essai.)

Allaitement maternel

Il n'existe aucune étude animale sur l'excrétion de l'olaparib dans le lait maternel. On ne sait pas si l'olaparibou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. OLAFRA est contre-indiqué pendant l'allaitement et pour 1 mois après recevoir le dernier dose, donné le pharmacologique propriété de le produit (voir section 4.3).

La fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur la fertilité. Dans les études animales, aucun effet sur la conception n'a été observé, maislà sont négatif effets sur embryofœtal survie (voir section 5.3).

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

3.7 Effets sur capacité à conduire et utiliser Machines

OLAFRA a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Patients prenant OLAFRA peut expérience fatigue, asthénie ou vertiges. Les patients OMS expérience ces symptômes devrait observer prudence quand conduite ou en utilisant Machines.

3.8 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil

OLAFRA a été associé à des effets indésirables généralement de gravité légère ou modérée (CTCAE grade 1 ou 2) et ne nécessitant généralement pas d'arrêt du traitement. Le plus fréquemment observé Les effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez les patients recevant OLAFRA en monothérapie ($\geq 10\%$) ont été nausées, fatigue/asthénie, anémie, vomissements, diarrhée, diminution de l'appétit, maux de tête, neutropénie, dysgueusie, toux, leucopénie, vertiges, dyspnée et dyspepsie.

Les effets indésirables de grade ≥ 3 survenus chez $> 2\%$ des patients étaient l'anémie (14%), la neutropénie (5%), fatigue/asthénie (4%), leucopénie (2%) et thrombocytopénie (2%).

Négatif réactions que la plupart communément dirigé à dose interruptions et/ ou réductions dans monothérapie étaient anémie (16%), nausée (7%), fatigue/asthénie (6%), neutropénie (6%) et vomissement (6%).

Les effets indésirables qui ont le plus souvent conduit à un arrêt définitif étaient l'anémie (1,7%), les nausées (0,9%), fatigue/asthénie (0,8%), thrombocytopénie (0,7%), neutropénie (0,6%) et vomissement (0,5%).

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Lorsque OLAFRA est utilisé en association avec le bevacizumab pour le cancer de l'ovaire ou en association avec abiratéronne et prednisone ou prednisolone pour le cancer de la prostate, le profil d'innocuité est généralement cohérent avec que de le individuel thérapies.

Les événements indésirables ont conduit à une interruption du traitement et/ou à une réduction du traitement par l'olaparib chez 57 % des patients lorsqu'il était utilisé dans association avec le bevacizumab et a conduit à l'arrêt définitif du traitement par olaparib/bevacizumab et placebo/bevacizumab chez respectivement 21 % et 6 % des patients. L'opposé les réactions qui ont le plus souvent entraîné une interruption et/ou une réduction du traitement étaient l'anémie (21,7 %), les nausées (9,5 %), fatigue/asthénie (5,4 %), vomissements (3,7 %), neutropénie (3,6 %), thrombocytopénie (3,0 %) et diarrhée (2,6 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent conduit à un arrêt définitif étaient anémie (3,7%), nausée (3,6%) et fatigue/asthénie (1,5%).

Les événements indésirables ont conduit à une interruption du traitement et/ou à une réduction du traitement par l'olaparib chez 50,7 % des patients lorsqu'il était utilisé dans association avec l'abiratéronne et a conduit à l'arrêt définitif du traitement par olaparib/abiratéronne et placebo/abiratéronne chez respectivement 19,0 % et 8,8 % des patients. L'opposé les réactions qui ont le plus souvent entraîné une interruption et/ou une réduction du traitement étaient l'anémie (17,1 %), fatigue/asthénie (5,5 %), nausées (4,1 %), neutropénie (3,4 %), vomissements (2,3 %), diarrhée (2,1 %) et événements thrombotiques veineux (2,1 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent conduit à une arrêt étaient anémie (4,5%) et fatigue/asthénie (1,3%).

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Tabulé liste de négatif réactions

Le sécurité profil est basé sur mis en commun données depuis 4499 malades avec solide tumeurs traité avecOLAFRA monothérapie dans clinique essais à le recommandé dose.

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors d'essais cliniques menés auprès de patients recevant OLAFRA.en monothérapie lorsque l'exposition du patient est connue. Les effets indésirables des médicaments sont répertoriés par le système MedDRAClasse d'organes (SOC), puis par terme préféré de MedDRA dans le tableau 1. Au sein de chaque SOC, préféré les termes sont classés par fréquence décroissante puis par gravité décroissante. Fréquences de La survenue d'effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\square 1/100$ à $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$) ; très rare ($<1/10\ 000$) ; pas connu (ne peut pas être estimé depuis données disponibles).

Tableau 1 Tableau liste de négatif réactions

	Négatif réaction s	
MedDRA Organe système Classe	Fréquence de Tous CTCAE notes	Fréquence du grade 3 du CTCAEet au-dessus de
Tumeurs bénin, malin et non spécifié (y compris kystes et polypes)	Rare Myélodysplasique syndrome/ Aigu myéloïde leucémie ^a	Rare Myélodysplasique syndrome/ Aigu myéloïde leucémie

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Du sang et lymphatique système troubles ^b	<p>Très commun Anémie ^a, Neutropénie ^a, Leucopénie ^a</p> <p>Commun Lymphopénie ^a, Thrombocytopénie ^a</p>	<p>Très commun Anémie ^{un}</p> <p>Commun Neutropénie ^a, Thrombopénie ^a, , _ Leucopénie ^a, Lymphopénie ^a</p>
Immunitaire système troubles	<p>Rare Hypersensibilité ^a</p> <p>Rare Angio-cœdème [*]</p>	<p>Rare Hypersensibilité ^a</p>
Hépatobiliaire troubles	<p>Commun Transaminases augmenté ^{un}</p> <p>Pas connu Médicament induit lésion hépatique [*]</p>	
Métabolisme et nutrition troubles	<p>Très commun Diminué appétit</p>	<p>Rare Diminué appétit</p>
Système nerveux troubles	<p>Très commun Vertiges, Mal de tête, Dysgueusie ^a</p>	<p>Rare Vertiges, Mal de tête</p>
Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles	<p>Très commun Toux ^{un}, Dyspnée ^a</p>	<p>Commun Dyspnée ^a</p> <p>Rare Toux ^{un}</p>

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

	Négatif réactions	
MedDRA Organe système Classe	Fréquence de Tous CTCAE notes	Fréquence du grade 3 du CTCAE et au-dessus de
Gastro- intestinal troubles	Très commun Vomissement, Diarrhée, Nausée, Dyspepsie Commun Stomatite ^a , Supérieur abdominal douleur	Commun Vomissement, Nausée Rare Stomatite ^a , Diarrhée Rare Dyspepsie, Supérieur abdominaldouleur
La peau et sous- cutané tissu troubles	Commun Éruption <small>cutanée</small> Rare Dermatit e ^a Rare Érythème noueux	Rare Éruption <small>cutanée</small> Rare Dermati te ^a
Général troubles et administra tionsite conditions	Très commun Fatigue (y compris asthénie)	Commun Fatigue (y compris asthénie)

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Enquêtes ^b	<p>Commun</p> <p>Sang créatinine augmenté</p> <p>Rare</p> <p>Signifier cellule volume augmenté</p>	<p>Rare</p> <p>Sang créatinine augmenté</p>
Vasculaire troubles	<p>Commun</p> <p>Veineux thromboembolie ^{un}</p>	<p>Commun</p> <p>Veineux thromboembolie ^{un}</p>

^a MDS/AML comprend les termes privilégiés (PT) de leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique et myéloïde leucémie.

L'anémie comprend les PT suivants : anémie, anémie macrocytaire, érythropénie, diminution de l'hématocrite, hémoglobine diminué, anémie normocytaire et rouge sang cellule compter diminué.

La neutropénie comprend les PT suivants : neutropénie fébrile, neutropénie, infection neutropénique, sepsis neutropénique. et neutrophile compter diminué.

La thrombocytopénie comprend les PT de diminution du nombre de plaquettes et de thrombocytopénie. Leucopénie comprend PT de leucopénie et blanc sang cellule compter diminué.

La lymphopénie comprend les PT de diminution du nombre de lymphocytes et de lymphopénie. Hypersensibilité comprend PT de médicament hypersensibilité et hypersensibilité.

L'augmentation des transaminases inclut les PT de l'alanine aminotransférase augmentés, de l'aspartate aminotransférase augmenté, hépatique enzyme augmenté, et hypertransaminasémie

La dysgueusie comprend les PT de la dysgueusie et des troubles du goût. Toux comprend PT de toux et productif toux.

Dyspnée comprend PT de dyspnée et dyspnée effort.

Stomatite comprend PT de aphteux ulcère, bouche ulcération et stomatite.

L'éruption cutanée comprend les PT suivants : érythème, éruption cutanée

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

exfoliative, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée papuleux et éruption cutanée prurigineux.

Dermatite comprend PT de dermatite et dermatite allergique.

La thromboembolie veineuse comprend les PT suivants : embolie, embolie pulmonaire, thrombose, veine profondethrombose, veine champagne thrombose et veineux thrombose.

b Les données des laboratoires enregistrés sont présentées ci-dessous sous

Toxicité hématologique et Autres résultats .

* Comme observé dans le post-commercialisation paramètre.

Description de choisi négatif réactions

Hématologique toxicité

L'anémie et les autres toxicités hématologiques étaient généralement de faible grade (grade CTCAE 1 ou 2), cependant, des événements de grade 3 ou supérieur au CTCAE ont été signalés. L'anémie était la plus courante Effet indésirable de grade CTCAE ≥ 3 signalé dans les études cliniques. Délai médian jusqu'à l'apparition de l'anémie était d'environ 4 semaines (environ 7 semaines pour les événements de grade CTCAE ≥ 3). L'anémie était géré par des interruptions de dose et des réductions de dose (voir rubrique 4.2) et, le cas échéant, par transfusions sanguines. Dans les études cliniques avec la formulation en comprimés, l'incidence de l'anémie indésirable réactions était de 35,2 % (grade CTCAE ≥ 3 14,8 %) et l'incidence des interruptions de dose, des réductions et les abandons pour anémie étaient respectivement de 16,4 %, 11,1 % et 2,1 % ; 15,6% des patients traité par olaparib a nécessité une ou plusieurs transfusions sanguines. Une relation exposition-réponse entre l'olaparib et la diminution de l'hémoglobine a été démontrée. Dans les études cliniques avec OLAFRA, l'incidence des changements (diminutions) de grade CTCAE ≥ 2 par rapport à la valeur initiale de l'hémoglobine était 21 %, neutrophiles absolus 17 %, plaquettes 5 %, lymphocytes 26 % et leucocytes 19 % (tous % approximatif).

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

L'incidence des élévations du volume corpusculaire moyen depuis un volume faible ou normal au départ jusqu'à un volume supérieur au La LSN était d'environ 51 %. Les taux semblent revenir à la normale après l'arrêt du traitement et a fait pas apparaître à avoir n'importe lequel clinique conséquences.

Des tests de base, suivis d'une surveillance mensuelle de la formule sanguine complète, sont recommandés pour le pendant les 12 premiers mois de traitement et périodiquement après cette période pour surveiller les signes cliniquement significatifs. modifications de tout paramètre au cours du traitement pouvant nécessiter une interruption ou une réduction de la dose et/ou plus loin traitement (voir sections 4.2 et 4.4).

Myélodysplasique syndrome/aigu myéloïde leucémie

Les SMD/AML sont des effets indésirables graves survenus peu fréquemment lors des études cliniques en monothérapie à la dose thérapeutique, dans toutes les indications (0,9 %). L'incidence était de 0,5 %, y compris les événements rapportés pendant le suivi de sécurité à long terme (taux calculé sur la base d'une population globale de sécurité de 18 576 patients exposés à au moins une dose d'olaparib par voie orale dans les études cliniques). Tous les patients avaient un potentiel facteurs contribuant au développement du SMD/AML, ayant déjà reçu une chimiothérapie avec agents de platine. Beaucoup avaient également reçu d'autres agents endommageant l'ADN et une radiothérapie. La majorité des rapports concernaient des porteurs de mutations du gène 1 ou 2 (g *BRCA 1/2*) de susceptibilité au cancer du sein de la lignée germinale. Le L'incidence des cas de SMD/AML était similaire chez les patients g *BRCA1m* et g *BRCA2m* (1,6 % et 1,2 %, respectivement). Quelques de le les patients avait

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

un histoire de précédent cancer ou de os moelle dysplasie.

Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant *BRCA* m sensible au platine et ayant reçu au moins deux lignes antérieures de chimiothérapie à base de platine et reçu le traitement de l'étude jusqu'à la progression de la maladie (SOLO2 étude, avec un traitement par l'olaparib pendant ≥ 2 ans chez 45 % des patients), l'incidence des SMD/LMA était de 8 % chez les patients recevant de l'olaparib et 4 % chez les patients recevant un placebo avec un suivi de 5 ans. Dans le Dans le bras olaparib, 9 cas de SMD/LAM sur 16 sont survenus après l'arrêt du traitement par l'olaparib au cours du traitement. suivi de survie. L'incidence des SMD/LAM a été observée dans le contexte d'une survie dans le bras olaparib et apparition tardive du SMD/AML. Le risque de SMD/AML reste faible dans le réglage de première intention lorsque le traitement d'entretien à l'olaparib est administré après une ligne de platine chimiothérapie d'une durée de 2 ans (1,5 %) dans l'étude SOLO1 après 7 ans de suivi et 1,1 % dans PAOLA-1 étude à 5 année suivre en haut. Pour risque atténuation et gestion (voir section 4.4).

Veineux Thromboembolique Événements

Chez les hommes ayant reçu de l'olaparib et de l'abiratérone comme traitement de première intention du CPRCm (étude PROpel), le L'incidence des événements thromboemboliques veineux était de 8 % dans le groupe olaparib plus abiratérone et de 3,3 % dans le groupe olaparib plus abiratérone.le bras placebo plus abiratérone. Le délai médian d'apparition dans cette étude était de 170 jours (plage : 12 à 906 jours). La majorité des patients se sont rétablis de l'événement et ont pu continuer à prendre l'olaparib avec standard médical traitement.

Les patients présentant une maladie cardiovasculaire importante ont été exclus. Veuillez vous référer aux informations sur le produit pour abiratérone

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

pour cardiovasculaire exclusion critères (section 4.4).

Autre laboratoire résultats

Dans les études cliniques avec OLAFRA, l'incidence des changements (élévations) du grade CTCAE ≥ 2 par rapport à la valeur initiale dans la créatinine sanguine était d'environ 11 %. Les données d'une étude en double aveugle contrôlée par placebo ont montré médian augmenter en haut à 23% de ligne de base rester cohérent sur temps et revenir à ligne de base après arrêt du traitement, sans séquelle clinique apparente. 90 % des patients avaient de la créatinine valeurs de CTCAE grade 0 à ligne de base et dix% étaient CTCAE grade 1 à ligne de base.

Gastro-intestinal toxicités

Les nausées ont généralement été signalées très tôt, avec leur première apparition au cours du premier mois de traitement par OLAFRA.chez la majorité des patients. Des vomissements ont été signalés précocement, avec une première apparition au cours des deux premiers mois suivant Traitement OLAFRA chez la majorité des patients. Des nausées et des vomissements auraient été intermittent pour la majorité des patients et peut être géré par une interruption du traitement, une réduction de la dose et/ou antiémétique thérapie. Antiémétique prophylaxie est pas requis.

Dans le traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire, les patientes ont présenté des nausées (77 % olaparib, 38% sous placebo), vomissements (40% sous olaparib, 15% sous placebo), diarrhée (34% sous olaparib, 25 % sous placebo) et dyspepsie (17 % sous olaparib, 12 % sous placebo). Les événements de nausées ont conduit à arrêt chez 2,3 % des patients traités par l'olaparib (grade CTCAE 2) et 0,8 % des patients traités par placebo patients (CTCAE Grade 1) ; 0,8 % et 0,4 % des patients traités par

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

L'olaparib ont arrêté le traitement en raison de vomissements et dyspepsie de faible grade (CTCAE Grade 2), respectivement. Aucun traitement par olaparib ou placebo les patients ont arrêté le traitement en raison de diarrhée. Aucun patient traité par placebo n'a arrêté son traitement en raison de vomissements ou dyspepsie. Les nausées ont entraîné une interruption du traitement et une réduction de la dose chez respectivement 14 % et 4 % des patients. patients traités par l'olaparib. Les vomissements ont entraîné une interruption chez 10 % des patients traités par l'olaparib ; Non traité à l'olaparib les patients expérimenté un vomissement événement menant à dose réduction.

Pédiatrique population

Non études avoir a été mené dans pédiatrique les patients.

Autre spécial populations

Limité sécurité données sont disponible dans non-caucasien les patients.

Rapports de soupçonné négatif réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé professionnels sont demandé à rapport n'importe lequel soupçonné négatif réactions via le national rapport système répertorié dans annexe V. _

3.9 Surdosage

L'expérience en matière de surdosage avec l'olaparib est limitée. Aucun effet indésirable inattendu n'a été signalé chez un petit nombre de patients ayant pris une dose quotidienne allant jusqu'à 900 mg de comprimés d'olaparib pendant deux jours. Symptômes de surdose sont pas établi et là est Non spécifique traitement dans le événement de OLAFRA

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

surdosage. En cas de surdosage, les médecins doivent suivre des mesures générales de soutien et devrait traiter le patient symptomatiquement.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents

antinéoplasiques, code ATC : L01XK01 Mécanisme de action

et pharmacodynamique effets

L'olaparib est un puissant inhibiteur des enzymes poly(ADP-ribose) polymérase humaine (PARP-1, PARP-2, et PARP-3), et il a été démontré qu'il inhibe la croissance de lignées cellulaires tumorales sélectionnées *in vitro* et croissance tumorale *in vivo*, soit comme traitement autonome, soit en association avec des traitements établis chimiothérapies ou nouveau hormonal agents (LNH).

Les PARP sont nécessaires à la réparation efficace des cassures simple brin de l'ADN et constituent un aspect important de La réparation induite par la PARP nécessite qu'après modification de la chromatine, la PARP s'auto-modifie et se dissocie de l'ADN pour faciliter l'accès aux enzymes de réparation par excision de bases (BER). Quand l'olaparib est lié au site actif de la PARP associée à l'ADN, il empêche la dissociation de la PARP et la piège sur le l'ADN, ainsi blocage réparation. Dans réplication cellules ce aussi conduit à le formation de ADN

cassures double brin (DSB) lorsque les fourches de réplication rencontrent les adduits PARP-ADN. Dans les cellules normales, homologue recombinaison réparation (HRR) sentier est efficace à réparer ces ADN DSB. Dans cancer cellules manquant critique composants fonctionnels pour efficace HRR tel

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

comme BRCA1 ou 2, DSB ADN ne peut pas être réparé avec précision ou efficacité, conduisant à une recombinaison homologue substantielle déficit (DRH). Au lieu de cela, des voies alternatives et sujettes aux erreurs sont activées, comme la voie classique voie de jonction d'extrémités non homologues (NHEJ), conduisant à un degré élevé d'instabilité génomique. Après un nombre de Les manches de la réplication, génomique instabilité peut atteindre insupportable les niveaux et résultat dans la mort des cellules cancéreuses, car les cellules cancéreuses subissent déjà une charge élevée de dommages à l'ADN par rapport aux cellules normales. HRR la voie peut être compromise par d'autres mécanismes, bien que l'aberrance et la pénétrance causales ne sont pas entièrement élucidés. L'absence de voie HRR pleinement fonctionnelle est l'un des principaux déterminants de platine sensibilité dans ovarien et peut-être d'autres cancers.

Dans les modèles *in vivo* déficients en *BRCA1/2*, l'olaparib administré après un traitement au platine a entraîné un retard progression tumorale et une augmentation de la survie globale par rapport au traitement au platine seul qui corrélé avec le période de olaparib entretien traitement.

Combiné anti-tumoral effet avec CNS

Des études précliniques sur des modèles de cancer de la prostate ont rapporté un effet antitumoral combiné lorsque la PARP les inhibiteurs et les agents hormonaux de nouvelle génération sont administrés ensemble. PARP est impliqué dans co-régulation positive de la signalisation des récepteurs androgènes (AR), ce qui conduit à une amélioration du gène cible de l'AR suppression lorsque la signalisation PARP/AR est co-inhibée. D'autres études précliniques ont rapporté que le traitement par les NHA inhibe la transcription de certains gènes HRR, induisant ainsi une HRR carence et augmenté sensibilité à PARP inhibiteurs via non génétique mécanismes.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Détection de *BRCA1/2* mutation

Les tests génétiques doivent être effectués par un laboratoire expérimenté à l'aide d'un test validé. Local ou des tests centraux d'échantillons de sang et/ou de tumeurs pour détecter des mutations germinales et/ou somatiques *BRCA1/2* ont été utilisés dans différentes études. L'ADN obtenu à partir d'un échantillon de tissu ou de sang a été testé dans la plupart des pays. Les études, les tests d'ADNc étant utilisés à des fins exploratoires. Selon le test utilisé et le consensus international de classification, les mutations *BRCA1/2* ont été classées comme délétère/suspecté délétère ou pathogène/probablement pathogène. Recombinaison homologue carence (DRH) positif statut peut être défini par détection de un *BRCA1/2* mutation classifié comme délétère/suspecté délétère ou pathogène/probablement pathogène. La détection de ces mutations pourrait être combiné avec positif DRH score (ci-dessous) à déterminer DRH positif statut.

Détection de instabilité génomique

HEURE associé à une carence génomique modifications que avoir a été enquêté dans Paola-1 inclure génome- perte importante d'hétérozygotie, déséquilibre allélique télomérique et transition à grande échelle, qui sont mesures continues avec des critères et un score prédéfinis. Score composite d'instabilité génomique (GIS, également appelé score HRD) est déterminé lorsque les mesures combinées et les scores respectifs sont utilisés pour évaluer l'étendue des aberrations génomiques spécifiques accumulées dans les cellules tumorales. Un score inférieur définit une probabilité plus faible de déficit en HR des cellules tumorales et un score plus élevé détermine une probabilité plus élevée de Déficit HR des cellules tumorales au moment du prélèvement de l'échantillon par rapport à l'exposition à l'ADN dommageable agents. Validé seuils devrait être utilisé à déterminer SIG positif statut.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

DRH positif statut peut être défini par un composite SIG score pour HEURE associé à une carence génomique modifications testé par un expérimenté laboratoire en utilisant un validé test.

Clinique efficacité et sécurité

Traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire avancé muté BRCA SOLO1 Étude

La sécurité et l'efficacité de l'olaparib en traitement d'entretien ont été étudiées chez des patients atteints de diagnostiqué avancé (stade FIGO III-IV) séreux ou endométrioïde de haut grade *BRCA1/2* muté (*BRCA1/2m*) cancer de l'ovaire après la fin d'une chimiothérapie de première intention à base de platine dans un Essai multicentrique de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. Dans cette étude, 391 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit OLAFRA (300 mg [2 comprimés de 150 mg] deux fois par jour) soit un placebo. Les patients ont été stratifiés selon leur réponse à la chimiothérapie à base de platine de première intention ; réponse complète (CR) ou réponse partielle (RP). Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression radiologique de la lésion sous-jacente, maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans. Pour les patients restés en clinique complète réponse (c'est-à-dire aucun signe radiologique de maladie), la durée maximale du traitement était de 2 ans ; cependant, les patients qui présentaient des signes de maladie restés stables (c'est-à-dire aucun signe de maladie) progression) pourrait continuer à recevoir OLAFRA au-delà 2 années.

Les patients présentant des mutations germinales ou somatiques *de BRCA1/2* ont été identifiés de manière prospective soit à partir de test de lignée

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

germinale dans le sang via un test local (n = 208) ou un test central (n = 181) ou à partir du test d'une tumeur échantillon à l'aide d'un test local (n=2). Par test germinal central, délétère ou suspecté délétère des mutations ont été identifiées chez 95,3 % (365/383) et 4,7 % (18/383) des patients, respectivement. Grand réarrangements dans le *BRCA1/2* gènes étaient détecté dans 5,5% (21/383) de le randomisé les patients. Le statut *BRCAm* des patients recrutés via des tests locaux a été confirmé rétrospectivement par des tests centraux. Des tests rétrospectifs sur des patients disposant d'échantillons de tumeurs disponibles ont été réalisés à l'aide de tests centraux. et a généré des résultats positifs chez 341 patients, dont 95 % présentaient une mutation éligible (connue [n = 47] ou probablement pathogènes [n = 277]) et les patients recevant 2 g *de BRCAwt* ont été confirmés comme ayant uniquement du *s BRCAm*. Il y avait 389 patients qui étaient *des BRCA1/2m germinaux* et 2 qui étaient *des BRCA1/2m somatiques* dans SOLO1.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient généralement bien équilibrées entre le groupe olaparib et bras de traitement placebo. L'âge médian était de 53 ans dans les deux bras. Le cancer de l'ovaire était le principal tumeur chez 85% des patients. Le type histologique le plus fréquent était séreux (96 %), endométrioïde l'histologie a été rapportée chez 2% des patients. La plupart des patients avaient un indice de performance ECOG 0 (78 %), il n'y a pas de données chez les patients avec un indice de performance 2 à 4. Soixante-trois pour cent (63 %) des patients ont subi une chirurgie de réduction initiale et parmi eux, la majorité (75 %) n'avaient aucune maladie résiduelle macroscopique. Une chirurgie de réduction de volume par intervalles a été réalisée chez 35 % des patients et parmi eux, 82 % n'avaient aucune maladie résiduelle macroscopique signalée. Sept patients, tous de stade IV, n'ont subi aucune chirurgie cytoréductrice. Tous les patients avaient reçu

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Première ligne à base de platine thérapie. Là était Non preuve de maladie à étude entrée (CR), définie par l'investigateur comme aucune preuve radiologique de la maladie et de l'antigène du cancer 125 (CA-125) dans les limites de la normale, chez 73 % et 77 % des patients des bras olaparib et placebo, respectivement. PR, défini comme la présence de lésions mesurables ou non mesurables au départ ou une augmentation du CA-125 a été rapportée chez 27 % et 23 % des patients des bras olaparib et placebo, respectivement. Quatre-vingt-dix trois pour cent (93%) de les patients étaient randomisé dans 8 semaines de leur dernier dose de chimiothérapie à base de platine. Les patients traités par bevacizumab ont été exclus de l'étude, il n'existe donc aucune donnée d'innocuité et d'efficacité chez les patients ayant reçu de l'olaparib qui avaient déjà reçu bevacizumab. Là sont très limité données dans les patients avec un mutation somatique *BRCA*.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP), définie comme le temps écoulé entre la randomisation et progression déterminée par l'évaluation de l'investigateur à l'aide des critères d'évaluation de la réponse modifiés dans Tumeurs solides (RECIST) 1.1, ou décès. Les critères secondaires d'efficacité incluait le temps écoulé entre randomisation vers une seconde progression ou le décès (PFS2), survie globale (OS), délai écoulé depuis la randomisation jusqu'à l'arrêt du traitement ou au décès (TDT), délai entre la randomisation et le premier traitement anti- traitement du cancer ou décès (TFST) et qualité de vie liée à la santé (HRQoL). Les patients avaient une tumeur évaluations au départ et toutes les 12 semaines pendant 3 ans, puis toutes les 24 semaines par rapport à la date de randomisation, jusqu'à objectif radiologique maladie progression.

L'étude a démontré une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative évalué la SSP pour l'olaparib par rapport au

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

placebo. L'évaluation de la SSP par l'investigateur a été appuyée avec un examen radiologique central indépendant (BICR) en aveugle de la SSP. Une analyse descriptive réalisée sept ans après la randomisation du dernier patient a démontré un effet cliniquement significatif avantage dans Système d'exploitation que numériquement favorisé le olaparib bras. Efficacité résultats sont présenté dans Tableau 2 et Les figures 1 et 2.

Tableau 2 Efficacité résultats pour nouvellement diagnostiqué les patients avec *BRCA1/2m* avancé ovariencancer en SOLO1

	Olaparib 300 mg bd	Placebo -
PSF (51% maturité) ^{un}		
Nombre de événements: Total nombre de les patients (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Médian temps (mois) HEURE (95 % CI) ^b	NR 0,30 (0,23-0,41)	13.8
P. valeur (2 faces)	p<0,0001	
PFS2 (31% maturité)		
Nombre de événements : Total nombre de les patients (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Médian temps (mois) HEURE (95 % CI) ^c	NR 0,50 (0,35-0,72)	41,9
P. valeur (2 faces)	p=0,0002	
Système d'exploitation (38% maturité) ^d		
Nombre de événements: Total nombre de les patients (%)	84:260 (32)	65:131 (50)
Médian temps (mois) HEURE (95 % CI) ^b	NR 0,55 (0,40-0,76)	75.2
TFST (60% maturité)		
Nombre de événements: Total nombre de les patients (%)	135:260 (52)	98:131 (75)
Médian temps (mois) HEURE (95 % CI) ^c	64,0 0,37 (0,28-0,48)	15.1

^a D'après les estimations de Kaplan-Meier, la proportion de patients sans progression à 24 et 36 mois était de 74 % et 60 % pour l'olaparib contre 35 % et 27 % pour le placebo ; la durée

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

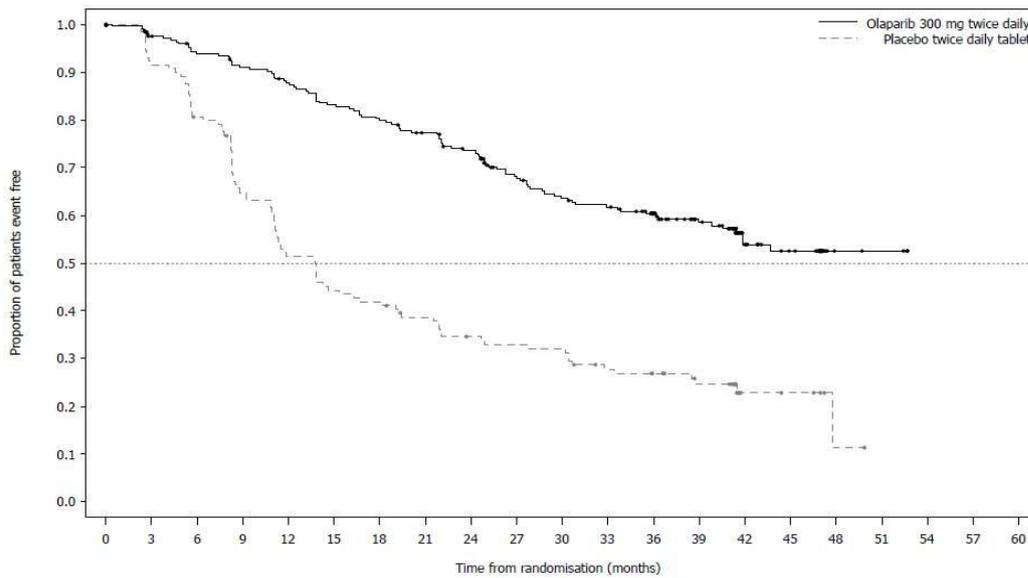
médiane de suivi était de 41 mois pour l'olaparibet les bras placebo. ^b Une valeur <1 favorise l'olaparib. L'analyse a été réalisée à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox. y compris réponse à précédent platine chimiothérapie (CR ou RP) comme un covariable.

^c De le 97 les patients sur le placebo bras OMS reçu subséquent thérapie, 58 (60%) reçu un PARP inhibiteur.

^{d D'} après les estimations de Kaplan-Meier, la proportion de patients en vie pendant 84 mois était de 67 % pour l'olaparib par rapport à47% pour placebo.

bd Deux fois par jour ; NR Non atteint ; Intervalle de confiance IC ; PFS Survie sans progression ; PFS2 Temps jusqu'à la seconde progression ou la mort; Système d'exploitation Dans l'ensemble survie; TFST Temps depuis randomisation à d'abord subséquent anti-cancer thérapie ou la mort.

Chiffre 1SOLO1 : Kaplan-Meier parcelle de PSF dans nouvellement diagnostiqué les patients avec *BRCA1/2m* avancé ovarien cancer (51% maturité - enquêteur évaluation)

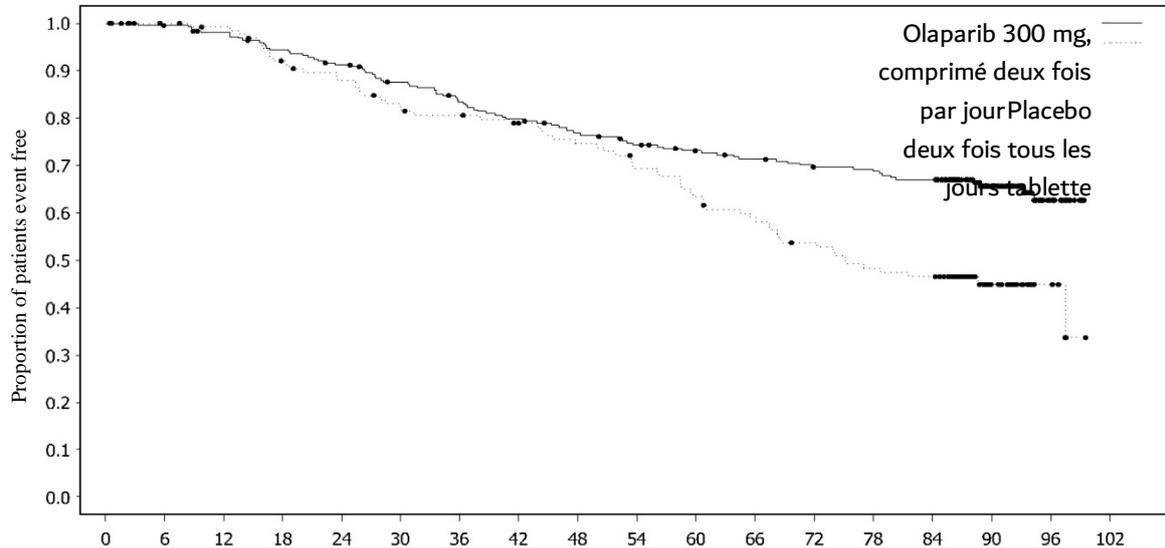


Number of patients at risk:

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

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

**Chiffre deuxSOLO1 : Kaplan-Meier parcelle de Système d'exploitation dans
nouvellement patients diagnostiqués avec *BRCA1/2m*
avancé ovarien cancer (38% maturité)**



Nombre de patients à risque																	
0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102
260	252	246	236	227	214	203	194	185	177	170	165	159	157	153	79	21	0
131	128	125	114	108	100	97	92	87	80	73	67	60	54	52	21	6	0

Nombre de les patients à risque:
 Olaparib 300 mg deux fois
 tous les jours tablette
 Placebo deux fois
 comprimé quotidien

Des résultats cohérents ont été observés dans les sous-groupes de patients en fonction des signes de la maladie au début de l'étude. Les patients présentant une RC définie par l'investigateur avaient un HR de 0,34 (IC à 95 % 0,24-0,47) ; SSP médiane non atteint sous olaparib contre 15,3 mois sous placebo. À 24 et 36 mois respectivement, 68 % et 45 % les patients sont restés en RC dans le bras olaparib, et 34 % et 22 % des patients dans le bras placebo. Les patients

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

avec RP à étude entrée avait PSF HEURE 0,31 (95 % CI 0,18, 0,52 ; médian PSF 30,9 mois sur olaparib contre

8,4 mois sous placebo). Les patients présentant une RP au début de l'étude ont obtenu soit une RC (15 % dans le bras olaparib et 4 % dans le groupe placebo à 24 mois, sont restés en RC à 36 mois) ou ont présenté un nouveau PR/une maladie stable (43 % dans le bras olaparib et 15 % dans le bras placebo à 24 mois ; 17 % dans le bras olaparib et 15 % dans le bras placebo à 36 mois). La proportion de patients qui ont progressé dans les 6 mois suivant la dernière dose de base de platine chimiothérapie était 3,5% pour olaparib et 8,4% pour placebo.

Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant sensible au platine (PSR) SOLO2 Étude

La sécurité et l'efficacité de l'olaparib en traitement d'entretien ont été étudiées dans le cadre d'une étude de phase III randomisée, essai en double aveugle contrôlé par placebo chez des patientes présentant une mutation germinale *BRCA1/2* de l'ovaire PSR, trompe de Fallope ou cancer péritonéal primitif. L'étude a comparé l'efficacité du traitement d'entretien OLAFRA traitement (300 mg [2 comprimés de 150 mg] deux fois par jour) pris jusqu'à progression avec un traitement placebo en 295 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire PSR sévère ou endométrioïde de haut grade (randomisation 2:1 : 196 olaparib et 99 placebo) OMS étaient dans réponse (CR ou RP) suivant achèvement de contenant du platine chimiothérapie.

Patients ayant reçu au moins deux schémas thérapeutiques contenant du platine et dont la maladie s'est développée. récidivants > 6 mois après la fin de l'avant-dernière chimiothérapie à base de platine ont été inscrits. Les patients

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

pourrait pas avoir reçu avant olaparib ou autre PARP inhibiteur traitement. Les patients pourrait avoir reçu avant le bévacicumab, sauf dans le régime immédiatement avant à randomisation.

Tous les patients présentaient des signes de g *BRCA1/2m* au départ. Des patients présentant des mutations *BRCA1/2* ont été identifiés soit depuis lignée germinale essai dans sang via un locale test ou par central essai à Myriade ou depuis essai un échantillon de tumeur à l'aide d'un test local. Des réarrangements importants dans les gènes *BRCA1/2* ont été détectés dans 4,7 % des cas. (14/295) de le randomisé les patients.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient généralement bien équilibrées entre le groupe olaparib et placebo bras. Médian âge était 56 années dans les deux bras. Ovaire cancer était le primaire tumeur dans >80% des patients. Le type histologique le plus courant était séreux (> 90 %), histologie endométrioïde a été rapporté chez 6% des patients. Dans le bras olaparib, 55 % des patients n'avaient reçu que 2 lignes de traitement antérieures. traitement, 45 % ayant reçu 3 lignes de traitement antérieures ou plus. Dans le bras placebo, 61 % des patients n'avaient reçu que 2 lignes de traitement antérieures, et 39 % avaient reçu 3 lignes de traitement antérieures ou plus. La plupart des patients étaient l'indice de performance ECOG 0 (81 %), il n'y a pas de données chez les patients avec un indice de performance 2 à 4. L'intervalle sans platine était > 12 mois chez 60 % et > 6 à 12 mois chez 40 % des patients. Réponse à une chimiothérapie antérieure à base de platine était complète chez 47 % et partielle chez 53 % des patients. Dans l'olaparib et placebo bras, 17% et 20% de les patients avait avant le bévacicumab, respectivement.

Le critère d'évaluation principal était la SSP déterminée par l'évaluation de

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

l'investigateur à l'aide de RECIST 1.1. Secondaire efficacité points de terminaison inclus PFS2 ; système d'exploitation, TDT, TFST, TSST ; et QVLS.

L'étude a atteint son objectif principal en démontrant une amélioration statistiquement significative de l'investigateur a évalué la SSP pour l'olaparib par rapport au placebo avec un HR de 0,30 (IC à 95 % 0,22-0,41 ; p<0,0001 ; durée médiane de 19,1 mois pour l'olaparib contre 5,5 mois pour le placebo).

L'évaluation de la SSP par l'investigateur a été étayé par un examen radiologique central indépendant et en aveugle de la SSP (HR 0,25 ; IC à 95 % 0,18-0,35 ; p<0,0001 ; médian 30.2 mois pour olaparib et 5,5 mois placebo). À 2 ans, 43%

traité à l'olaparib les patients est resté progression gratuit par rapport avec seulement 15% traité par placebo les patients.

Un résumé des résultats objectifs principaux pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire g *BRCA1/2m* PSR dans SOLO2 est présenté dans Tableau 3 et Chiffre 3.

Tableau 3 Résumé de primaire objectif résultat pour les patients avec g *BRCA1/2m* RPS ovarien cancer en SOLO2

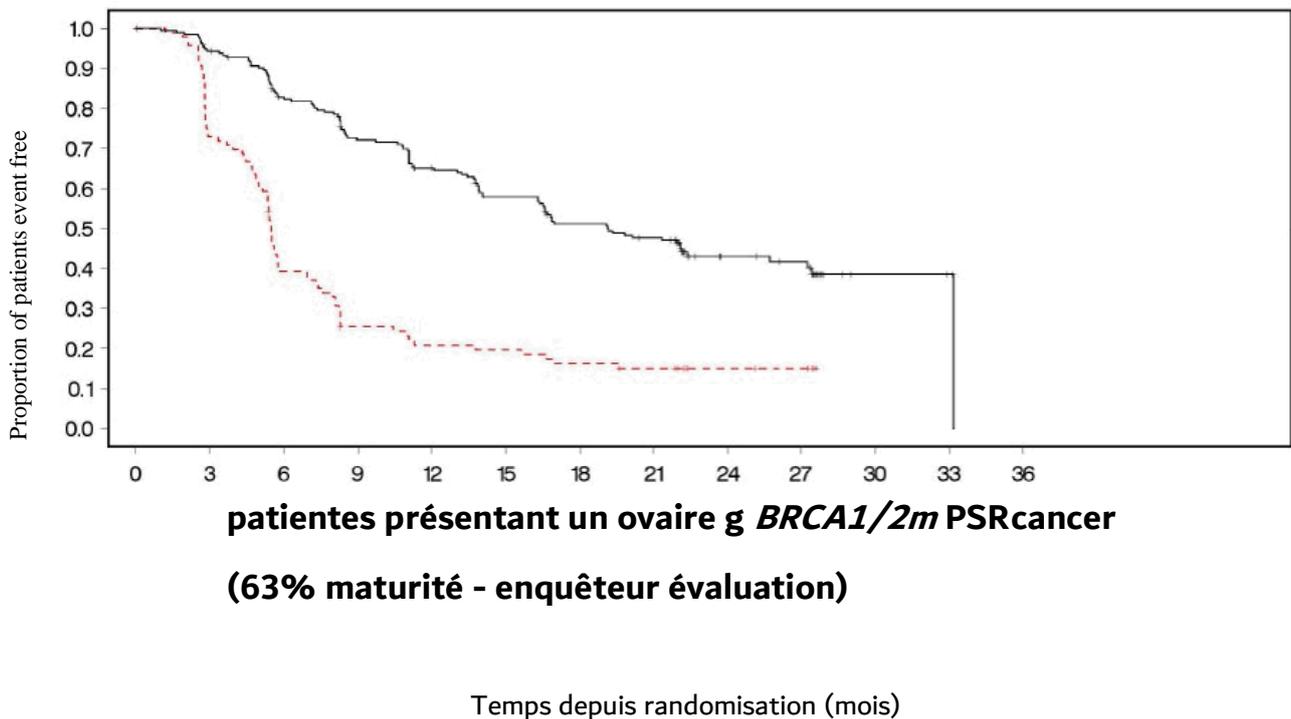
	Olaparib 300 mg tablette bd	Placebo
PSF (63% maturité)		
Nombre de événements: Total nombre de les patients (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Médian temps (mois) (95 % CI)	19.1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HEURE (95 % CI) ^{un}	0,30 (0,22-0,41)	
P. valeur (2 faces)	p<0,0001	

^a HR=Rapport de risque. Une valeur <1 favorise l'olaparib. L'analyse a été réalisée à l'aide d'un modèle à risque proportionnel de Cox.y compris la réponse à une chimiothérapie à base de platine antérieure (CR ou PR) et le délai jusqu'à progression de la maladie (> 6 à 12 mois) et >12 mois) dans le pénultième à base de platine chimiothérapie comme covariables.

bd Deux fois tous les jours; PSF sans progression survie; CI confiance intervalle

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Figure 3 SOLO2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les



Nombre des patients à risque :

196	18	15	134	11	10	89	82	32	29	3	2	0	Olaparib 300 mg
	2	6		8	4								bd
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	Placebo bd

bd Deux fois tous les jours; PSF Progression gratuite survie

À la fin de l'analyse de Système d'exploitation (61% maturité) le HEURE était 0,74 (95 % CI 0,54-1,00 ; p = 0,0537 ; médian 51,7 mois pour olaparib contre 38,8 mois pour placebo) lequel a fait pas atteindre statistique importance. Les critères d'évaluation secondaires TFST et PFS2 ont démontré un effet persistant et statistiquement significatif amélioration pour l'olaparib par rapport au placebo. Les résultats pour OS, TFST et PFS2 sont présentés dans Tableau 4 et Chiffre 4.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Tableau 4 Résumé des principaux résultats objectifs secondaires pour les patients avec g *BRCA1/2m* PSROvarien cancer dans SOLO2

	Olaparib 300 mg tablette bd	Placebo
Système d'exploitation (61% maturité)		
Nombre de événements: Total nombre de les patients (%)	116:196 (59)	65:99 (66)
Médian temps (95 % CI), mois HEURE (95 % CI) ^{un}	51,7 (41,5, 59.1) 0,74 (0,54-1,00)	38,8 (31.4, 48.6)
P. valeur (2 faces)	p=0,0537	
TFST (71% maturité)		
Nombre de événements: Total nombre de les patients (%)	139:196 (71)	86:99 (87)
Médian temps (mois) (95 % CI) HEURE (95 % CI) ^{un}	27.4 (22.6-31.1) 0,37 (0,28-0,48)	7,2 (6,3-8,5)
P. valeur* (2 faces)	p<0,0001	
PFS2 (40% maturité)		
Nombre de événements: Total nombre de les patients (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Médian temps (mois) (95 % CI) HEURE (95 % CI) ^{un}	NR (24.1-NR) 0,50 (0,34-0,72)	18.4 (15,4-22,8)
P. valeur (2 faces)	p=0,0002	

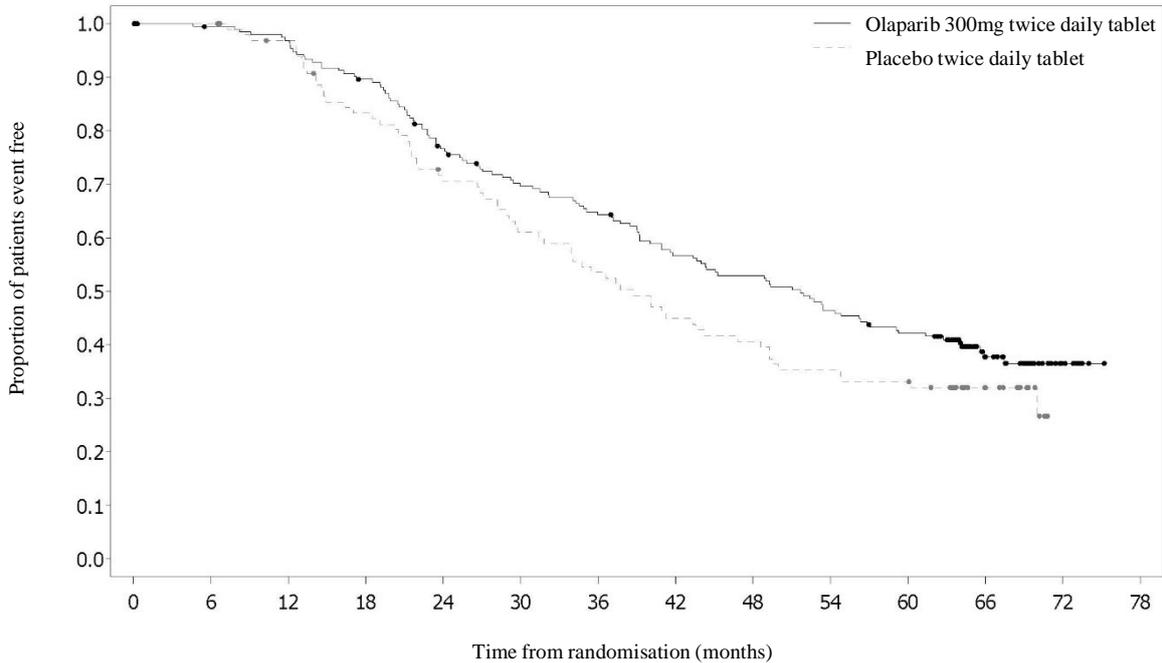
* Pas contrôlé pour multiplicité.

^a HR=Rapport de risque. Une valeur <1 favorise l'olaparib. L'analyse a été réalisée à l'aide d'un modèle à risque proportionnel de Cox.y compris la réponse à une chimiothérapie à base de platine antérieure (CR ou PR) et le délai jusqu'à progression de la maladie (> 6 à 12 mois) et >12 mois) dans le pénultième à base de platine chimiothérapie comme covariables.

bd Deux fois par jour ; NR non atteint ; Intervalle de confiance IC ; Temps de PFS2 entre la randomisation et la deuxième progression ou le décès ; TFST Temps depuis randomisation à commencer de d'abord subséquent thérapie ou la mort.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Chiffre 4SOLO2 : Kaplan-Meier parcelle de Système d'exploitation dans les patients avec σ BRCA1/2mRPS ovarien cancer



Number of patients at risk:

Olaparib 300mg twice daily tablet

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

Placebo twice daily tablet

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

Parmi les patients entrant dans l'essai avec une maladie mesurable (lésions cibles au départ), un objectif un taux de réponse de 41 % a été obtenu dans le groupe OLAFRA contre 17 % dans le groupe placebo. Des patients traités avec OLAFRA, qui est entrée dans l'étude avec des signes de maladie (lésions cibles ou non cibles à ligne de base), 15,0% expérimenté complet réponse par rapport avec 9,1% de les patients sur placebo.

À le temps de le analyse de PSF le médian durée de traitement était 19.4 mois pour olaparib et

5,6 mois pour le placebo. La majorité des patients sont restés à la dose initiale de 300 mg d'olaparib par jour. L'incidence des interruptions, réductions et abandons de dose en raison d'un événement indésirable était de 45,1 %, 25,1% et 10,8% respectivement. Les interruptions de traitement sont

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

survenues le plus souvent au cours des 3 premiers mois et réductions de dose au cours des 3 à 6 premiers mois de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à dose interruption ou dose réduction étaient anémie, nausée et vomissement.

Les données sur les résultats rapportés par les patients (PRO) n'indiquent aucune différence pour les patients traités par l'olaparib, car par rapport à placebo comme évalué par le changement depuis ligne de base dans le TOI de le FAIT-O.

Étude 19 (D0810C00019)

L'innocuité et l'efficacité de l'olaparib en tant que traitement d'entretien dans le traitement de la RPS ovarienne, y compris les patients atteints d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primitif, après un traitement par deux ou plus contenant du platine régimes, étaient étudié dans un grand Phase II randomisé, en double aveugle, essai contrôlé par placebo (étude 19). L'étude a comparé l'efficacité du traitement d'entretien OLAFRA traitement suivi jusqu'à progression avec un traitement placebo chez 265 (136 olaparib et 129 placebo) PSR patientes atteintes d'un cancer séreux de l'ovaire de haut grade qui étaient en réponse (CR ou PR) après la fin du contenant du platine chimiothérapie. Le primaire point final était PSF basé sur enquêteur évaluation en utilisant RECIST 1.0. Les critères d'évaluation secondaires d'efficacité comprenaient la SG, le taux de contrôle de la maladie (DCR) défini comme CR/PR + SD confirmés (maladie stable), HRQoL et symptômes liés à la maladie. Analyses exploratoires de TFST et TSST étaient aussi effectué.

Patients dont la maladie avait récidivé > 6 mois après la fin de l'avant-dernière étude à base de platine chimiothérapie ont été inscrits. Le

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

recrutement ne nécessitait pas de preuve de mutation *BRCA1/2* (*BRCA* mutation statut pour quelques les patients était déterminé rétrospectivement). Les patients pourrait pas avoir reçu traitement antérieur par l'olaparib ou un autre inhibiteur de PARP. Les patients pourraient avoir déjà reçu du bevacizumab, sauf dans le régime immédiatement avant la randomisation. Le retraitement avec l'olaparib n'a pas été permis suivant progression sur olaparib.

Les patients présentant des mutations *BRCA1/2* ont été identifiés soit à partir de tests de lignée germinale dans le sang via un test local ou par des tests centraux chez Myriad ou en testant un échantillon de tumeur à l'aide d'un test effectué par la Fondation Médecine. Des réarrangements importants dans les gènes *BRCA1/2* ont été détectés dans 7,4 % (10/136) des randomisés les patients.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient généralement bien équilibrées entre le groupe olaparib et bras placebo. L'âge médian était de 59 ans dans les deux bras. Le cancer de l'ovaire était la tumeur primaire dans 86 % des cas des patients. Dans le bras olaparib, 44 % des patients n'avaient reçu que 2 lignes de traitement antérieures, dont 56 % recevoir 3 lignes de traitement antérieures ou plus. Dans le groupe placebo, 49 % des patients n'avaient reçu que 2 lignes antérieures, 51 % ayant reçu 3 lignes de traitement antérieures ou plus. La plupart des patients étaient ECOG performance statut 0 (77%), là sont Non données dans les patients avec performance statut 2 à 4. Sans platine l'intervalle était > 12 mois chez 60 % et 6 à 12 mois chez 40 % des patients. Réponse au platine antérieur la chimiothérapie était complète chez 45 % et partielle chez 55 % des patients. Dans l'olaparib et le placebo bras, 6% et 5% de les patients avait avant le bévacizumab, respectivement.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

L'étude a atteint son objectif principal en démontrant une amélioration statistiquement significative de la SSP pour l'olaparib par rapport au placebo dans la population globale avec un HR de 0,35 (IC à 95 % 0,25-0,49 ; $p < 0,00001$; médian 8,4 mois olaparib contre 4,8 mois placebo). À la fin de l'Analyse du système d'exploitation (données couper désactivé [DCO] 9 mai 2016) à 79 % de maturité, le risque relatif comparant l'olaparib au placebo était de 0,73 (95 % CI 0,55-0,95 ; $p = 0,02138$ [a fait pas rencontrer pré-specified importance niveau de $< 0,0095$] ; médian 29,8 mois d'olaparib versus 27,8 mois de placebo). Dans le groupe traité par l'olaparib, 23,5 % ($n = 32/136$) des patients sont restés sous traitement pendant ≥ 2 ans, contre 3,9 % ($n = 5/128$) des patients sous traitement placebo. Bien que le nombre de patients était limité, 13,2% ($n = 18/136$) des patients dans le groupe traité à l'olaparib est resté sur traitement pour ≥ 5 années comme par rapport avec 0,8% ($n = 1/128$) dans le placebo groupe.

Une analyse de sous-groupes planifiée a identifié des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire muté *BRCA1/2* ($n = 136$, 51,3% ; dont 20 patients identifiés avec une tumeur somatique mutation *BRCA 1/2*) comme sous-groupe qui a tiré le plus grand bénéfice clinique de la monothérapie d'entretien à l'olaparib. Un avantage a également été observé chez les patients avec *BRCA1/2* de type sauvage/variantes de signification incertaine (*BRCA1/2 wt /VUS*), bien que d'une ampleur moindre. Aucune stratégie de tests multiples n'était en place pour les sous-groupe analyses.

Un résumé du résultat objectif principal pour les patients avec *BRCA1/2* muté et *BRCA1/2 Le poids /VUS* PSR du cancer de l'ovaire dans l'étude 19

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

est présenté dans le tableau 5 et pour toutes les patientes de l'étude 19 dans Tableau 5 et Chiffre 5.

Tableau 5 Résumé des résultats objectifs principaux pour tous les patients et patients atteints de *BRCA1/2* -muté et *BRCA1/2 poids /VUS* PSR ovarien cancer en étude 19

	Tous des patients ^{un}		<i>BRCA1/2</i> - muté		<i>BRCA1/2 poids/VUS</i>	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
PSF – COD 30 Juin 2010						
Nombre de événements: Total nombre de les patients (%)	60:136 (44) (73)	94:129	26:74 (35) (74)	46:62	32:57 (56)	44:61 (72)
Médian temps (mois) (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)
HEURE (95 % CI) ^b	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10-0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
P. valeur (2 faces)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

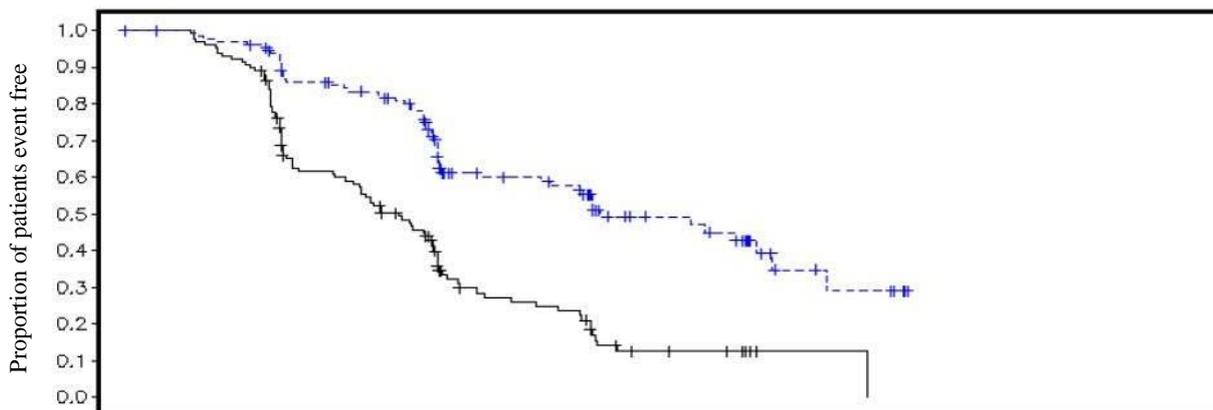
^a Tous les patients comprennent les sous-groupes suivants : *BRCA1/2* muté, *BRCA1/2 wt /VUS* et statut *BRCA1/2* inconnu (11 les patients avec statut inconnu, pas montré comme un séparé sous-groupe dans tableau).

^b HR = Rapport de risque. Une valeur <1 favorise l'olaparib. L'analyse a été réalisée à l'aide d'un système à risques proportionnels de Cox.modèle avec facteurs pour traitement, ethnique descente, platine sensibilité et réponse à final platine thérapie.

PSF sans progression survie; COD données couper désactivé; CI confiance intervalle; NR pas atteint.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Étude de la figure 5 19 : Kaplan-Meier parcelle de PSF dans le SAF



(58% maturité - enquêteurévaluation) COD 30 Juin 2010

Temps depuis randomisation (mois)

-----Placebo -----Olaparib

Nombre des patients à risque :

136	106	53	24	7	0	Olaparib
129	72	24	7	1	0	Placebo

COD Données couper; SAF Complet analyse ensemble; PSF sans progression survie

Un résumé des principaux résultats objectifs secondaires pour les patients avec *BRCA1/2* muté et *BRCA1/2* Le poids /VUS PSR du cancer de l'ovaire dans l'étude 19 est présenté dans le tableau 6 et pour toutes les patientes de l'étude 19 dans Tableau 6 et Chiffre 6.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Tableau 6 Résumé de clé secondaire objectif résultats pour tous les patients et les patients avec

***BRCA1/2*-muté et *BRCA1/2 poids/VUS* RPS ovarien cancer dans Étude 19**

	Tous des patients ^{un}		<i>BRCA1/2</i> - muté		<i>BRCA1/2 poids/VUS</i>	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
Système d'exploitation - COD 09 Peut 2016						
Nombre de événements:	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66) ^c	50:62 (81)	45:57 (79)	57:61 (93)
Total nombre de les patients (%)						
Médian temps (mois) (95 % CI)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-40,7)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-32,5)	26,6 (23,1-32,5)
HEURE (95 % CI) ^b	0,73 (0,55-0,95)		0,62 (0,42-0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
P. valeur * (2 faces)	p=0,02138		p=0,02140		p = 0,39749	
TFST – COD 09 Peut 2016						
Nombre de événements:	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Total nombre de les patients (%)						
Médian temps (mois) (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)
HEURE (95 % CI) ^b	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
P. valeur * (2 faces)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

* Là était Non stratégie pour plusieurs essai dans lieu pour le sous-groupe analyses ou pour le tous les patients TFST.

^a Tous les patients comprennent les sous-groupes suivants : *BRCA1/2* - muté, *BRCA1/2 poids/VUS* et statut *BRCA1/2* inconnu(11 les patients avec statut inconnu, pas montré comme un

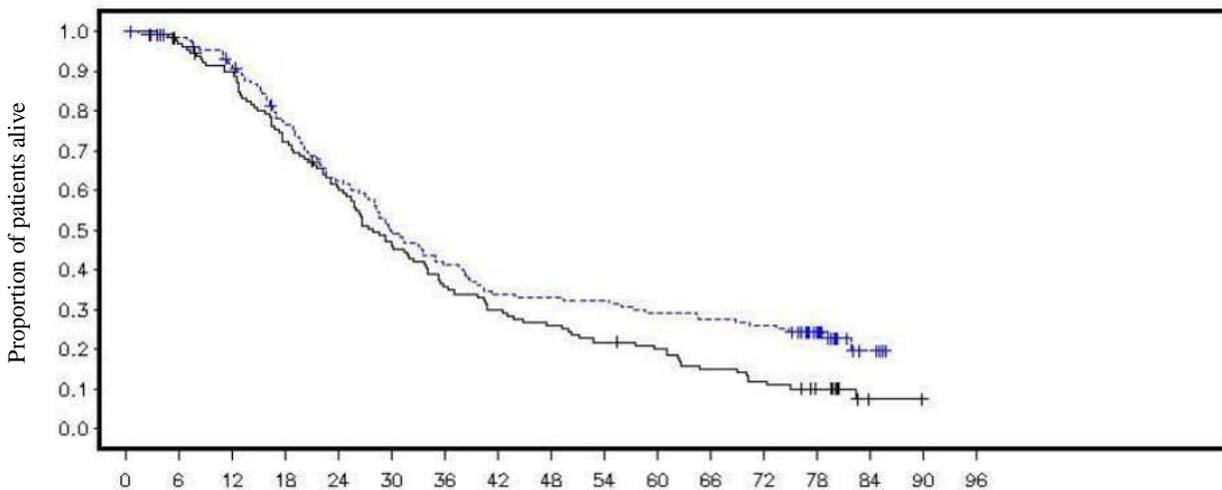
Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

séparé sous-groupe dans tableau).

- b HR = Rapport de risque. Une valeur <1 favorise l'olaparib. L'analyse a été réalisée à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox.avec facteurs pour traitement, ethnique descente, platine sensibilité et réponse à final platine thérapie.
- c Environ un quart des patients traités par placebo dans le sous-groupe avec mutation *BRCA* (14/62; 22,6 %) ont reçu un subséquent PARP inhibiteur.

SG Survie globale ; Données DCO coupées ; Intervalle de confiance IC ; Temps TFST entre la randomisation et le début du premier suivithérapie ou la mort.

Figure 6 Etude 19 : Courbe de Kaplan Meier de l'OS dans le FAS



(maturité 79 %) DCO 09 mai 2016

Temps depuis randomisation (mois)

-----Placebo ----- Olaparib

Nombre des patients à risque :

136	129	117	97	79	62	52	43	42	41	37	35	33	21	4	0	0	Olaparib
129	122	112	90	75	57	44	37	32	27	24	18	14	9	1	0	0	Placebo

COD Données couper désactivé; SAF Complet analyse ensemble; Système d'exploitation Dans l'ensemble survie

Au moment de l'analyse de la SSP, la durée médiane du traitement était de 8 mois pour l'olaparib et de 4 mois pour le placebo. La majorité des patients sont restés à la dose initiale d'olaparib. L'incidence des

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

interruptions, réductions et abandons de dose en raison d'un événement indésirable étaient de 34,6 %, 25,7 % et 5,9%, respectivement. Les interruptions et les réductions de dose se sont produites le plus souvent au cours des 3 premiers mois de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une interruption ou une réduction du traitement ont été nausées, anémie, vomissements, neutropénie et fatigue. L'incidence des effets indésirables liés à l'anémie était 22,8% (CTCAE grade ≥ 3 7,4 %).

Les données sur les résultats rapportés par les patients (PRO) n'indiquent aucune différence pour les patients traités par l'olaparib, car par rapport à placebo comme mesuré par amélioration et détérioration les taux dans le TOI et FAIT-O total.

AVIS Étude

OPINION, une étude multicentrique de phase IIIb à un seul groupe, a étudié l'olaparib comme traitement d'entretien traitement chez les patientes atteintes d'un cancer PSR de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine primitif après 2 ou plus de lignes de chimiothérapie à base de platine et qui n'avaient pas d'effet délétère connu ou suspecté mutation délétère g *BRCA*. Patients dont la maladie était en réponse (CR ou PR) à la suite l'achèvement d'une chimiothérapie à base de platine ont été inscrits. Au total, 279 patients ont été inscrits et reçu un traitement par l'olaparib dans cette étude jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Basé sur lors des tests centraux, 90,7 % ont été confirmés avec un statut non g *BRCA* m, en outre 9,7 % ont été identifiés comme étant *BRCA* m.

Le critère d'évaluation principal était la SSP évaluée par l'investigateur selon la méthode RECIST v1.1 modifiée. Secondaire points de terminaison inclus

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Système d'exploitation.

l'olaparib, quand utilisé comme entretien thérapie, démontré clinique activité dans les patients avec non-g *BRCA* m RPS ovarien cancer. À le final dans l'ensemble survie analyse (DCO 17 Septembre 2021), leSystème d'exploitation données étaient 52,3% sont matures.

Un résumé des principaux résultats objectifs secondaires de SSP et de SG pour les patients atteints *de BRCA* m non-gRPS ovarien cancer dans AVIS est présenté dans Tableau 7.

Tableau 7 Résumé des principaux résultats objectifs pour les patientes non-g *BRCA* m atteintes d'un cancer de l'ovaire PSRAVIS

	Olaparib comprimés 300 mg bd
PSF (75 % maturité) (DCO 2 Octobre 2020)	
Nombre de événements: total nombre de les patients (%)	210 : 279 (75.3)
Médian PSF (95 % CI), mois ^a	9.2 (7.6, 10.9)
Système d'exploitation (52,3% maturité) (DCO 17 Septembre 2021)	
Nombre de événements: total nombre de les patients (%)	146 : 279 (52.3)
Médian Système d'exploitation (95 % CI), mois ^{un}	32,7 (29,5, 35.3)

^{un} Calculé en utilisant le Kaplan-Meier technique.

Confiance intervalles pour la médiane PSF et Système d'exploitation étaient dérivé basé sur Brookmeyer Crowley méthode.

bd Deux fois tous les jours; PFS sans progression survie; Système d'exploitation Dans l'ensemble survie; COD Données couper désactivé; CI Confiance intervalle.

Première ligne entretien traitement de DRH positif avancé ovarien cancer

PAOLA-1 Étude

PAOLA-1 était un essai multicentrique de phase III, randomisé, en double

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

aveugle, contrôlé par placebo, qui a comparé l'efficacité et la sécurité de OLAFRA (300 mg [2 comprimés de 150 mg] deux fois par jour) chez en association avec le bevacizumab (15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines par voie intraveineuse) perfusion) versus placebo plus bevacizumab pour le traitement d'entretien des patients avancés (stade FIGO III-IV) cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine primitif après une première intention chimiothérapie à base de platine et bevacizumab. Le traitement par bevacizumab durait au total jusqu'à 15 mois/22 cycles, y compris le période donné avec chimiothérapie et donné comme entretien.

L'étude a randomisé 806 patients (randomisation 2:1 : 537 olaparib/bevacizumab : 269 placebo/bevacizumab) qui ne présentaient aucun signe de maladie (NED) en raison d'une résection chirurgicale complète, ou qui étaient en réponse complète (RC) ou en réponse partielle (RP) après la fin du traitement de première intention chimiothérapie contenant du platine et bevacizumab. Les patients avaient complété au minimum 4 et un maximum de 9 cycles, la majorité (63 %) ayant reçu 6 cycles de platine-taxane de première intention chimiothérapie à base de bevacizumab, comprenant au minimum 2 cycles de bevacizumab en association avec les 3 derniers cycles de chimiothérapie. Le médian nombre de bévacizumab cycles avant à randomisation était 5.

Les patients ont été stratifiés selon le résultat du traitement de première intention (moment et résultat de la chirurgie cytoréductrice). et réponse à la chimiothérapie à base de platine) et le statut t *BRCA* m, déterminés par des analyses locales prospectives essai. Les patients ont continué le traitement par bevacizumab dans le cadre du traitement d'entretien et ont commencé le traitement par OLAFRA après un minimum de 3 semaines et jusqu'à un maximum de 9 semaines après la fin de leur dernière dose de chimiothérapie. Le

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

traitement par OLAFRA a été poursuivi jusqu'à la progression de maladie sous-jacente, toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans. Les patients qui, de l'avis du le médecin traitant pourrait tirer un bénéfice supplémentaire d'un traitement continu pourrait être traité au-delà de 2 années.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient équilibrées entre les deux bras dans la population ITT et dans les sous-groupes définis par les biomarqueurs par t *BRCA* m (définis prospectivement et rétrospectivement), GIS et Statut HRD (défini dans cette étude par une combinaison des deux biomarqueurs). L'âge médian des patients avait 61 ans en tout. La plupart des patients des deux bras avaient un indice de performance ECOG de 0 (70 %). Ovaire cancer était le primaire tumeur dans 86% de le les patients. Le la plupart commun histologie taper était séreux (96 %) et une histologie endométrioïde a été rapportée chez 2 % des patientes. La plupart des patients ont été diagnostiqués dans Stade FIGO IIIC (63 %). Tous les patients avaient reçu un traitement de première intention à base de platine et du bevacizumab. Les patients n'étaient pas limités par le résultat chirurgical, 63 % d'entre eux présentant une cytoréduction complète au début. ou une chirurgie de réduction d'intervalle et 37 % avaient une maladie macroscopique résiduelle. Trente pour cent (30%) de les patients des deux bras étaient t *BRCA* m lors du dépistage. Caractéristiques démographiques et de base les sous-groupes de biomarqueurs étaient cohérent avec ceux en ITT population. Dans le DRH positif sous-groupe, 65 % des patients présentaient une cytoréduction complète et 35 % des patients présentaient des lésions macroscopiques résiduelles. maladie. Dans la population globale de patients recrutés, 30 % des patients des deux bras étaient t *BRCA* m (mutation délétère/pathogène) au dépistage par tests locaux et pour 4% des patients le *BRCA* m le statut était inconnu. Une analyse

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

rétrospective des échantillons cliniques disponibles a été réalisée dans 97 % des cas. les patients à confirmer t *BRCA* m statut et enquêter génomique instabilité score comme décrit au-dessus de.

Parmi les patients non-t *BRCA* m, 29 % (19 % de la population globale) présentaient un SIG positif prédéfini dans cette étude comme score composite ≥ 42 . Lorsque le statut t *BRCA* m et le GIS positif étaient combinés, les patients avec un statut HRD-positif, HRD-négatif et HRD inconnu dans leurs tumeurs représentaient 48 %, 34 % et 18% de l'ensemble patient population.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP), définie comme le temps écoulé entre la randomisation et progression déterminée par l'évaluation de l'investigateur à l'aide des critères d'évaluation de la réponse modifiés dans Tumeurs solides (RECIST) 1.1, ou décès. Les critères secondaires d'efficacité incluaient le temps écoulé depuis la randomisation jusqu'à la deuxième progression ou le décès (PFS2), la survie globale (OS), le temps écoulé entre la randomisation et la première traitement anticancéreux ultérieur ou décès (TFST) et qualité de vie liée à la santé (HRQoL). Les patients ont subi des évaluations tumorales RECIST 1.1 au départ et toutes les 24 semaines (TDM/IRM à 12 semaines si clinique) ou Californie 125 progression) pour en haut à 42 mois ou jusqu'à objectif radiologique maladie progression.

L'étude a atteint son critère d'évaluation principal dans la population ITT, démontrant un effet statistiquement significatif amélioration de la SSP évaluée par l'investigateur pour l'olaparib/bevacizumab par rapport à placebo/bevacizumab (HR 0,59, IC à 95 % 0,49-0,72, $p < 0,0001$ avec une médiane de 22,1 mois pour olaparib/bevacizumab vs 16,6 mois pour placebo/bevacizumab). Cela correspondait à un BICR analyse de PFS.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Cependant, les patients défini comme biomarqueur positif (t *BRCA*m, SIG, DRH statut positif défini comme t *BRCA* m et/ou SIG positif) dérivé la plupart de le avantage.

Final analyse de PFS2 (DCO 22 mars 2020, 53% maturité) dans le dans l'ensemble population était statistiquement significatif (HR 0,78, IC à 95 % 0,64-0,95, p = 0,0125 avec une médiane de 36,5 mois pour l'olaparib/bévacizumab contre 32,6 mois pour placebo/bévacizumab).

Lors de l'analyse finale de la SG (DCO 22 mars 2022) chez les patients ayant un statut HRD positif (t *BRCA* m et/ou GIS), il y a eu une amélioration numérique de la SG dans le groupe olaparib/bevacizumab par rapport au groupe placebo/bévacizumab bras (voir Tableau 8).

Dans le sous-groupe randomisé t *BRCA* m (241/806 patients), SSP médiane pour l'olaparib/bevacizumab la durée du groupe placebo/bevacizumab était de 37,2 mois contre 22,0 mois (HR=0,34, IC à 95 % 0,23, 0,51). Lors de l'analyse finale de survie globale (DCO 22 mars 2022), les t *BRCA* m en tant que sous-groupe randomisé démontre une réduction numérique du risque de décès pour l'olaparib/bevacizumab par rapport à placebo/bevacizumab (HR 0,63 ; 95 % CI 0,41, 0,97).

Résultats d'efficacité dans d'autres analyses de sous-groupes de biomarqueurs basées sur une tumeur analysée rétrospectivement échantillons sont présenté dans Tableau 8.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Tableau 8 Résumé de clé efficacité résultats pour les patients avec homologue recombinaison statut positif de déficit (HRD) défini par t *BRCA* m et/ou GIS dans avancé ovarien cancer les patients dans PAOLA-1

	tBRCA m *, ^c (n = 235)		SIG positif (DRH positif à l'exclusion t <i>BRCA</i> m) *, ^d (n=152)		DRH positif *(n = 387)	
	Olaparib/ bévacicum ab	Placebo / bévacicum ab	Olaparib/ bévacicum ab	Placebo / bévacicum ab	Olaparib/ bévacicum ab	Placebo / bévacicum ab
PSF, enquêteur évaluation (46% maturité) COD 22 Mars 2019 ^{un}						
Nombre de événements : Total nombre de les patients (%)	44:158 (28)	52:77 (68)	43:97 (44)	40h55 (73)	87:255 (34)	92:132 (70)
Temps médian (mois)	37.2	18, 8	28.1	16. 6	37.2	17. 7
HEURE (95%) ICb -	0,28 (0,19, 0,42)		0,43 (0,28, 0,66)		0,33 (0,25, 0,45)	

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

PFS2, enquêteur évaluation (40% maturité) COD 22 Mars 2020						
Nombre de événements : Total nombre de les patients (%)	44:158 (28)	37:77 (48)	41:97 (42)	33:55 (60)	85:255 (33)	70:132 (53)
Temps médian (mois)	NR	42.2	50,3	30.1	50,3	35.4
HEURE (95%) ICb -	0,53 (0,34, 0,82)		0,60 (0,38, 0,96)		0,56 (0,41, 0,77)	
Final Système d'exploitation (42% maturité) COD 22 Mars 2022						
Nombre de événements : Total nombre de les patients (%)	49:158 (31,0)	37:77 (48.1)	44:97 (45.4)	32h55 (58.2)	93:255 (36,5)	69:132 (52.3)
Temps médian (mois)	75.2	66,9	NR	52,0	75.2	57.3
HEURE (95%) ICb -	0,57 (0,37, 0,88)		0,71 (0,45 , 1.13)		0,62 (0,45, 0,85)	

* Pré-planifié sous-groupe

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

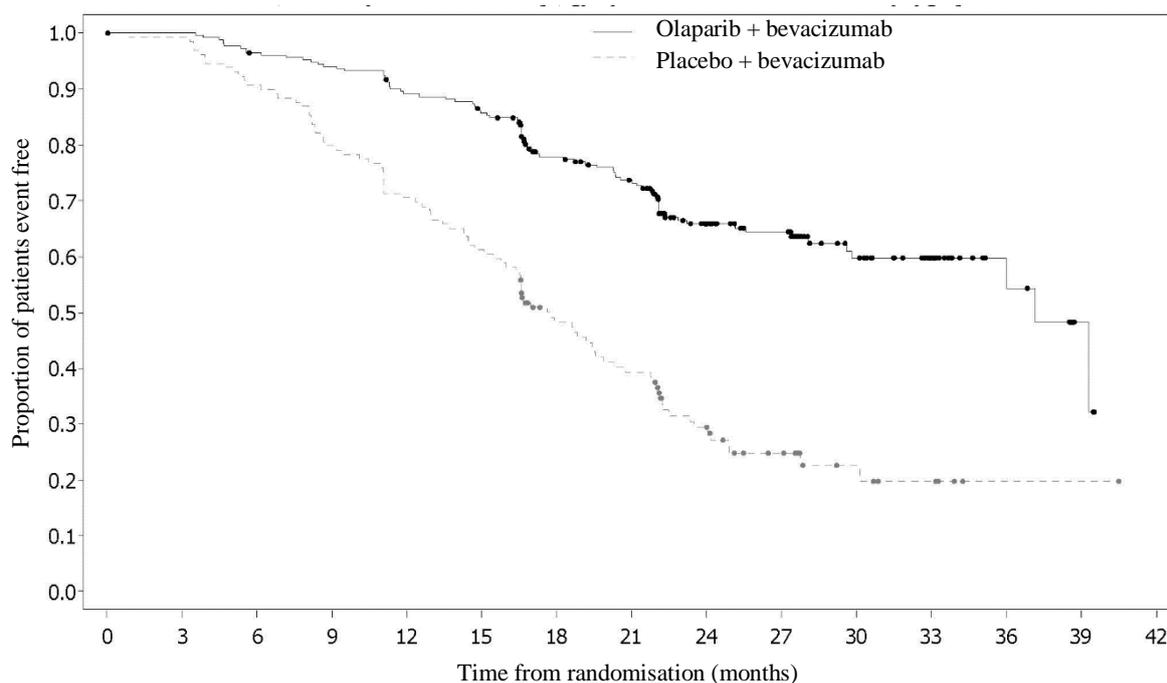
^a D'après les estimations de Kaplan-Meier, la proportion de patients sans progression à 12 et 24 mois était de 89 % et 66% pour olaparib/bevacizumab contre 71% et 29% pour placebo/bevacizumab.

^b Une valeur <1 favorise l'olaparib. L'analyse a été réalisée à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié par première ligne traitement résultat à dépistage et dépistage laboratoire t *BRCA* statut.

^c t *BRCA* m statut par Myriade

^d DRH positif à l'exclusion t *BRCA* m était défini comme Génomique instabilité score (SIG) par Myriade ≥42 (pré-spécifié couper) CI Confiance intervalle; HEURE Danger rapport; NR pas atteint

Figure 7 PAOLA-1 : Kaplan-Meier parcelle de PSF pour les patients avec



Number of patients at risk:

Olaparib + bevacizumab

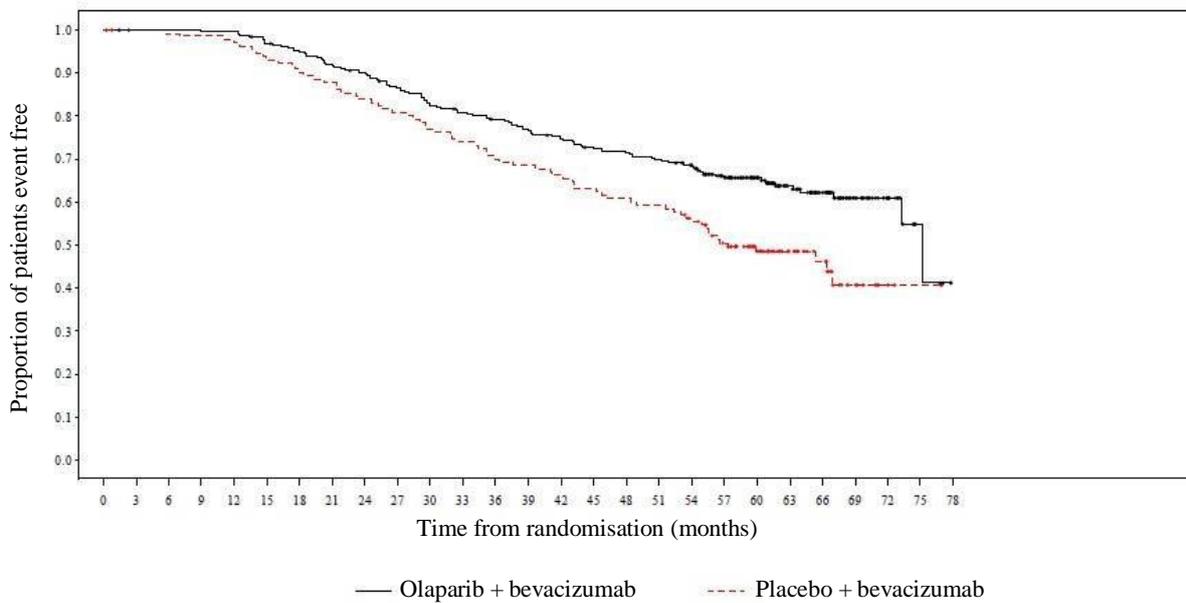
255 252 242 236 223 213 169 155 103 85 46 29 11 3 0

Placebo + bevacizumab

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

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Chiffre 8 PAOLA-1 : graphique de Kaplan-Meier, survie globale finale



par statut HRD positif(y compris t *BRCA* m) (DCO 22 Mars 2022)

Traitement adjuvant du cancer du sein précoce à haut risque muté par *BRCA* germinale/Olympie

L'innocuité et l'efficacité de l'olaparib comme traitement adjuvant chez les patients présentant des mutations germinales *BRCA1/2* et un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif qui avaient terminé un traitement local définitif et une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante a été étudiée dans le cadre d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle, parallèle groupe, étude multicentrique contrôlée par placebo (OlympiA). Les patients devaient avoir terminé au moins 6 cycles de néoadjuvant ou adjuvant chimiothérapie contenant les anthracyclines, taxanes ou les deux.

Platine antérieure pour un cancer antérieur (par exemple de l'ovaire) ou comme traitement adjuvant ou néoadjuvant pour le sein cancer était

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

autorisé. Haut risque têt sein cancer les patients étaient défini comme suit :

- patients ayant déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante : patients avec un triple négatif un cancer du sein (CSTN) ou un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux doit avoir des cancer invasif du sein et/ou des ganglions lymphatiques réséqués (non pathologique complet) réponse) au moment de l'intervention chirurgicale. De plus, les patientes présentant des seins positifs aux récepteurs hormonaux cancer doit avoir avait un score CPS&EG de ≥ 3 basé sur prétraitement clinique et stade pathologique post-traitement (CPS), statut des récepteurs aux œstrogènes (ER) et grade histologique selon montré dans le tableau 9.

Tableau 9 têt Sein Cancer Scène, Récepteur Statut et Grade Notation Exigences pour Étude Inscription*

Scène/fonctionnalité		Poin ts
Stade clinique (prétraitement)	I/IIA	0
	II B/III A	1
	III B/III C	2
Stade pathologique (après traitement)	0/Je	0
	II A/II B/III A/III B	1
	III C	2

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Scène/fonctionnalité		Poin ts
Récepteur statut	urgence positif	0
	urgence négatif	1
Nucléaire grade	Nucléaire grade 1-2	0
	Nucléaire grade 3	1

* Total score de ≥ 3 requis pour les patients avec hormone récepteur positif sein cancer.

- patientes ayant déjà reçu une chimiothérapie adjuvante : cancer du sein triple négatif (TNBC) doivent avoir eu une maladie ganglionnaire positive ou une maladie ganglionnaire négative avec un diamètre ≥ 2 cm tumeur primaire; Les patientes HR positives, HER2-négatives doivent avoir eu ≥ 4 pathologies confirmé positif lymphes nœuds.

Les patients ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir soit olaparib 300 mg (2 comprimés de 150 mg) deux fois par jour (n = 921), soit placebo (n = 915). La randomisation a été stratifiée selon le statut des récepteurs hormonaux (HR positif/HER2 négatif versus TNBC), par des chimiothérapie néoadjuvante versus chimiothérapie adjuvante, et par platine antérieure utilisation pour le cancer du sein actuel (oui versus non). Le traitement a été poursuivi jusqu'à 1 an, ou jusqu'à la maladie récidive ou toxicité inacceptable. Les patients atteints de tumeurs HR positives ont également reçu un traitement endocrinien thérapie.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans maladie invasive (IDFS), définie comme le temps écoulé entre randomisation jusqu'à la date de la première récidive, où la récidive est définie comme invasive loco-régionale, à distance récidive, cancer du sein invasif controlatéral, nouveau cancer ou décès quelle qu'en soit la cause. Secondaire les objectifs incluaient la SG, la survie sans maladie à distance (DDFS, définie comme le temps écoulé depuis la

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

randomisation) jusqu'à la mise en évidence d'une première récurrence à distance du cancer du sein), l'incidence de nouveaux cancers du sein (invasifs et non invasifs), nouveau cancer primitif de l'ovaire, nouvelle trompe de Fallope primitive cancer et nouveau cancer péritonéal primitif, et résultats rapportés par les patients (PRO) à l'aide du FACIT- Fatigue et EORTC QLQ-C30 questionnaires.

Des tests centraux chez Myriad ou des tests *g BRCA locaux*, si disponibles, ont été utilisés pour établir l'éligibilité à l'étude. Les patients recrutés sur la base des résultats du test *g BRCA local* ont fourni un échantillon à des fins de confirmation rétrospective. Sur 1 836 patients inscrits à OlympiA, 1 623 ont été confirmés comme *g BRCA m* par la centrale essai, soit prospectivement ou rétrospectivement.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient bien équilibrées entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 42 ans. Soixante-sept pour cent (67 %) des patients étaient blancs, 29 % asiatiques et 2,6 % Noir. Deux patients (0,2 %) dans le bras olaparib et quatre patients (0,4 %) dans le bras placebo étaient des hommes. Soixante et un pour cent (61 %) des patientes étaient préménopausées. Quatre-vingt-neuf pour cent (89 %) des patients étaient Statut de performance ECOG 0 et 11 % ECOG PS 1. Quatre-vingt-deux pour cent (82 %) des patients avaient un TNBC et 18 % avaient une maladie HR positive. Cinquante pour cent (50 %) des patients avaient déjà reçu un traitement néoadjuvant et 50 % ont déjà reçu une chimiothérapie adjuvante. Quatre-vingt-quatorze pour cent (94 %) des patients ont reçu anthracycline et taxane. Vingt-six pour cent (26 %) de l'ensemble des patients avaient déjà reçu un traitement platine pour cancer du sein. Dans les bras olaparib et placebo, 87 % et 92 % des patients atteints d'une maladie HR positive recevaient respectivement un traitement endocrinien concomitant.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Globalement, 89,5 % des patients présentant une HR la maladie positive a reçu un traitement endocrinien comprenant du létrozole (23,7 %), du tamoxifène (40,9 %), anastrozole (17,2%), ou exémestane (14,8%).

L'étude a atteint son critère d'évaluation principal démontrant une amélioration statistiquement significative de l'IDFS chez le bras olaparib par rapport au bras placebo. Deux cent quatre-vingt-quatre (284) patients ont eu Les événements IDFS représentaient 12 % des patients du bras olaparib (à distance 8 %, local/régional 1,4 %, cancer du sein invasif controlatéral 0,9 %, deuxièmes tumeurs malignes primitives autres que le sein 1,2 %, décès 0,2 %) et 20 % des patientes du bras placebo (à distance 13 %, local/régional 2,7 %, sein invasif controlatéral cancer 1,3 %, deuxièmes tumeurs malignes primitives non mammaires 2,3 %, décès 0 %). Un résultat statistiquement significatif amélioration dans DFSF dans le olaparib bras par rapport avec le placebo bras était aussi observé. À le Lors de la prochaine analyse de SG planifiée, une amélioration statistiquement significative de la SG a été observée dans le groupe olaparib.bras par rapport au bras placebo. Les résultats d'efficacité dans le FAS sont présentés dans le tableau 10 et Les figures 9 et 10.

Tableau 10 Efficacité résultats pour adjuvant traitement de les patients avec lignée germinale *BRCA* mutétôt sein cancer dans Olympie

	Olaparib 300 mg bd (N = 921)	Placebo (N = 915)
IDFS (15% maturité) – COD 27 Mars 2020		
Nombre de événements: Total nombre de les patients (%)	106:921 (12)	178:915 (20)
HR (IC à 99,5 %) ^a	0,58 (0,41, 0,82)	
P. valeur (recto verso) ^b	0,0000073	
Pourcentage (IC à 95 %) de patients atteints d'une maladie invasivegratuit		
DDFS (13% maturity) – DCO 27 March 2020		

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

à 3 années ^c 86 (83, 88) 77 (74, 80)

Nombre de événements: Total nombre de les patients (%) 89:921 (10)

152:915 (17)

HR (IC à 99,5 %) ^a 0,57 (0,39, 0,83)

Valeur P (recto verso) ^b 0,0000257

Pourcentage (95 % CI) de les patients loin maladiegratuit à 3 ans ^c 88 (85, 90) 80 (77, 83)

OS (10% maturity) – DCO 12 July 2021

Nombre de événements: Total nombre de les patients (%) 75:921 (8)

109:915 (12)

HR (IC à 98,5 %) ^a 0,68 (0,47, 0,97)

Valeur P (recto verso) ^b 0,0091

Pourcentage (IC 95 %) de patients 93 (91, 89 (87, 91)
94) 86 (84, 89)

vivants à 3 ans ^c Pourcentage (95 % 90 (87, 92)

CI) de les patients vivant à 4 années ^c

^a D'après le modèle stratifié à risques proportionnels de Cox, < 1 indique un risque plus faible avec l'olaparib par rapport au placebo bras.

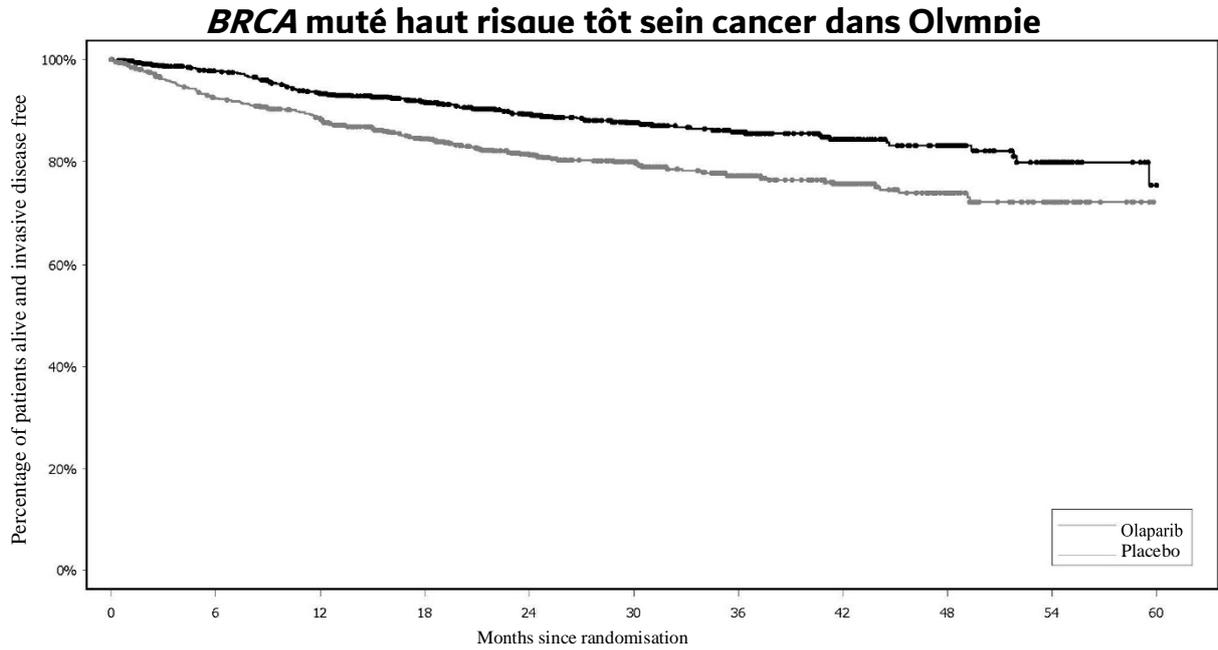
^b Valeur P depuis un stratifié log-rank test.

^c Pourcentages sont calculé en utilisant KM estimations.

bd = deux fois tous les jours; CI = confiance intervalle; DFSF = loin maladie gratuit survie; IDFS = envahissant maladie gratuit survie; KM = Kaplan-Meier ; Système d'exploitation = dans l'ensemble survie.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Figure 9 Kaplan-Meier parcelle de IDFS pour adjuvant traitement de les patients avec lignée germinale



Number of patients at risk:

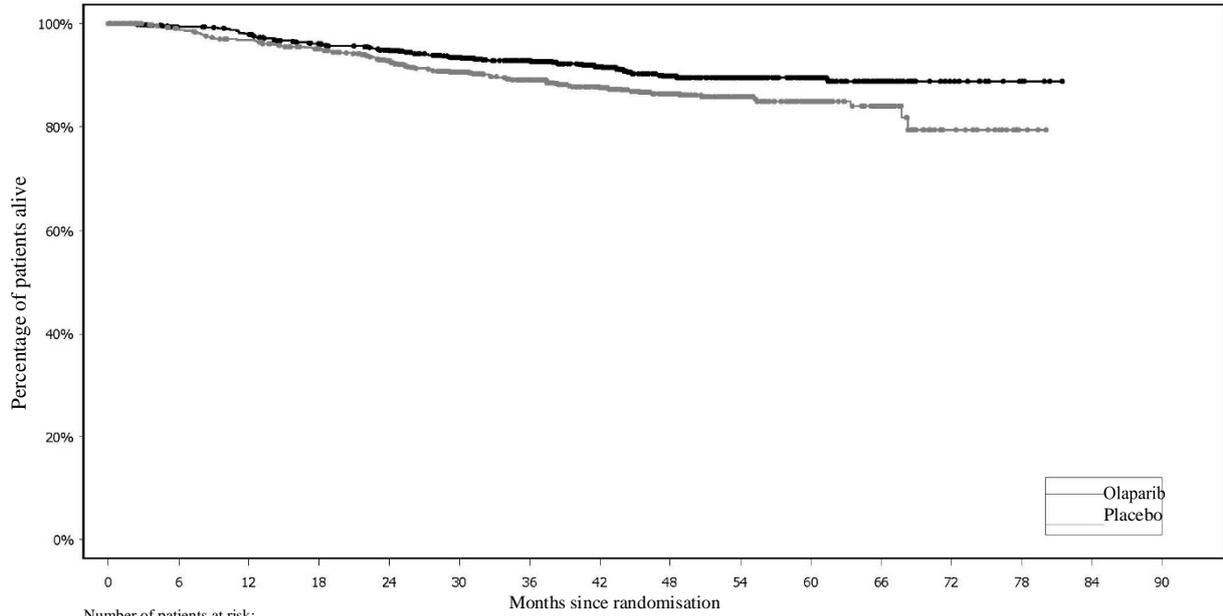
Olaparib 300 mg bd

921	820	737	607	477	361	276	183	108	55	15
Placebo	807	732	585	452	353	256	173	101	49	12

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Figure 10 Kaplan-Meier parcelle de Système d'exploitation pour adjuvant traitement de les patients avec lignée germinale

***BRCA* muté haut risque têt sein cancer dans Olympie**



Number of patients at risk:

Olaparib 300 mg bd

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90
Olaparib	921	862	844	809	773	672	560	437	335	228	151	70	16	6	0	0
Placebo	915	868	843	808	752	647	530	423	333	218	141	74	17	4	0	0

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

g Cancer du sein métastatique HER2 négatif
muté BRCA1/2 Olympiade (Étude
D0819C00003)

L'innocuité et l'efficacité de l'olaparib chez les patients porteurs de mutations g *BRCA1/2*- et présentant un résultat HER2-négatif cancer du sein métastatique ont été étudiés dans le cadre d'un essai randomisé, ouvert et contrôlé de phase III. (Olympiade). Dans cette étude, 302 patients présentant un effet délétère documenté ou suspecté g *BRCA* ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit OLAFRA (300 mg [2 comprimés de 150 mg] deux fois quotidiennement) ou chimiothérapie au choix du médecin (capécitabine 42 %, éribuline 35 % ou vinorelbine 17 %) jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Les patients présentant des mutations *BRCA1/2* ont été identifiés à partir de tests de lignée germinale dans le sang via un test local ou par un test central chez Myriad. Les patients ont été stratifiés en fonction sur : réception de schémas de chimiothérapie antérieurs pour le cancer du sein métastatique (oui/non), récepteur hormonal (HR) positif vs triple négatif (TNBC), traitement antérieur au platine pour le cancer du sein (oui/non). Le Le critère d'évaluation principal était la SSP évaluée par une revue centrale indépendante en aveugle (BICR) à l'aide de RECIST 1.1. Secondaire points de terminaison inclus PFS2, système d'exploitation, objectif réponse taux (ORR) et QVLS.

Les patients doivent avoir reçu un traitement par une anthracycline sauf contre-indication et un taxane en soit en milieu (néo)adjuvant, soit en milieu métastatique. Les patients atteints de tumeurs HR+ (ER et/ou PgR positives) doivent avoir reçu et progressé sous au moins un traitement endocrinien (adjuvant ou métastatique) ou avoir eu une maladie que le médecin traitant a jugé inapproprié pour un traitement endocrinien. Thérapie antérieure avec le platine était autorisé dans le contexte métastatique à condition qu'il n'y ait eu

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

aucun signe de maladie progression pendant le traitement au platine et dans le cadre (néo)adjuvant à condition que la dernière dose ait été reçu au moins 12 mois avant la randomisation. Aucun traitement antérieur par un inhibiteur de PARP, y compris l'olaparib, était permis.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient généralement bien équilibrées entre le groupe olaparib et bras de comparaison (voir Tableau 11).

Tableau 11 patientes démographique et ligne de base caractéristiques dans Olympiade

	Olaparib 300 mg bd n = 205	Chimiothérapie n = 97
Âge - année (médián)	44	45
Genre (%)		
Femelle	200 (98)	95 (98)
Mâle	5 (2)	2 (2)
Course (%)		
Blanc	134 (65)	63 (65)
asiatique	66 (32)	28 (29)
Autre	5 (2)	6 (6)
ECOG performance statut (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Dans l'ensemble maladie classification		
Métastatique	205 (100)	97 (100)
Localement avancé	0	0
Nouveau sein métastatique cancer (%)	26 (13)	12 (12)
Hormone récepteur statut (%)		
RH+	103 (50)	49 (51)

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

TNBC	102 (50)	48 (49)
g BRCA mutation taper (%)		
g BRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2 _	84 (41)	46 (47)
g BRCA1 et gBRCA2 _	4 (2)	0
≥2 sites métastatiques (%)	159 (78)	72 (74)
Emplacement de le métastases (%)		
Os seulement	16 (8)	6 (6)
Autre	189 (92)	91 (94)
Mesurable maladie par BICR (%)	167 (81)	66 (68)
Maladie évolutive au moment de randomisation (%)	159 (78)	73 (75)
Tumeur grade à diagnostic		
Bien différencié (G1)	5 (2)	2 (2)
Modérément différencié (G2)	52 (25)	23 (24)
Pauvrement différencié (G3)	108 (53)	55 (57)
Indifférencié (G4)	4 (2)	0
Inévaluable (GX)	27 (13)	15 (16)
Manquant	9 (4)	2 (2)
Nombre de avant lignes de chimiothérapie pour métastatique sein cancer (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Thérapie antérieure à base de platine(%)	55 (27)	21 (22)
dans Mise en place d'un (néo)adjuvant seulement	12 (6)	6 (6)
métastatique paramètre seulement	40 (20)	14 (14)
dans (néo)adjuvant et métastatique paramètre	3 (1)	1 (1)

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Précédent anthracycline traitement		
dans (néo)adjuvant paramètre	169 (82)	76 (78)
métastatique paramètre	41 (20)	16 (17)
Précédent taxane traitement		
dans (néo)adjuvant paramètre	146 (71)	66 (68)
métastatique paramètre	107 (52)	41 (42)
Anthracycline et taxane antérieur traitement	204 (99,5)	96 (99)

Comme traitement ultérieur, 0,5 % et 8 % des patients ont reçu un inhibiteur de PARP au cours du traitement et comparateur bras, respectivement; 29% et 42% de les patients, respectivement, reçu subséquent platinothérapie.

Une amélioration statistiquement significative de la SSP, le principal critère d'évaluation de l'efficacité, a été démontrée pour traité à l'olaparib les patients par rapport avec ceux dans le comparateur bras (voir Tableau 12 et Chiffre 11).

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Tableau 12 Résumé des principaux résultats d'efficacité chez les patients atteints de HER2- muté par g *BRCA1/2*-négatif métastatique sein cancer dans Olympiade

	Olaparib 300 mg bd	Chimiothérapie
PFS (77% maturity) – DCO 09 December 2016		
Nombre de événements: patients (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Total nombre de événements		
Median time (months) (95% CI)	7.0 (5.7-8.3)	4.2 (2.8-4.3)
HR (95% CI)	0.58 (0.43-0.80)	
P value (2-sided) ^a	p=0.0009	
PFS2 (65% maturity) - DCO 25 September 2017^b		
Number of events: Total number of patients (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Median time (months) (95% CI)	12.8 (10.9-14.3)	9.4 (7.4-10.3)
HR (95% CI)	0.55 (0.39-0.77)	
P value (2-sided) ^a	p=0.0005	
OS (64% maturity) – DCO 25 September 2017		
Number of events: Total number of patients (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Median time (months) (95% CI)	19.3 (17.2-21.6) ^c	17.1 (13.9-21.9)
HR (95% CI)	0.90 (0.66-1.23)	
P value (2-sided) ^a	p=0.5131	
Confirmed ORR – DCO 09 December 2016		
Number of objective responders: Total number of patients with measurable disease (%)	87: 167 (52) ^d	15:66 (23)
95% CI	44.2-59.9	13.3-35.7
DOR – DCO 09 December 2016		
Median, months (95% CI)	6.9 (4.2, 10.2)	7.9 (4.5, 12.2)

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

^{une} base sur stratifié log-rank test.

^b Post-hoc analyse.

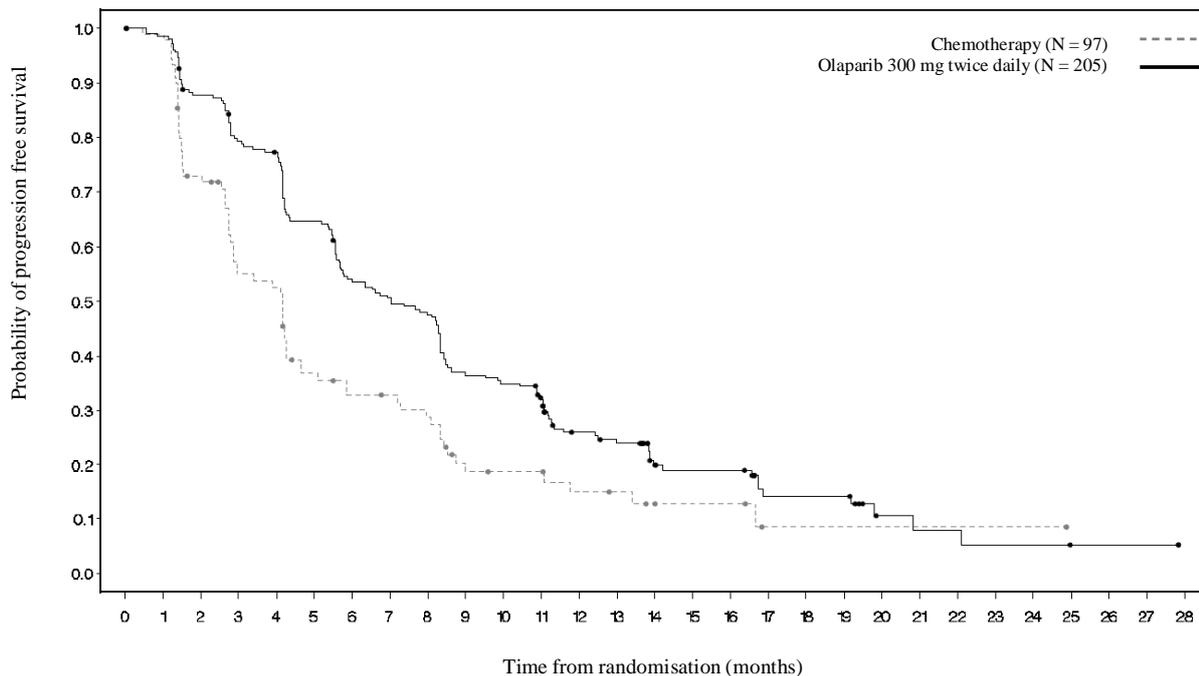
^{cLe} _ médian suivi temps dans censuré les patients était 25.3 mois pour olaparib contre 26.3 mois pour comparateur.

^d Les réponses confirmées (par BICR) ont été définies comme une réponse enregistrée de CR/PR, confirmée par une imagerie répétée nonmoins de 4 semaines après la visite lorsque la réponse a été observée pour la première fois. Dans le bras olaparib, 8 % présentaient une maladie mesurable a eu une réponse complète contre 1,5 % des patients du bras comparateur ; 74/167 (44 %) des patients du bras olaparib a eu une réponse partielle contre 14/66 (21 %) des patients du bras chimiothérapie. Dans le sous-groupe de patients TNBC, L'ORR confirmé était de 48 % (41/86) dans le bras olaparib et de 12 % (4/33) dans le bras comparateur. Chez le patient HR+ sous-groupe le confirmé ORR était 57% (46/81) dans le olaparib bras et 33% (11/33) dans le comparateur bras.

bd Deux fois par jour ; Intervalle de confiance IC ; DOR Durée de la réponse ; Données DCO coupées ; Rapport de risque RH ; HR+Hormonerécepteur positif, ORR Taux de réponse objectif ; Survie globale de SG ; Survie sans progression de la SSP ; PFS2 Temps pour deuxième progression ou la mort, TNBC tripler négatif sein cancer.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Figure 11 OlympiAD : tracé de Kaplan-Meier de la SSP BICR chez les patients avec g *BRCA1/2*- muté HER2-négatif métastatique sein



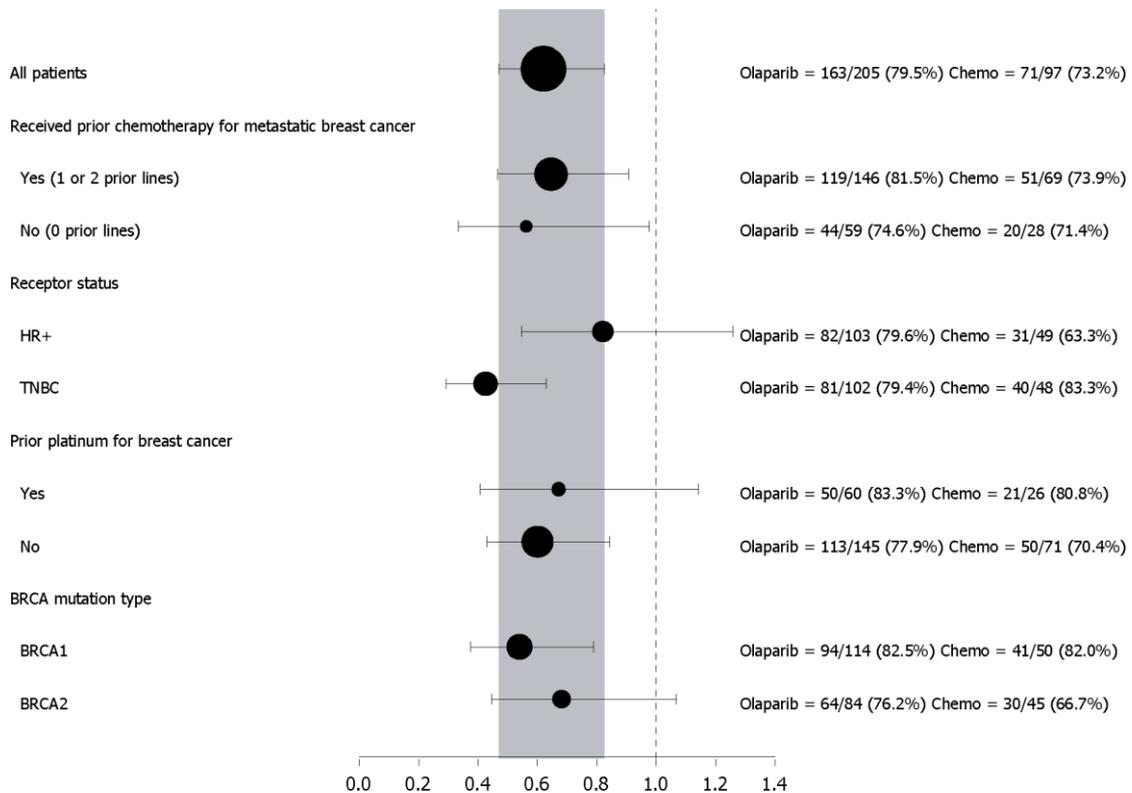
Number of patients at risk

Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Olaparib 300 mg twice daily tablet	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
Chemotherapy	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

Des résultats cohérents ont été observés dans tous les sous-groupes de patients prédéfinis (voir Figure 12). Sous-groupe L'analyse a indiqué un bénéfice de l'olaparib sur la SSP par rapport au comparateur dans le TNBC (HR 0,43 ; IC à 95 % : 0,29-0,63, n = 152) et RH+ (HEURE 0,82 ; 95% CI : 0,55-1,26, n=150) patient sous-groupes.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Chiffre 12 PSF (BICR), Forêt parcelle, par prédéfini sous-groupe



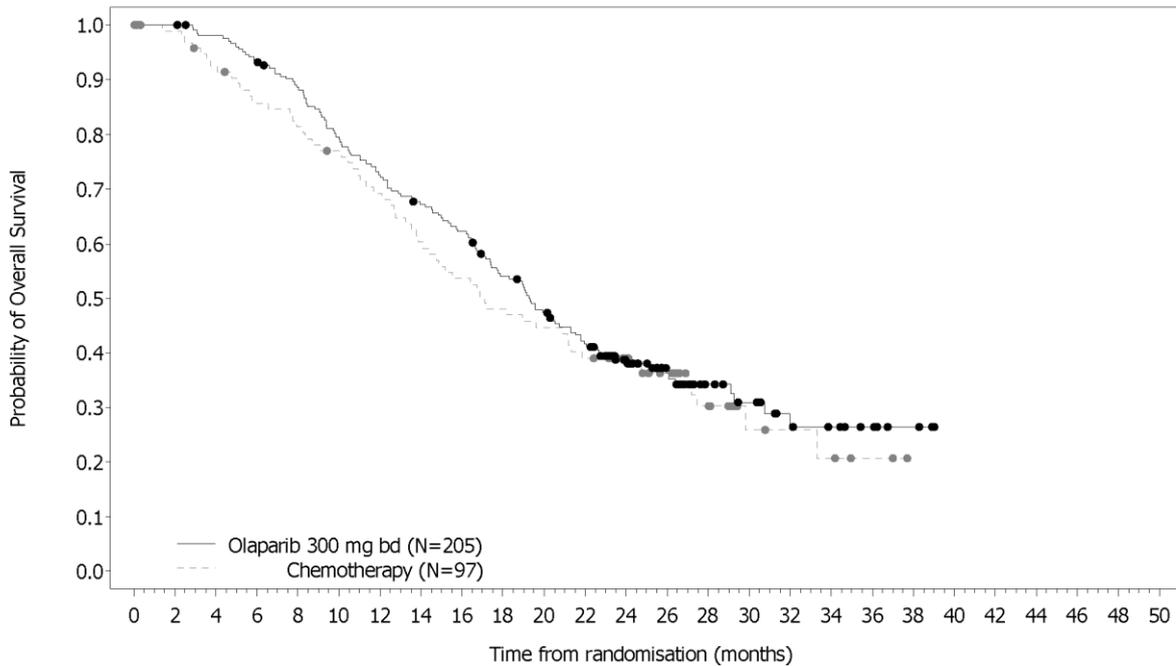
Dans une analyse post-hoc du sous-groupe de patients qui n'avaient pas progressé sous chimiothérapie autre que platine, la SSP médiane dans le bras olaparib (n = 22) était de 8,3 mois (IC à 95 % 3,1-16,7) et de 2,8 mois (95 % CI 1.4-4.2) dans le chimiothérapie bras (n=16) avec un HEURE de 0,54 (95 % CI 0,24-1,23).

Cependant, le nombre de patients est trop limité pour tirer des conclusions significatives sur l'efficacité de ce traitement.sous-groupe.

Sept patients de sexe masculin ont été randomisés (5 olaparib et 2 comparateurs). Au moment de l'analyse PFS,1 patient a eu une réponse partielle confirmée avec une durée de réponse de 9,7 mois dans le groupe olaparib bras. Là étaient Non confirmé réponses dans le comparateur bras.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Figure 13 OlympiAD : tracé de Kaplan-Meier de la SG chez les patients avec HER2- muté par g *BRCA1/2*-négatif métastatique cancer du sein (64% maturité) COD 25 Septembre 2017



Number of patients at risk:

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

L'analyse de la SG chez les patientes sans chimiothérapie antérieure pour un cancer du sein métastatique a indiqué un bénéfice dans ces les patients avec un HEURE de 0,45 (95 % CI 0,27-0,77), alors que pour plus loin lignes de thérapie HEURE dépassé 1.

Entretien après le traitement de première intention de l'adénocarcinome métastatique germinal muté par BRCA de le pancréas:

POLO Étude

L'innocuité et l'efficacité de l'olaparib en traitement d'entretien ont été étudiées de manière randomisée (3:2), essai multicentrique en double aveugle,

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

contrôlé par placebo, mené auprès de 154 patients présentant des mutations germinales *BRCA1/2* qui avait un adénocarcinome métastatique du pancréas. Les patients ont reçu soit OLAFRA 300 mg (2 x Comprimés à 150 mg) deux fois par jour (n = 92) ou placebo (n = 62) jusqu'à progression radiologique de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients ne devraient pas avoir progressé pendant le traitement de première intention à base de platine. chimiothérapie et doit avoir reçu un minimum de 16 semaines de traitement continu au platine, qui pourrait être interrompu à tout moment par la suite en raison d'une toxicité inacceptable tandis que le reste les agents ont été poursuivis conformément au schéma thérapeutique prévu ou toxicité inacceptable pour d'autres composants. Patients pouvant tolérer un schéma de chimiothérapie complet contenant du platine jusqu'à progression n'ont pas été pris en compte pour cette étude. Le traitement d'entretien a été débuté 4 à 8 semaines après le dernière dose du ou des composants de chimiothérapie de première intention en l'absence de progression et si toutes les toxicités les résultats d'un traitement anticancéreux antérieur ont été résolus au grade 1 selon le CTCAE, à l'exception de l'alopécie, grade 3 périphérique neuropathie et Hb \geq 9 g/dL.

Trente et un pour cent (31 %) des patients présentant des mutations germinales *BRCA1/2* ont été identifiés lors d'études antérieures. résultats des tests locaux et 69 % des patients par les tests centraux. Dans le bras olaparib, 32 % des patients portaient une mutation germinale *BRCA1*, 64 % une mutation germinale *BRCA2* et 1 % portaient les deux germes *BRCA1* et lignée germinale *BRCA2* mutations. Dans le placebo bras, 26% de les patients porté un lignée germinale *BRCA1*

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

mutation, 73 % une mutation germinale *BRCA2* et aucun patient n'était porteur à la fois de la lignée germinale *BRCA1* et mutations germinales *BRCA2*. Le statut *BRCA* m de tous les patients identifiés à l'aide de tests locaux antérieurs les résultats ont été confirmés, là où ils ont été envoyés, par des tests centraux. Quatre-vingt-dix-huit pour cent (98 %) des patients portaient unmutation délétère et 2 % étaient porteurs d'une mutation délétère suspectée. De grands réaménagements dans *BRCA1/2* gènes étaient détecté dans 5.2 % (8/154) de le randomisé les patients.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient généralement bien équilibrées entre le groupe olaparib et bras placebo. L'âge médian était de 57 ans dans les deux bras ; 30 % des patients du bras olaparib avaient ≥ 65 ans ans contre 20 % dans le groupe placebo . Cinquante-huit pour cent (58 %) des patients du bras olaparib et 50 % des patients du groupe placebo étaient des hommes. Dans le bras olaparib, 89 % des patients étaient de race blanche et 11 % n'étaient pas blancs ; dans le bras placebo, 95 % des patients étaient blancs et 5 % n'étaient pas blancs. La plupart des patients avaient un indice de performance ECOG 0 (71 % dans le groupe olaparib et 61 % dans le groupe placebo). Dans l'ensemble, les sites de métastases avant la chimiothérapie étaient le foie dans 72 %, les poumons dans 10 % et d'autres sites. 50%. Le délai médian entre le diagnostic initial et la randomisation dans les deux bras était de 6,9 mois. (gamme 3.6 à 38.4 mois).

Dans l'ensemble, 75% de les patients reçu FOLFIRINOX avec un médian de 9 cycles (gamme 4-61), 8% reçu FOLFOX ou XELOX, 4 % ont reçu GEMOX et 3 % ont reçu de la gemcitabine plus du cisplatine ; le Les 10 % restants des patients ont reçu d'autres schémas de chimiothérapie. Durée de la première intention la chimiothérapie pour la maladie métastatique durait 4 à 6 mois, > 6 à < 12 mois et ≥ 12 mois, respectivement, chez 77 %, 19 % et 4 % des

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

patients du bras olaparib et chez 80 %, 17 % et 3 % des patients du bras olaparib. bras placebo, avec environ 1 mois entre la dernière dose du ou des composants de chimiothérapie de première intention et le début du traitement à l'étude dans les deux bras. Comme meilleure réponse à la chimiothérapie de première intention, 7 % de l'olaparib et 5 % des patients sous placebo ont eu une réponse complète, 44 % des patients sous olaparib et 44 % des patients sous placebo ont eu une réponse partielle et 49 % des patients sous olaparib et 50 % des patients sous placebo ont eu une réponse stable. maladie. Lors de la randomisation, une maladie mesurable a été rapportée chez 85 % et 84 % des patients du groupe bras olaparib ou placebo, respectivement. Le délai médian depuis le début du traitement de première intention basé chimiothérapie à randomisation était 5.7 mois (gamme 3.4 à 33.4 mois).

À le temps de PSF analyse, 33% de les patients dans le olaparib bras et 13% sur le placebo bras est restésur le traitement à l'étude. Quarante-neuf pour cent des patients (49 %) dans le bras olaparib et 74 % dans le groupe placebo le bras a reçu un traitement ultérieur. Quarante-deux pour cent (42 %) des patients du bras olaparib et 55 % du groupe le bras placebo a reçu du platine comme traitement ultérieur. Un pour cent (1 %) des patients du groupe olaparib et 15 % du groupe placebo ont reçu un inhibiteur de PARP comme traitement ultérieur. Sur les 33 (36%) et 28 (45 %) des patients ayant reçu un premier traitement ultérieur à base de platine, dans le groupe olaparib et Dans les bras placebo, une maladie stable a été rapportée chez 8 patients contre 6, alors que 1 patient contre 2 a eu une réponse, respectivement.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP), définie comme le temps écoulé entre la randomisation et progression déterminée par BICR à l'aide des critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

(RECIST) 1.1 modifié pour évaluer les patients ne présentant aucun signe de maladie ou de décès. Critères secondaires d'efficacité inclus la survie globale (SG), le temps écoulé entre la randomisation et la deuxième progression ou le décès (PFS2), le temps depuis la randomisation jusqu'au premier traitement anticancéreux ultérieur ou au décès (TFST), taux de réponse objective (ORR), durée de réponse (DoR), taux de réponse, délai de réponse et qualité de vie liée à la santé (QVLS).

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP pour l'olaparib par rapport à placebo (Tableau 13). Le BICR évaluation de PSF était cohérent avec un enquêteur évaluation.

À final analyse de système d'exploitation, le pourcentage de les patients que étaient vivant et dans suivi était 28% dans leolaparib bras et 18% dans le placebo bras.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Tableau 13 Efficacité résultats pour les patients avec g *BRCA* m métastatique adénocarcinome de lepancréas dans POLO

	Olaparib 300 mg bd	Placebo
SSP (68 % maturité) ^{a,b} (BICR, COD 15 Janvier 2019)		
Nombre de événements: Total nombre de les patients (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Médian temps, mois (95 % CI)	7.4 (4.14-11.01)	3.8 (3.52-4.86)
HEURE (95 % CI) ^{c,d}		0,53 (0,35-0,82)
P. valeur (2 faces)		p=0,0038
Système d'exploitation (70% maturité) ^e (DCO 21 Juillet 2020)		
Nombre de événements: Total nombre de les patients (%)	61:92 (66)	47:62 (76)
Médian temps (mois) (95 % CI)	19,0 (15h28-26h32-26h12)	19,2 (14h32-26h12)
HEURE (95 % CI) ^d		0,83 (0,56-1,22)
P. valeur (2 faces)		p=0,3487

^a Sur la base des estimations de Kaplan-Meier, la proportion de patients vivants et sans progression à 12 et 24 mois étaient 34% et 22% pour olaparib contre 15% et dix% pour placebo.

^b Pour la SSP, la durée médiane de suivi des patients censurés était de 9,1 mois dans le bras olaparib et de 3,8 mois dans le bras placebo bras.

Californie _ valeur <1 favours olaparib.

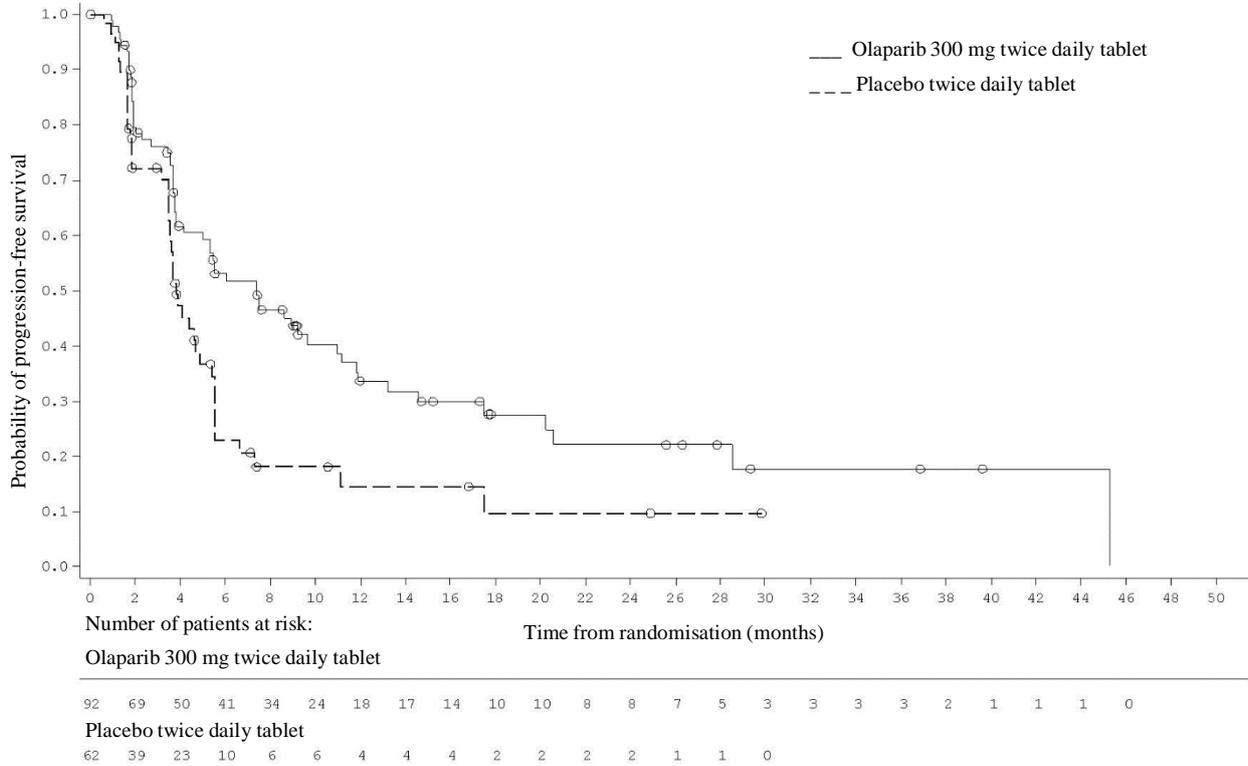
^d Le analyse était effectué en utilisant un log-rank test.

^e Pour la SG, la durée médiane de suivi des patients censurés était de 31,3 mois dans le groupe olaparib et de 23,9 mois dans le groupe olaparib.placebo bras.

bd Deux fois tous les jours; CI Confiance intervalle; HEURE Danger Rapport; Système d'exploitation Dans l'ensemble Survie; PSF Sans progression survie.

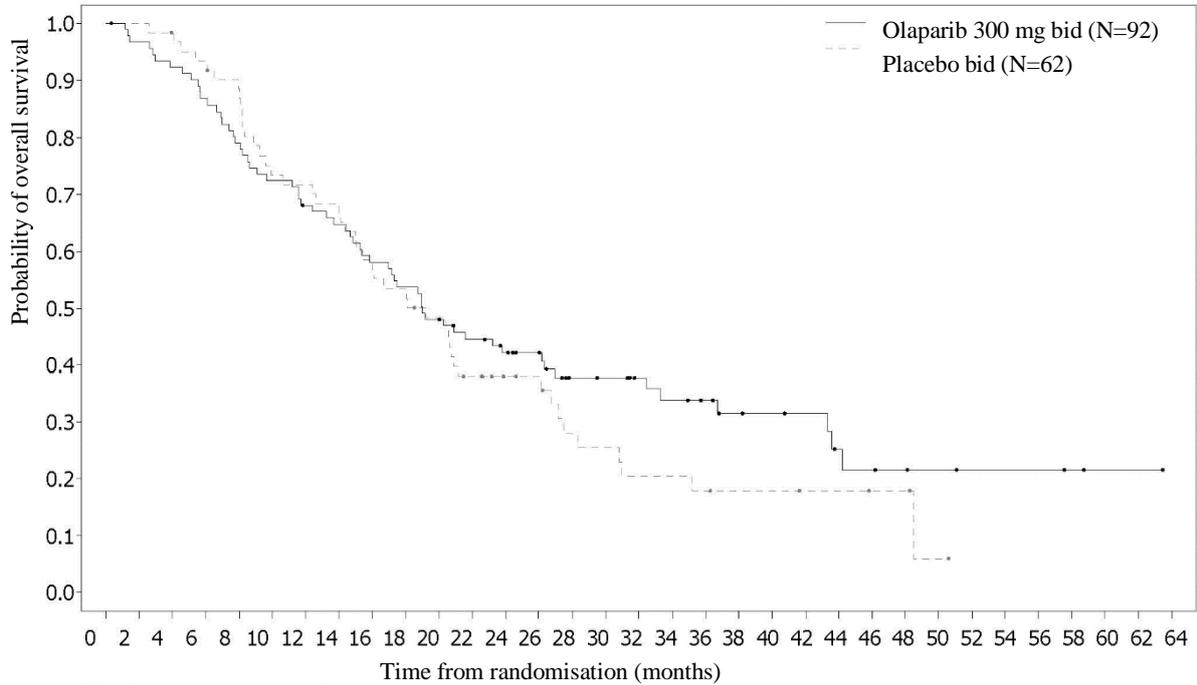
Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Figure 14 POLO : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP pour les patients avec α RPA m métastatique adénocarcinome de la pancréas



Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Figure 15 POLO : Kaplan-Meier parcelle de Système d'exploitation pour les patients avec g *BRCAm* métastatique adénocarcinome de le pancréas (70%



Number of patients at risk

Olaparib 300 mg bid

92 88 84 79 72 66 61 58 52 48 43 38 34 31 23 22 19 17 15 12 11 10 7 6 5 4 3 3 3 2 1 1 0

Placebo bid

62 62 60 57 53 44 43 40 34 32 28 21 17 16 11 10 8 8 7 6 6 5 5 4 4 1 0 0 0 0 0 0 0

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

BRCA1/2 muté métastatique résistant à la castration prostate cancer:

Profond Étude

L'innocuité et l'efficacité de l'olaparib ont été étudiées chez des hommes atteints d'une prostate métastatique résistante à la castration. cancer (mCRPC) dans un essai multicentrique randomisé, ouvert et de phase III qui a évalué l'efficacité de OLAFRA versus un groupe de comparaison NHA choisi par l'investigateur ([nouveau agent hormonal] enzalutamide ou abiratérone acétate).

Les patients devaient avoir progressé sur un traitement NHA antérieur pour le traitement du cancer de la prostate métastatique. et/ou CRPC. Pour être inclus dans la cohorte A, les patients devaient avoir des mutations dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Les patients présentant des mutations *ATM* ont également été randomisés dans Cohorte UN, mais positif bénéfice-risque pourrait pas être démontré dans ce sous-population de les patients.

Les patients avec mutation dans autre gènes étaient randomisé dans Cohorte B.

Dans cette étude, 387 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit de l'olaparib (300 mg [2 comprimés de 150 mg] deux fois par jour) ou un comparateur. Dans la cohorte A, il y avait 245 patients (162 olaparib et 83 comparateurs) et dans la cohorte B, il y avait 142 patients (94 olaparib et 48 comparateurs). Les patients ont été stratifiés par priorité taxane utiliser et preuve de mesurable maladie. Traitement était a continué jusqu'à maladie progression.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Les patients randomisés dans le groupe comparateur ont eu la possibilité de passer à l'olaparib une fois confirmés. progression radiologique du BICR. Les patients avec *BRCA1* m, *BRCA2* m détectés dans leurs tumeurs ont été recrutés sur la base de tests centraux prospectifs, à l'exception de 3 patients recrutés à l'aide d'un résultat du test local. Sur les 160 patients présentant une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* dans PROfound, 114 patients ont été testés rétrospectivement pour déterminer si la mutation *BRCA1/2* *identifiée* était germinale ou somatique dans origine. Dans ces les patients, 63 *BRCA1/2* mutation étaient identifié dans le lignée germinale sang échantillon et ont donc été déterminés comme étant d'origine germinale. Les 51 patients restants n'avaient pas de tumeur détecté une mutation *BRCA1/2* identifiée dans l'échantillon de sang germinale et donc les mutations *BRCA1/2* sont déterminés comme étant d'origine somatique. Pour les 46 patients restants, l'origine somatique ou germinale est inconnu.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient généralement bien équilibrées entre le groupe olaparib et bras comparateurs chez les patients présentant des mutations *BRCA1/2*. L'âge médian était de 68 ans et de 67 ans dans le l'olaparib et le bras comparateur, respectivement. Le traitement antérieur dans le bras olaparib était constitué de 71 % de taxane, 41 % l'enzalutamide, 37 % d'acétate d'abiratérone et 20 % d'enzalutamide et d'acétate d'abiratérone. Avant le traitement dans le bras comparateur était composé de 60 % de taxane, 50 % d'enzalutamide, 36 % d'acétate d'abiratérone et 14 % l'enzalutamide et l'acétate d'abiratérone. Cinquante-huit pour cent (58 %) des patients du bras olaparib et 55 % du groupe comparateur présentaient une maladie mesurable au début de l'étude. La proportion de patients avec les métastases osseuses, ganglionnaires, respiratoires et hépatiques étaient respectivement de 89 %, 62 %, 23 % et

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

12 % dans le groupe olaparib et 86 %, 71 %, 16 % et 17 %, respectivement, dans le bras comparateur. La plupart des patients dans les deux les bras de traitement avaient un ECOG de 0 ou 1 (93 %). Les scores de douleur de base (pire douleur BPI-SF) étaient compris entre 0 et < 2. (52 %), 2-3 (10 %) ou >3 (34 %) dans le bras olaparib et 0-<2 (45 %), 2-3 (7 %) ou >3 (45 %) dans le groupe bras comparateur. Le PSA médian à l'inclusion était de 57,48 µg/L dans le groupe olaparib et de 103,95 µg/L dans le groupe comparateur.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression radiologique (rPFS) dans la cohorte A. déterminé par BICR à l'aide de RECIST 1.1 (tissus mous) et du groupe de travail sur le cancer de la prostate (PCWG3)(os). Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux de réponse objective (ORR) confirmé par BICR, rPFS par BICR, temps à douleur progression (TTPP) et dans l'ensemble survie (OS).

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSPr évaluée par BICR et de la SG finale.pour olaparib contre comparateur dans Cohorte UN.

Les résultats pour les patients présentant des mutations *BRCA1/2* sont présentés dans le tableau 14. Il y avait une différence statistique amélioration significative de la SSPr évaluée par BICR pour l'olaparib par rapport au groupe NHA choisi par les enquêteurschez des patients *BRCA1/2* millions. L'analyse finale de la SG a montré une valeur nominalement statistiquement significative. amélioration dans Système d'exploitation dans *BRCA1/2*m les patients randomisé à OLAFRA contre comparateur.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Tableau 14 Résumé des principaux résultats d'efficacité chez les patients atteints de mCRPC muté avec *BRCA1/2* Profond

	Olaparib 300 mg par jour (N=102)	Choix des enquêteursLNH (N=58)	
rPFS by BICR^{a,b,c} DCO 4 June 2019			
Nombre d'événements: Nombre total de patients (%) (88) ^c		62:102 (61) ^c	51:58
Médian rPFS (95 % CI) [mois]	9,8 (7.6, 11,3)	3,0 (1,8, 3.6)	
HEURE (95 % IC) ^c		0,22 (0,15, 0,32)	
Confirmed ORR by BICR^a			
Nombre de objectif intervenants : Total nombre de les patients avec mesurable maladie à ligne de base (%)	25h57 (44)	0:33 (0)	
Chances rapport (95 % CI)		NC (NC, NC)	
OS^a DCO 20 March 2020^c			
Nombre d'événements: Nombre total de patients (%)	53:102 (52)	41:58 (71)	
Médian Système d'exploitation (IC à 95 %) [mois]	20,1 (17.4, 26.8)	14.4 (10.7, 18.9)	
HEURE (95 % IC)		0,63 (0,42, 0,95)	

^{un} Pas contrôlé pour multiplicité

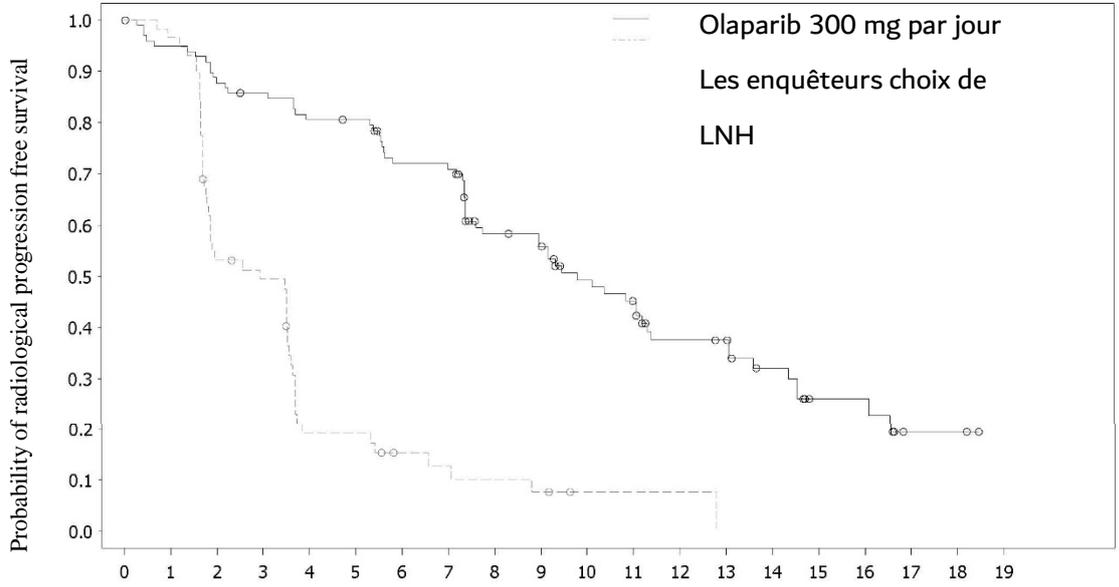
^b rPFS 71% maturité

^c Le HR et l'IC ont été calculés à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox qui contient des termes pour le traitement, le facteur et traitement par facteur interaction.

bd Deux fois par jour ; Examen central indépendant BICR en aveugle ; Intervalle de confiance IC ; Rapport de risque RH ; NC Non calculable ; LNH Nouveau hormonal agent; ORR Objectif réponse taux; Système d'exploitation Dans l'ensemble survie; rPFS Radiologique sans progression survie

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Figure 16 *BRCA1/2m* les patients: Terrain de Kaplan-Meier de SPFr (par BICR)



102	93	87	83	78	77	67	66	48	45	36	33	23	22	16	8	8	2	2	0
58	56	30	27	10	10	6	5	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Temps depuis randomisation (mois)

Nombre de patients à

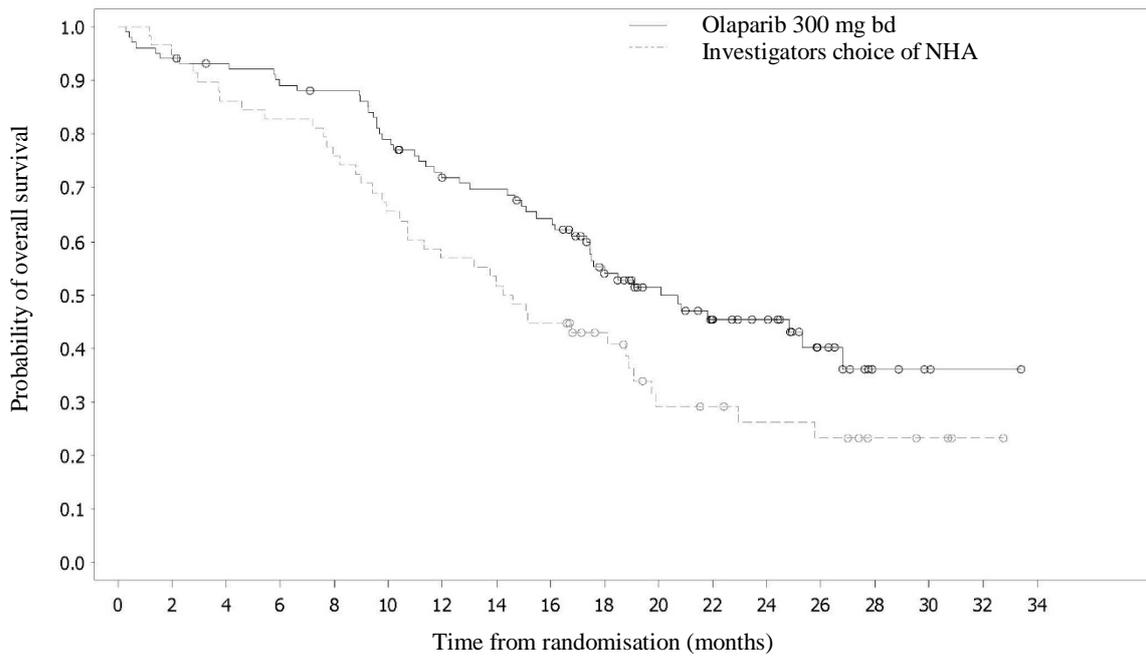
risque :Olaparib 300

mg bd

Les enquêteurs choix de LNH

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Figure 17 *BRCA1/2m* les patients: Kaplan-Meier parcelle de Système



Number of patients at risk:

Olaparib 300 mg bd

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

Investigators choice of NHA

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

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Traitement des patients dans le cadre du

CPRCm de première intention Propulser

L'innocuité et l'efficacité de l'olaparib ont été étudiées chez des hommes atteints d'une prostate métastatique résistante à la castration. cancer (mCRPC) dans une étude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, qui a évalué l'efficacité de OLAFRA (300 mg [2 comprimés de 150 mg] deux fois par jour) en association avec abiratérone (1 000 mg [2 comprimés de 500 mg] une fois par jour) versus un groupe comparateur placebo plus abiratérone. Les patients dans les deux bras aussi reçu soit prednisone ou prednisolone 5 mg deux fois tous les jours.

L'étude a randomisé 796 patients (randomisation 1:1 ; 399 olaparib/abiratérone : 397 placebo/ abiratérone) qui présentaient des signes d'adénocarcinome de la prostate confirmé histologiquement et de métastases statut défini comme au moins une lésion métastatique documentée sur un os ou une tomодensitométrie/IRM et qui étaient naïfs de traitement sans chimiothérapie préalable ni NHA dans le contexte du mCRPC. Avant le mCRPC stade, traitement par NHA (sauf abiratérone) sans progression du PSA (clinique ou radiologique) pendant le traitement était autorisé, à condition que le traitement ait été arrêté au moins 12 mois avant randomisation. Traitement avec des agents antiandrogènes de première génération (par exemple, bicalutamide, nilutamide, flutamide) était également autorisé, à condition qu'il y ait une période de sevrage de 4 semaines. Traitement au docétaxel était autorisé pendant le traitement néoadjuvant/adjuvant du cancer localisé de la prostate et en cas de cancer métastatique. stade du cancer de la prostate

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

hormono-sensible (mHSPC), à condition qu'aucun signe de progression de la maladie ne soit apparu pendant ou immédiatement après un tel traitement.

Tous les patients ont reçu un analogue de la GnRH ou ont déjà eu orchidectomie bilatérale. Les patients ont été stratifiés par métastases (os uniquement, viscérales ou autres) et traitement au docétaxel au stade mHSPC (oui ou non). Le traitement a été poursuivi jusqu'à l'examen radiologique progression de la sous-jacente maladie ou inacceptable toxicité.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient équilibrées entre les deux bras de traitement. La médiane l'âge des patients était de 69 ans au total, et la majorité (71 %) des patients étaient âgés de ≥ 65 ans. Cent quatre-vingt-neuf patients (24 %) avaient déjà reçu un traitement par docétaxel au stade mHSPC. Dans au total, 434 (55 %) patients présentaient des métastases osseuses (métastases dans l'os et aucun autre site distant), 105 (13 %) des patients présentaient des métastases viscérales (métastases à distance des tissus mous dans un organe, par exemple le foie, les poumons) et 257 (32 %) patients présentaient d'autres métastases (cela pourrait inclure, par exemple, des patients présentant des lésions osseuses). métastases et loins lymphatiques ou les patients avec maladie présente seulement dans loins lymphatiques).

La plupart des patients des deux bras (70 %) avaient un indice de performance ECOG de 0. Il y en avait 103 (25,8 %) patients symptomatiques dans le groupe olaparib et 80 (20,2 %) patients dans le groupe placebo. Symptomatiques patients étaient caractérisés par un score à l'item n° 3 du Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) ≥ 4 et/ou opiacé utilisé à ligne de base.

Le recrutement des patients n'était pas basé sur le statut des biomarqueurs. Le statut de mutation du gène HRR a été évalué rétrospectivement par des tests d'ADNc et de tissus tumoraux pour évaluer la cohérence de l'effet du traitement à partir de la Population atteinte du SAF. Parmi les patients testés, 198 et 118 présentaient une HRRm, comme déterminé par l'ADNc et la tumeur.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

tissu, respectivement. Le distribution de HRm les patients était Bien équilibré entre le deux bras.

Le critère d'évaluation principal était la SSPr, définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la progression radiologique. déterminé par l'évaluation de l'investigateur basée sur les critères RECIST 1.1 et PCWG-3 (os). La cléle critère secondaire d'efficacité était la survie globale (SG). Critères secondaires supplémentaires inclus PFS2, TFST et QVLS.

L'étude a atteint son critère d'évaluation principal, démontrant une amélioration statistiquement significative du risque de progression radiologique de la maladie ou décès sous olaparib/abiratérone par rapport au placebo/abiratérone évalué par l'investigateur, avec HR 0,66 ; IC à 95 % 0,54, 0,81 ; $p < 0,0001$; rPFS médiane de 24,8 mois enle bras olaparib/abiratérone contre 16,6 mois dans le bras placebo/abiratérone. L'enquêteur évaluation de rPFS était prise en charge avec un aveugle indépendant central radiologique (BICR) revoir. Leanalyse de sensibilité de rPFS par BICR était cohérent avec le analyse basée sur l'investigateur avec HEURE 0,61 ; IC à 95 % 0,49, 0,74 ; $p < 0,0001$; SSPr médiane de 27,6 mois dans le bras olaparib/abiratérone contre 16,4 mois mois dans le bras placebo/abiratérone, respectivement .

Les résultats des sous-groupes étaient cohérents avec les résultats globaux pour l'olaparib/abiratérone par rapport à placebo/abiratérone dans tous les sous-groupes prédéfinis, y compris les patients avec ou sans taxane préalable àStade mHSPC, patients présentant une maladie métastatique différente au départ (os uniquement vs viscéral vs autre) et les patients avec ou sans HRRm (Chiffre 20).

Efficacité résultats sont présenté dans Tableau 15, Tableau 16, Figure 18 et Chiffre 19.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

**Tableau 15 Résumé de clé efficacité résultats pour traitement de
les patients avec CPRCm dans Propulser**

	Olaparib/abiratér oneN = 399	Placebo/abiratér oneN = 397
rPFS (par enquêteur évaluation) (50% maturité) (DCO 30 Juillet 2021)		
Nombre de événements: Total nombre de patients (%)	168:399 (42.1)	226:397 (56,9)
Médian temps (95 % CI) (mois)	24,8 (20,5, 27.6)	16.6 (13,9, 19.2)
HEURE (95 % CI) ^{un}	0,66 (0,54, 0,81)	
valeur p ^b	<0,0001	
Final Système d'exploitation (48% maturité) (DCO 12 Octobre 2022)		
Nombre de événements: Total nombre de patients (%)	176:399 (44,1)	205:397 (51,6)
Médian temps (95 % CI) (mois)	42.1 (38,4, NC)	34,7 (31,0, 39.3)
	Olaparib/abiratér oneN = 399	Placebo/abiratér oneN = 397
HEURE (95 % CI) ^{un}	0,81 (0,67, 1,00)	
valeur p ^b	p=0,0544	
% Vivant à 36 mois (95 % CI) ^c	56,9 (51,7, 61.7)	49,5 (44.3, 54.5)

^a Le HR et l'IC ont été calculés à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox ajusté pour les variables sélectionnées dans l'enquête primaire. stratégie de pooling : métastases, traitement par docétaxel au stade mHSPC. L'approche Efron a été utilisée pour gérer les attaches. Un RH <1 faveurs olaparib 300 mg bd + abiratérone 1000 mg qd.

^b La valeur p bilatérale a été calculée à l'aide du test du log-rank stratifié par les mêmes variables sélectionnées dans le regroupement principal.stratégie.

^c Calculé en utilisant le Kaplan-Meier techniques .

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Tableau 16 rPFS sous-groupe analyses par enquêteur évaluation dans Propulser (DCO 30 Juillet 2021)

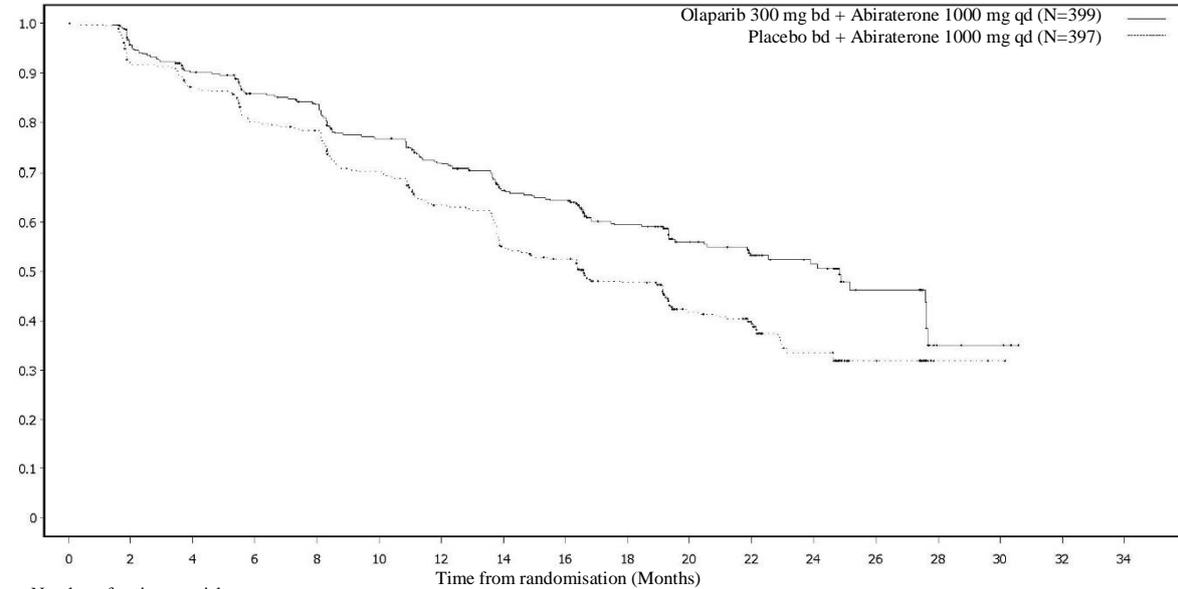
	Olaparib/abiratérone	Placebo/abiratérone
Radiologique Sans progression Survie (rPFS) par enquêteur évaluation		
Analyses globales des sous-groupes HRRm^{un}		
HRm	N=111	N=115
Nombre de événements: Total nombre de patients (%)	43:111 (38,7)	73:115 (63,5)
Médian (mois)	NC	13.86
de risque (IC à 95 %) ^b	0,50 (0,34, 0,73)	
Non-HRRm	N=279	N=273
Nombre de événements: Total nombre de patients (%)	119:279 (42,7)	149:273 (54,6)
Médian (mois)	24.11	18.96
de risque (IC à 95 %) ^b	0,76 (0,60, 0,97)	
Analyses globales du sous-groupe BRCAm^{un}		
BRCAm	N=47	N=38
Nombre de événements: Total nombre de patients (%)	14h47 (29,8)	28:38 (73,7)
Médian (mois)	NC	8.38
de risque (IC à 95 %) ^b	0,23 (0,12, 0,43)	
Non-BRCAm	N=343	N=350
Nombre de événements: Total nombre de patients (%)	148:343 (43.1)	194:350 (55.4)
Médian (mois)	24.11	18.96
de risque (IC à 95 %) ^b	0,76 (0,61, 0,94)	

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

^{un} Agrégat sous-groupes étaient dérivé depuis ADNc et à base de tissus regroupements.

^b L'analyse a été réalisée à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox comprenant des termes pour le groupe de traitement, le sous-groupe facteur, et un traitement par sous-groupe interaction. Confiance intervalle calculé en utilisant le profil probabilité méthode. Un HEURE < 1 favours olaparib 300 mg bd.

Figure 18 PROpel : tracé de Kaplan-Meier de rPFS (évalué par



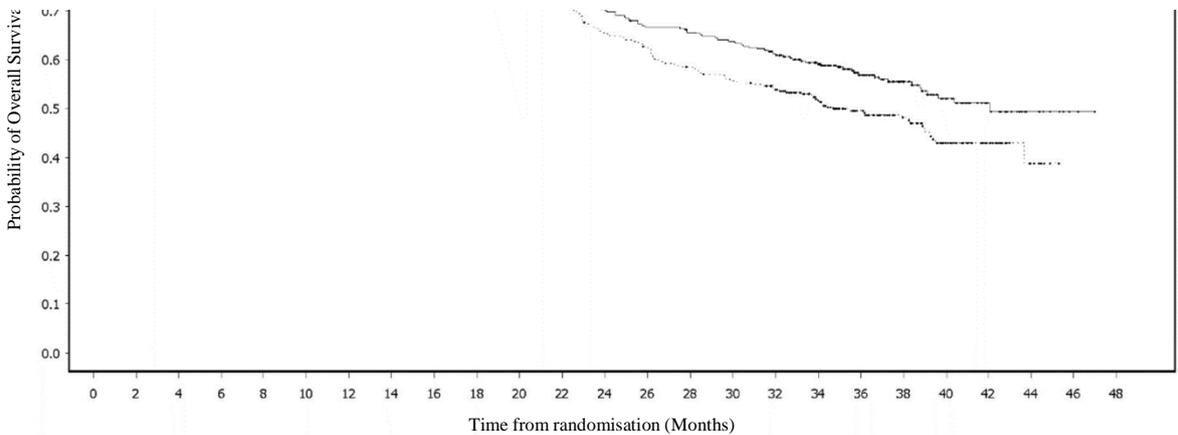
Number of patients at risk:

Olaparib 300 mg bd + Abiraterone 1000 mg qd

399	367	340	313	301	274	251	227	219	167	104	87	57	26	5	4	0	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	---	---	---	---

Placebo bd + Abiraterone 1000 mg qd

397	359	338	306	297	264	232	198	186	141	87	73	43	17	2	1	0	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	---	---	---	---



Number of patients at risk:

Olaparib 300 mg bd + Abiraterone 1000 mg qd

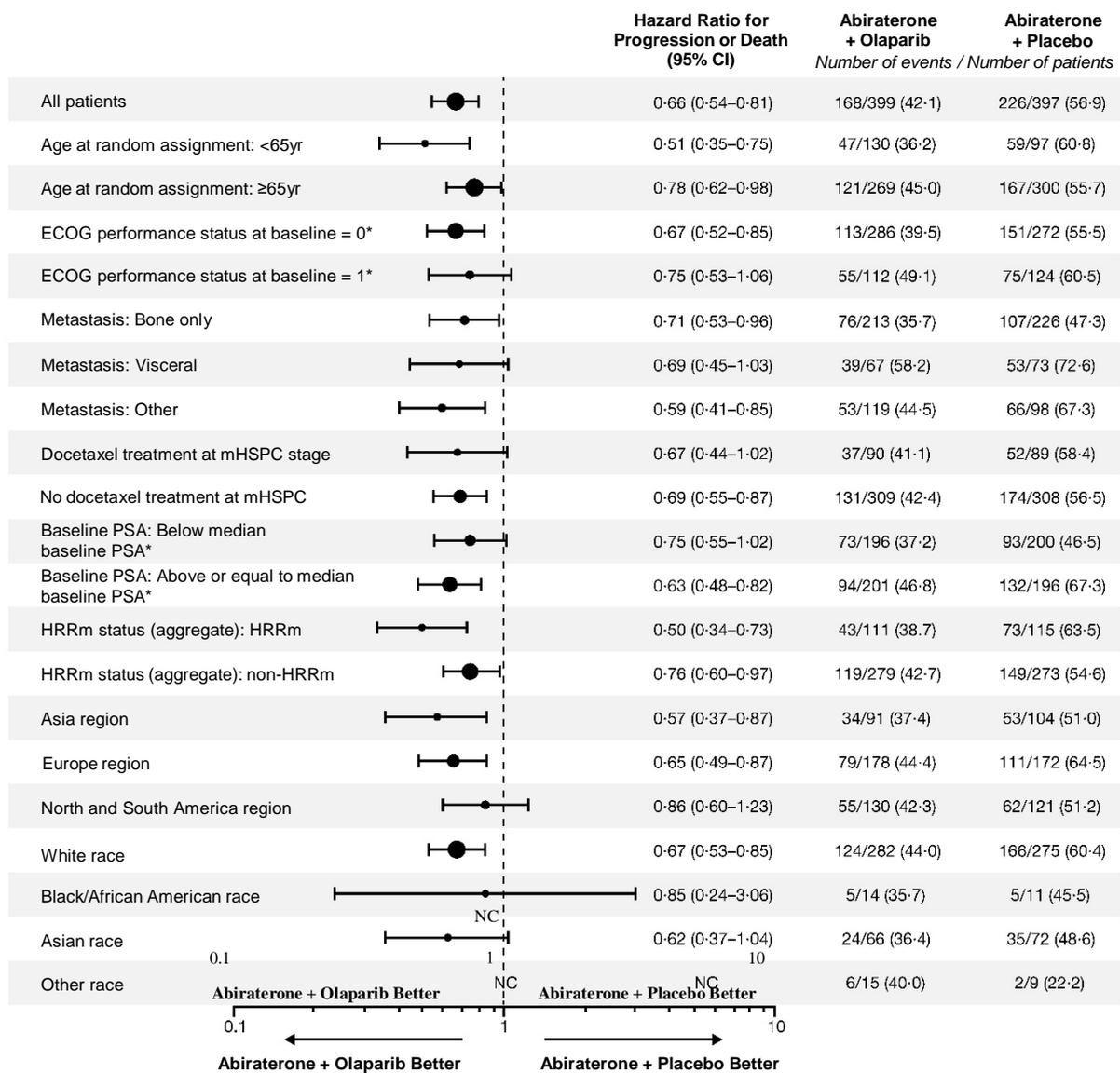
399	399	391	385	374	364	349	334	318	312	298	283	273	258	253	246	226	192	135	96	63	29	10	2	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	---	---

Placebo bd + Abiraterone 1000 mg qd

397	395	388	383	376	370	355	337	316	305	301	282	254	241	225	213	201	157	119	84	53	25	7	0	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	---	---	---

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Figure 20 PROpel : Forêt parcelle de sous-groupe analyse de rPFS



(enquêteur évalué) (50% maturité) COD 30 Juillet 2021

Chaque analyse de sous-groupe a été réalisée à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox contenant un terme pour le traitement, le facteur, et traitement par interaction factorielle. Un rapport de risque < 1 implique un risque plus faible de progression sous olaparib. La taille d'un cercle est proportionnel à le nombre de événements. Tous sous-groupes dans ce chiffre sont basé sur données depuis le eCRF.

*Exclut les patients sans évaluation de base. IC : intervalle de confiance, ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; HRRm : mutation du gène de réparation par recombinaison homologue ; mHSPC : cancer de la prostate métastatique hormono-sensible ; NC: non calculable; Message d'intérêt public : spécifique à la prostate antigène.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Pédiatrique population

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec OLAFRA dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique, dans le cancer de l'ovaire (à l'exclusion rhabdomyosarcome et germe cellule tumeurs) (voir section 4.2 pour information sur pédiatrique utiliser).

5.2 Pharmacocinétique propriétés

La pharmacocinétique de l'olaparib à la dose de 300 mg est caractérisée par un effet plasmatique apparent. autorisation de ~ 7 L/h, un apparent volume de distribution de ~ 158 L et un Terminal demi-vie de 15 heures.

Lors de doses multiples, un taux d'accumulation de l'ASC de 1,8 a été observé et la pharmacocinétique semblait être en fonction du temps à un petit étendue.

Absorption

Après administration orale d'olaparib sous forme de comprimés (2 x 150 mg), l'absorption est rapide. avec médian culminer plasma concentration typiquement atteint 1,5 heures après dosage.

La co-administration avec de la nourriture a ralenti le taux (t_{max} retardé de 2,5 heures et C_{max} réduit de environ 21 %) mais n'a pas affecté de manière significative le degré d'absorption de l'olaparib (ASC augmenté 8 %). Par conséquent, OLAFRA peut être pris sans égard à nourriture (voir section 4.2).

Distribution

Le *dans vitro* plasma protéine obligatoire est environ 82% à dix $\mu\text{g}/\text{mL}$ lequel est environ C_{max} . _

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

In vitro, la liaison de l'olaparib aux protéines plasmatiques humaines était dose-dépendante ; la fraction liée était environ 91 % à 1 µg/mL, réduisant à 82 % à 10 µg/mL et à 70 % à 40 µg/mL. Dans les solutions de protéines purifiées, la fraction d'olaparib liée à l'albumine était d'environ 56 %, ce qui était indépendant des concentrations d'olaparib. En utilisant le même test, la fraction liée à l'acide alpha-1 glycoprotéine était 29% à dix µg/mL avec un s'orienter de diminué obligatoire à plus haut concentration.

Biotransformation

In vitro, les CYP3A4/5 se sont révélés être les enzymes principalement responsables du métabolisme desolaparib (voir section 4.5).

Après l'administration orale de ¹⁴C-olaparib à des patientes, l'olaparib inchangé représentait la majorité de la radioactivité circulante dans le plasma (70 %) et constituait le principal composant trouvé dans les deux urine et selles (respectivement 15 % et 6 % de la dose). Le métabolisme de l'olaparib est étendu. Lela majorité du métabolisme était attribuable à des réactions d'oxydation avec un certain nombre de composants produit en subissant une conjugaison ultérieure avec un glucuronide ou un sulfate. Jusqu'à 20, 37 et 20 métabolites ont été détectés respectivement dans le plasma, l'urine et les selles, la majorité d'entre eux représentant <1 % de la dosé matériel. UN anneau ouvert fragment pipérazine-3-ol, et deux mono-oxygéné métabolites (chaque ~10 %) étaient les principaux composants circulants, l'un des métabolites mono-oxygénés étant égalementétant le métabolite majeur des excréments (6% et 5% de la radioactivité urinaire et fécale, respectivement).

In vitro, l'olaparib n'a produit que peu ou pas d'inhibition de l'UGT1A4, de

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

l'UGT1A9, de l'UGT2B7 ou des CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1 et ne devrait pas être cliniquement significatif en fonction du temps inhibiteur de l'une de ces enzymes CYP. L'olaparib a inhibé l'UGT1A1 *in vitro*, mais la PBPK les simulations suggèrent que cela n'a pas d'importance clinique. *In vitro*, l'olaparib est un substrat de l'efflux transporteur P-gp, cependant, ce est peu probable à être de clinique importance (voir section 4.5).

In vitro, les données montrent également que l'olaparib n'est pas un substrat pour OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ou MRP2 et est pas un inhibiteur de OATP1B3, OAT1 ou MRP2.

Élimination

Suivant un célibataire dose de ¹⁴C-olaparib, ~86% de le dosé radioactivité était rétabli dans un 7 jours période de collecte, ~44 % via l'urine et ~42 % via les selles. La majorité du matériel a été excrétée comme métabolites.

Spécial populations

Dans population basé PK analyses, patient âge, genre, poids, tumeur emplacement ou course (y compris Blanc et Japonais les patients) étaient pas significatif covariables.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Rénal déficience

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 ml/min), l'ASC a augmenté de 24 % et C_{max} de 15 % par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Aucun ajustement posologique de OLAFRA n'est requis pour les patients avec bénin rénal déficience.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 31 à 50 ml/min), l'ASC a augmenté de 44 % et C_{max} de 26 % par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Ajustement de la dose de OLAFRA est recommandé pour les patients avec modéré rénal déficience (voir section 4.2).

Il n'existe aucune donnée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale (créatinine autorisation <30 ml/min).

Hépatique déficience

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classification A de Child-Pugh), l'ASC a augmenté de 15 % et C_{max} de 13 % et chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classification Child-Pugh B), ASC augmenté de 8 % et la C_{max} a diminué de 13 % par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Non Un ajustement posologique de OLAFRA est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir paragraphe 4.2). Il n'existe aucune donnée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh). C).

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Pédiatrique population

Non études avoir a été mené à enquêter le pharmacocinétique de olaparib dans pédiatrique les patients.

5.3 Préclinique sécurité données

Dose répétée toxicité

Dans des études de toxicité à doses répétées d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez le rat et le chien, des doses orales quotidiennes d'olaparib étaient bien tolérés. Le principal organe cible de la toxicité chez les deux espèces était la moelle osseuse, avec associé changements dans périphérique hématologie paramètres. Ces changements étaient réversible dans 4 semaines après l'arrêt du traitement. Chez le rat, des effets dégénératifs minimes sur le tractus gastro-intestinal ont également été observés. Ces résultats se sont produits à des expositions inférieures à celles observées cliniquement. Études utilisant des os humains Les cellules de la moelle osseuse ont également montré qu'une exposition directe à l'olaparib peut entraîner une toxicité pour les cellules de la moelle osseuse chez *ex vivre* essais.

Génotoxicité

L'olaparib n'a montré aucun potentiel mutagène, mais s'est révélé clastogène dans les cellules de mammifères *in vitro*. Quand administré par voie orale à des rats, l'olaparib a induit des micronoyaux dans la moelle osseuse. Cette clastogénicité est cohérente avec le connu pharmacologie de olaparib et indique potentiel pour génotoxicité dans homme.

Cancérogénicité

Cancérogénicité études avoir pas a été mené avec olaparib.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Reproducteur toxicologie

Dans une étude sur la fertilité féminine dans laquelle des rats ont reçu une dose jusqu'à l'implantation, bien qu'un œstrus prolongé ait été observé chez certains animaux, les performances d'accouplement et le taux de gestation n'ont pas été affectés. Cependant, il y avait une légère réduction dans embryofœtal survie.

Dans rat embryofœtal développement des études, et à dose les niveaux que a fait pas induire significatif materneltoxicité, l'olaparib a entraîné une survie embryo-fœtale réduite, une réduction du poids fœtal et du fœtus anomalies du développement, y compris des malformations oculaires majeures (par exemple anophtalmie, microphthalmie), vertébrale/côte malformation et viscéral et squelettique anomalies.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste de excipients

Noyau de

la

tablette

Copovido

ne

Silice colloïdale

anhydre Mannitol

Sodium stéaryle fumarate

Enrobage

du

comprimé

Hypromell

ose

Macrogol

400

Dioxyde de titane

(E171) Fer oxyde

jaune (E172)

Fer oxyde noir (E172) (150 mg comprimés seulement)

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

5.3 **Étagère vie**

4 années.

5.4 **Spécial précautions pour stockage**

Magasin dans le original emballer dans commande à protéger depuis humidité.

Ce médicinal produit fait pas exiger n'importe lequel spécial température stockage conditions.

5.5 **Nature et Contenu de récipient**

Plaquette Alu/Alu non perforée contenant 8

comprimés pelliculés. Paquet tailles:

56 pelliculé comprimés (7 ampoules).

Conditionnement multiple contenant 112 (2

boîtes de 56) comprimés pelliculés. Pas tous

paquet tailles peut être commercialisé.

5.6 **Spécial précautions pour élimination**

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

ANNEXE II

- A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER**

- B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATIONAUTORISATION**

- C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ETEFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL PRODUIT**

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

**A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT
L'APPROVISIONNEMENT ET UTILISER**

Médicinal produit sujet à limité médical ordonnance (voir Annexe JE: Résumé de ProduitCaractéristiques, section 4.2).

**B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE
COMMERCIALISATIONAUTORISATION**

- **Périodique sécurité mise à jour rapports (PSUR)**

Les conditions de dépôt des PSUR pour ce médicament sont précisées dans la liste des Dates de référence de l'Union (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et n'importe lequel subséquent mises à jour publié sur le européen médicaments portail Web.

**C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA
SÉCURITÉ ETEFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL
PRODUIT**

- **Risque gestion plan (PMR)**

Le commercialisation autorisation titulaire (MAH) devoir effectuer le requis pharmacovigilance activités et les interventions détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 du plan de marketing. autorisation et n'importe lequel convenu subséquent mises à jour de le RMP.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Un mis à jour PGR devrait être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouvelles informations reçues susceptibles d'entraîner une modification significative du profil bénéfice/risque ou à la suite d'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation des risques) franchie.
- **Obligation à conduire post-autorisation mesures**

Le MAH doit déclarer, dans le délai, le ci-dessous, les mesures:

Description	Exigible date
<p>PAES : Afin de confirmer davantage l'efficacité de l'olaparib en traitement d'entretien après la chimiothérapie de première intention à base de platine chez les patients porteurs d'une mutation <i>BRCA</i> haut grade sévère ovarien cancer, le MAH doit soumettre le mis à jour PFS2, mis à jour Résultats de SG et SG finaux de l'étude D0818C00001 (SOLO1), une étude randomisée de phase III en double aveugle contrôlé par placebo multicentrique étude.</p> <p>Le rapport d'étude clinique doit être soumis par:</p>	<p>Décembre 2029</p>

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET EMBALLER BROCHURE

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

A. ÉTIQUETAGE

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

OLAFRA 100 mg comprimés
pelliculésolaparib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque pelliculé tablette contient 100 mg de olaparib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Pelliculé
comprimés 56
pelliculé
comprimés

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral utiliser
Lire le emballer brochure avant utiliser.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder dehors de le vue et atteindre de enfants.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Magasin dans le original emballer dans commande à protéger de humidité.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

B. EMBALLER BROCHURE

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Emballer brochure: Information pour le patient

**OLAFRA 100 mg comprimés
pelliculés**

**OLAFRA 150 mg comprimés
pelliculésolaparib**

**Lire tous de ce brochure soigneusement avant toi commencer prise ce
médecine parce que il contient important information pour toi.**

- Garder ce brochure. Toi peut besoin à lire il encore.
- Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions, demander ton médecin, pharmacien ou infirmière.
- Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à d'autres. Cela pourrait leur nuire, même si leur panneaux de maladie sont le même comme le vôtre.
- Si toi obtenir n'importe lequel côté effets, parler à ton médecin, pharmacien ou infirmière. Ce comprend n'importe lequel possible côté effets pas répertorié dans ce brochure. Voir section 4.

Quoi est dans ce brochure

1. Quoi OLAFRA est et quoi il est utilisé pour
2. Quoi toi besoin à savoir avant toi prends OLAFRA
3. Comment à prendre OLAFRA
4. Possible côté effets
5. Comment à magasin OLAFRA
6. Contenu de le paquet et autre information

1. Qu'est-ce que OLAFRA et dans

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

quel cas est-il utilisé **Quoi OLAFRA**

est et comment il travaux

OLAFRA contient le principe actif olaparib. L'olaparib est un type de médicament anticancéreux appelé PARP.inhibiteur (poly [adénosine diphosphate-ribose] inhibiteur de polymérase).

Les inhibiteurs de PARP peuvent détruire les cellules cancéreuses qui ne parviennent pas à réparer les dommages causés à l'ADN. Ces spécifiques cancer cellules peut être identifié par:

- réponse à platine chimiothérapie, ou
- regarder pour défectueux ADN réparation les gènes, tel comme *BRCA* (Sein Cancer) gènes.

Lorsque OLAFRA est utilisé en association avec l'abiratérone (un inhibiteur de signalisation des récepteurs androgènes), la combinaison peut contribuer à renforcer l'effet anticancéreux dans les cellules cancéreuses de la prostate avec ou sans défaut ADN réparation gènes (par exemple, *BRCA* gènes).

Quoi OLAFRA est utilisé pour

OLAFRA est utilisé pour le traitement de

- **un taper de ovarien cancer (*BRCA* muté) que a a répondu à le d'abord traitement avec standard chimiothérapie à base de platine.**
 - o UN test est utilisé à trouver dehors si toi avoir *BRCA* muté ovarien cancer.
- **ovarien cancer que a viens dos (récurrent) . Il peut être utilisé après le cancer a a répondu à précédent traitement avec standard à base de platine chimiothérapie.**

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

- **un type de cancer de l'ovaire (HRD positif tel que défini par une mutation *BRCA* ou un instabilité) qui a répondu au premier traitement avec du platine standard chimiothérapie et bévacicumab . OLAFRA est utilisé ensemble avec bévacicumab.**
- **un taper de sein cancer (*BRCA* muté, HER2-négatif) quand le cancer a pas propagé à d'autres parties du corps et un traitement sera administré après la chirurgie (traitement après la chirurgie est appelé traitement adjuvant). Vous auriez dû recevoir une chimiothérapie médicaments avant ou après une intervention chirurgicale. Si votre cancer est positif aux récepteurs hormonaux, votre médecin peut aussi prescrire hormonal traitement.**
 - o UN test est utilisé à trouver dehors si toi avez une mutation *BRCA* sein cancer.
- **un type de cancer du sein (*BRCA* muté, HER2 négatif) qui s'est propagé au-delà du tumeur originelle . Vous devriez avoir reçu des médicaments de chimiothérapie avant ou après votre cancer s'est propagé.**
 - o UN test est utilisé à trouver dehors si toi avez une mutation *BRCA* sein cancer.
- **un taper de pancréatique cancer (*BRCA* muté) que a a répondu à le d'abord traitement avec standard chimiothérapie à base de platine.**
 - o UN test est utilisé à trouver dehors si toi avoir *BRCA* muté pancréatique cancer.
- **un type de cancer de la prostate (*BRCA* muté) qui s'est propagé au-delà de la tumeur d'origine et Non plus long répond à médical ou chirurgical traitement à inférieur testostérone. Toi devrait avoir reçu certain hormonal les traitements, tel comme enzalutamide ou abiratérone**

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

acétate.

- o UN test est utilisé à trouver dehors si toi avoir *BRCA* muté prostate cancer.
- **un type de cancer de la prostate qui s'est propagé à d'autres parties du corps (métastatique) au-delà la tumeur d'origine et ne répond plus à un traitement médical ou chirurgical qui abaisse testostérone.** OLAFRA est utilisé en association avec un autre médicament anticancéreux appelé l'abiratérone, ensemble avec le stéroïde médecine, prednisone ou prednisolone.

Lorsque OLAFRA est administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux, il est important que vous lire les notices de ces autres médicaments. Si vous avez des questions sur ces médicaments, demander ton médecin.

2. **Ce que vous devez savoir avant de**

prendre OLAFRA Faire pas prendre OLAFRA

- si toi sont allergique à olaparib ou n'importe lequel de le autre ingrédients de ce médecine (répertorié dans section 6)
- si toi sont allaitement maternel (voir section 2 ci-dessous pour plus information).

Ne prenez pas OLAFRA si l'une des situations ci-dessus s'applique à vous. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant prise OLAFRA.

Avertissements et précautions

Parler à ton médecin, pharmacien ou infirmière avant ou pendant traitement avec OLAFRA

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

- si votre nombre de cellules sanguines est faible lors des tests. Il peut s'agir de faibles taux de sang rouge ou blanc, cellules ou une faible numération plaquettaire. Voir la section 4 pour plus d'informations sur ces effets indésirables, y compris les signes et symptômes auxquels vous devez prêter attention (par exemple, fièvre ou infection, ecchymoses ou saignements). Dans de rares cas, cela peut être le signe de problèmes osseux plus graves, moelle tel comme 'myélodysplasique syndrome' (MDS) ou 'aigu myéloïde leucémie' (AML).
- si vous ressentez des symptômes nouveaux ou aggravés d'essoufflement, de toux ou une respiration sifflante. Un petit nombre de patients traités par OLAFRA ont signalé une inflammation des poumons. (pneumopathie). Pneumopathie est un sérieux condition que peut souvent exiger hôpital traitement.
- si toi expérience n'importe lequel nouveau ou détérioration symptômes de douleur ou gonflement dans un extrémité, essoufflementessoufflement, douleur thoracique, respiration plus rapide que la normale ou battement du cœur plus rapide que la normale. Un petit nombre de patients traités par OLAFRA auraient développé un caillot de sang dans un profond veine, généralement dans le jambe (veineux thrombose), ou un caillot dans le poumons (pulmonaire embolie).
- si vous remarquez un jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux, des urines anormalement foncées (brunes). coloré), douleur sur le côté droit de l'estomac (abdomen), fatigue, sensation de moins faim nausées et vomissements inhabituels ou inexplicés, contactez immédiatement votre médecin car cela pourrait indiquer problèmes avec

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg
ton foie.

Si toi pense n'importe lequel de ces peut appliquer à toi, parler à ton médecin, pharmacien ou infirmière avant ou pendant traitement avec OLAFRA.

Essais et chèques

Ton médecin volonté vérifier ton sang avant et pendant traitement avec OLAFRA.

Toi volonté avoir un sang test

- avant traitement
- chaque mois pour le d'abord année de traitement
- à régulier intervalles décidé par ton médecin après le d'abord année de traitement.

Si votre numération globulaire tombe à un niveau bas, vous devrez peut-être recevoir une transfusion sanguine (là où vous êtes donné nouveau sang ou produits à base de sang d'un donateur).

Autre médicaments et OLAFRA

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmière si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicaments. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et les plantes médicinales. C'est car OLAFRA peut affecter le mode d'action de certains autres médicaments. De plus, certains autres médicaments peuvent affecter le chemin OLAFRA travaux.

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmière si vous prenez ou prévoyez de prendre l'un des médicaments suivants : médicaments

- n'importe lequel autre anticancéreux médicaments
- un vaccin ou un médecine que supprime le immunitaire système, comme toi peut besoin à être étroitement surveillé
- l'itraconazole, fluconazole - utilisé pour fongique infections

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

- la télichromycine, la clarithromycine, érythromycine - utilisé pour bactérien infections
- les inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir ou le cobicistat, le bocéprévir, le télaprévir, la névirapine, éfavirenz - utilisé pour viral infections, y compris VIH
- la rifampicine, la rifapentine, rifabutine - utilisé pour bactérien infections, y compris tuberculose (TB)
- phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital - utilisés comme sédatif ou pour traiter les crises (convulsions) et épilepsie
- remèdes à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) - utilisés principalement pour dépression
- digoxine, diltiazem, furosémide, vérapamil, valsartan - utilisés pour traiter les maladies cardiaques ou les sang pression
- bosentan - utilisé à traiter pulmonaire artère hypertension
- statines, par exemple simvastatine, pravastatine, rosuvastatine - utilisées pour abaisser le cholestérol sanguin les niveaux
- dabigatran – utilisé à mince le sang
- le glibenclamide, la metformine, répaglinide - utilisé à traiter diabète
- ergot alcaloïdes - utilisé à traiter migraine et maux de tête
- fentanyl - utilisé à traiter cancer douleur
- pimozide, quétiapine - utilisé à traiter mental santé problèmes
- cisapride - utilisé à traiter estomac problèmes
- colchicine – utilisé à traiter goutte
- la cyclosporine, le sirolimus, tacrolimus - utilisé à réprimer le immunitaire système
- méthotrexate - utilisé à traiter cancer, rhumatoïde arthrite et psoriasis.

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmière si vous prenez l'un des médicaments ci-dessus ou tout autre médicament. Les médicaments répertoriés ici peut pas être le seulement ceux que pourrait affecter OLAFRA.

OLAFRA avec boire

Faire pas boire pamplemousse jus alors que toi sont être traité avec OLAFRA. Il peut affecter le chemin le médecine travaux.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

La contraception, grossesse et allaitement maternel

Femelle les patients

- Toi devrait pas prends OLAFRA si tu es enceinte ou pourrait devenir enceinte. Ce est parce que il peut nuire un à naître bébé.
- Vous ne devez pas tomber enceinte pendant que vous prenez ce médicament. Si vous avez des relations sexuelles, vous devriez utiliser deux méthodes de contraception efficaces pendant que vous prenez ce médicament et pendant 6 mois après prendre la dernière dose de OLAFRA. On ne sait pas si OLAFRA peut affecter l'efficacité de certains contraceptifs hormonaux. Veuillez informer votre médecin si vous prenez un traitement hormonal. contraceptif, car votre médecin peut recommander l'ajout d'un contraceptif non hormonal méthode.
- Vous devriez passer un test de grossesse avant de commencer OLAFRA, à des moments réguliers pendant le traitement. et 6 mois après avoir pris la dernière dose de OLAFRA. Si vous tombez enceinte pendant cette période, toi doit parler à ton médecin droit loin.
- On ne sait pas si OLAFRA passe dans le lait maternel. N'allaites pas si vous prenez OLAFRA et pour 1 mois après prise le dernier dose de OLAFRA. Si toi sont planification à allaiter, dire ton médecin.

Mâle les patients

- Vous devez utiliser un préservatif lorsque vous avez des rapports sexuels avec une partenaire féminine, même si elle est enceinte, prendre OLAFRA et pendant 3 mois après avoir pris la dernière dose. On ne sait pas si OLAFRA passe dans sperme.
- Ton femelle partenaire doit aussi utiliser un approprié méthode de la contraception.
- Toi doit pas faire un don sperme alors que prise OLAFRA et pour 3 mois après prise le dernier dose.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Conduite et en utilisant Machines

OLAFRA peut influence ton capacité à conduire et utiliser Machines. Si toi sentir vertigineux, faible ou fatigué alors que prise OLAFRA, faire pas conduire ou utiliser outils ou Machines.

Information sur autre ingrédients dans ce médecine

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé de 100 mg ou 150 mg, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

3. Comment à prends OLAFRA

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin, pharmacien ou infirmière vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmière si toi sont pas bien sûr.

Comment à prendre

Avaler OLAFRA comprimés entier, avec ou sans nourriture.

- Prendre OLAFRA une fois dans le matin et une fois dans le soirée.
- Ne pas mâcher, écraser, dissoudre ou diviser les comprimés car cela pourrait affecter la rapidité d'administration du médicament. obtient dans ton corps.

Comment beaucoup à prendre

- Ton médecin volonté dire toi comment beaucoup comprimés de OLAFRA à prendre. Il est important que toi prendre le dose totale recommandée chaque jour. Continuez à le faire aussi longtemps que votre médecin, pharmacien ou infirmière raconte toi à.
- La dose habituelle recommandée est de 300 mg (2 comprimés de 150 mg) deux fois par jour, soit un total de 4 comprimés. chaque jour.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Ton médecin peut prescrire un différent dose si

- vous avez des problèmes avec vos reins. Il vous sera demandé de prendre 200 mg (2 comprimés de 100 mg) deux fois un jour – un total de 4 comprimés chaque jour.
- toi sont prise certain médicaments que peut affecter OLAFRA (voir section 2).
- toi avoir certain côté effets alors que toi sont prise OLAFRA (voir section 4). Ton médecin peut inférieur ton dose ou arrêtr traitement, soit pour un court temps ou en permanence.

Si toi prendre plus de OLAFRA que toi devrait

Si vous avez pris plus de OLAFRA que votre dose normale, contactez directement votre médecin ou l'hôpital le plus proche.loin.

Si toi oublier à prendre OLAFRA

Si toi oublier à prendre OLAFRA, prendre ton suivant normale dose à c'est programmé temps. Faire pas prendre un doubledose (deux doses à le même temps) à faire en haut pour un oublié dose.

Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions sur le utiliser de ce médecine, demander ton médecin, pharmacien ou infirmière.

4. Possible côté effets

Comme tous médicaments, ce médecine peut cause côté effets, bien que pas tout le monde obtient eux.

Dire ton médecin droit loin si toi avis n'importe lequel

de le suivantTrès commun (peut affecter davantage

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

que 1 dans dix personnes)

- sensation d'essoufflement, sensation de grande fatigue, peau pâle ou rythme cardiaque rapide : il peut s'agir de symptômes de un diminuer dans le nombre de rouge sang cellules (anémie).

Rare (peut affecter en haut à 1 dans 100 personnes)

- allergique réactions (par exemple urticaire, difficulté respiration ou avaler, vertiges lequel sont panneaux etsymptômes de hypersensibilité réactions).
- qui démange éruption cutanée ou gonflé, rougi peau (dermatite).
- sérieux problèmes avec os moelle (myélodysplasique syndrome ou aigu myéloïde leucémie). Voir section 2.

Autre côté effets inclure

Très commun (peut affecter plus que 1 dans dix personnes)

- sentiment malade (nausée)
- être malade (vomissement)
- sentiment fatigué ou faible (fatigue)
- indigestion ou brûlures d'estomac (dyspepsie)
- perte de appétit
- mal de tête
- changements dans goût de nourriture (dysgueusie)
- sentiment vertigineux
- toux
- essoufflement de haleine (dyspnée)
- diarrhée - si il obtient grave, dire ton médecin droit loin.

Très commun côté effets que peut montrer en haut dans sang essais

- faible nombre de globules blancs (leucopénie ou neutropénie), ce qui peut diminuer votre capacité à vous battre infection et peut être associé avec fièvre.

Commun (peut affecter en haut à 1 dans dix personnes)

- éruption cutanée
- douloureux bouche (stomatite)
- douleur dans le estomac zone sous le côtes (supérieur abdominal douleur).

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

- sang caillot dans un profond veine, généralement dans le jambe (veineux thrombose) que peut cause symptômes telcomme une douleur ou un gonflement des jambes, ou un caillot dans les poumons (embolie pulmonaire) pouvant provoquer des symptômes tels qu'un essoufflement, des douleurs thoraciques, une respiration plus rapide que la normale ou cœur bat plus vite que normale.

Commun côté effets que peut montrer en haut dans sang essais

- faible nombre de globules blancs (lymphopénie), ce qui peut diminuer votre capacité à combattre l'infection et peut être associé avec fièvre
- diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie) - vous remarquerez peut-être ce qui suit symptômes
 - o ecchymoses ou saignement pour plus long que habituel si toi blesser toi-même
- augmenter dans sang créatinine - ce test est utilisé à vérifier comment ton reins sont fonctionnement.
- anormal foie fonction essais.

Rare côté effets que peut montrer en haut dans sang essais

- augmenter dans le taille de rouge sang cellules (pas associé avec n'importe lequel symptômes).

Rare (peut affecter en haut à 1 dans 1 000 personnes)

- soin du visage gonflement (angio-œdème).
- douloureux inflammation de le gras tissu sous le peau (érythème nodosum).

Pas connu (ne peut pas être estimé depuis disponible données)

- des signes de problèmes hépatiques, tels qu'un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), nausées ou vomissements, douleur du côté droit de l'estomac (abdomen), urine foncée (brune coloré), sentiment moins affamé que habituel, fatigue.

Votre médecin analysera votre sang tous les mois pendant la première

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

année de traitement et à intervalles réguliers. après cela. Votre médecin vous dira si des modifications de votre test sanguin pourraient être nécessaires. traitement.

Si toi avis n'importe lequel côté effets pas répertorié dans ce brochure, s'il te plaît contact ton médecin droit loin.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

Rapports de côté effets

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière. Cela inclut tous les côtés possibles effets non répertoriés dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets secondaires directement via le reporting national. système répertorié dans annexe V. _ Par rapport côté effets toi peut aide fournir plus information sur le sécurité de ce médecine.

5. Comment à magasin OLAFRA

Garder ce médecine dehors de le vue et atteindre de enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. Le expiration date fait référence à le dernier jour de que mois.

Ce médecine fait pas exiger n'importe lequel spécial

température stockage conditions. Magasin dans le original

emballer dans commande à protéger depuis humidité.

Faire pas lancer loin n'importe lequel médicaments via Eaux usées ou ménage déchets. Demander ton pharmacien comment à lancer loin médicaments toi Non plus long utiliser. Ces mesures volonté aide protéger le environnement.

Olaparib 100 mg & Olaparib 150 mg

6. Contenu du pack et autres

informations Quoi OLAFRA contient

Le actif substance est l'olaparib.

- Chaque OLAFRA 100 mg pelliculé tablette contient 100 mg d'olaparib.
- Chaque OLAFRA 150 mg pelliculé tablette contient 150 mg d'olaparib.

Le autre ingrédients (excipients) sont

- Tablette cœur: la copovidone, silice colloïdal anhydre, le mannitol, sodium stéaryle fumarate.
- Enrobage du comprimé : hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), fer oxyde noir (E172) (150 mg comprimés seulement).

Voir section 2 "Information sur autre ingrédients dans ce médecine".